



HAL
open science

Étude descriptive de l'influence des médicaments et de leurs effets indésirables en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût, sur l'état nutritionnel de sujets âgés hospitalisés

Anne-Sophie Rhodes

► **To cite this version:**

Anne-Sophie Rhodes. Étude descriptive de l'influence des médicaments et de leurs effets indésirables en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût, sur l'état nutritionnel de sujets âgés hospitalisés. Sciences pharmaceutiques. 2002. dumas-01394644

HAL Id: dumas-01394644

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01394644>

Submitted on 9 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2 exemplaires

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci - la Tronche

Année : 2002

N° d'ordre:

7025

Etude descriptive de l'influence des médicaments et de leurs effets indésirables, en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût, sur l'état nutritionnel de sujets âgés hospitalisés

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Conformément aux dispositions du décret n°88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE

Présenté à la Faculté de Pharmacie de Grenoble
Et soutenu publiquement le 28 juin 2002
Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par RHODES Anne-Sophie
[Données à caractère personnel]

JURY

Président : Monsieur le Professeur J.CALOP

**Membres : Monsieur le Docteur P. COUTURIER
Madame le Docteur C. BARJHOUX
Madame le Docteur J. GOUDABLE**



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Domaine de la Merci - la Tronche

Année : 2002

N° d'ordre:

**Etude descriptive de l'influence des médicaments et de
leurs effets indésirables, en terme de sécheresse buccale
et de perturbation du goût, sur l'état nutritionnel de
sujets âgés hospitalisés**

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Conformément aux dispositions du décret n°88-996 du 19 octobre 1988, tient lieu de

THESE

Présenté à la Faculté de Pharmacie de Grenoble
Et soutenu publiquement le 28 juin 2002
Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Par **RHODES Anne-Sophie**
[Données à caractère personnel]

JURY

Président : Monsieur le Professeur J.CALOP

**Membres : Monsieur le Docteur P. COUTURIER
Madame le Docteur C. BARJHOUX
Madame le Docteur J. GOUDABLE**



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEW	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
 FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT
 ALLENET
 BARTOLI
 BOUMENDJEL
 BURMEISTER
 CARON
 CHARLON
 DELETRAZ
 DIJOUX-FRANCA
 DURMORT-MEUNIER
 ESNault
 FAURE
 FAURE-JOYEUX
 FOUCAUD-GAMEN
 GEZE
 GILLY
 GUIRAUD
 GROSSET
 HININGER-FAVIER
 KRIVOBOK
 MORAND
 NICOLLE
 PERA
 PEYRIN
 PINEL
 RAVEL
 RIBUOT
 RICHARD
 RIONDEL
 TAILLANDIER
 VILLEMmain
 VILLET

Delphine
 Benoît
 Marie-Hélène
 Ahcène
 Wilhelm
 Cécile
 Claude
 Martine
 M.-Geneviève
 Claire
 Danielle
 Patrice
 Marie
 Jacqueline
 Annabelle
 Catherine
 Pascale
 Catherine
 Isabelle
 Serge
 Jean-Marc
 Edwige
 Marie-Hélène
 Eric
 Claudine
 Anne
 Diane
 Jean-Michel
 Jacqueline
 Georges
 Danièle
 Annick

Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Pharmacie Clinique et Biotech.
 Pharmacognosie
 Physique
 Biologie Moléculaire
 Chimie Pharmacie
 Droit Economie pharmaceutique
 Pharmacognosie
 Virologie moléculaire structur
 Chimie Analytique
 Biochimie C
 Physiologie-Pharmacologie.
 Bactériologie-Virologie.
 Pharmacotechnie Galénique
 Chimie Thérapeutique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 LBSO-Biochimie C
 Botanique-Cryptogamie
 Chimie thérapeutique
 Chimie organique
 Chimie organique
 Chimie Analytique Alimentaire
 Parasitologie
 Chimie Analytique
 Physio. Pharmaco
 Chimie Toxico-Ecotoxicologie
 Physiologie Pharmacologie
 Chimie organique
 Physique Pharmacie
 Chimie analytique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean CALOP,

Qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.
Je le remercie de m'avoir fait découvrir et apprécier la Pharmacie Clinique.
Ses enseignements au cours de mes études m'ont été précieux
et je lui témoigne toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Pascal COUTURIER,

Qui est à l'origine de cette thèse.
Je le remercie de m'avoir fait partager son point de vue de clinicien
et ses attentes au cours de la réalisation de ce travail.

A Madame le Docteur Claude BARJHOUX,

Je la remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail.

A Madame le Docteur Joëlle GOUDABLE,

Je la remercie très sincèrement d'avoir accepté de faire partie du jury.

A mes parents,

En témoignage de ma reconnaissance.
Je vous remercie de votre compréhension et de votre soutien.

A Natacha et Christophe,

A toute ma famille,

A Christine,

En souvenir de nos études

A mes amis,

A Sophie MARLAIX-ARGENTO,

Que je tiens à remercier tout particulièrement pour
m'avoir transmis les données cliniques nécessaires à
l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

L'avancée en âge s'accompagne d'une augmentation progressive de la fréquence de malnutrition chez les personnes âgées. Cette malnutrition se traduit essentiellement par une dénutrition protéino-énergétique et/ou par des carences en vitamines et en oligo-éléments.

La malnutrition protéino-énergétique est extrêmement fréquente chez les sujets âgés hospitalisés ou chez ceux vivants en institution. A domicile, sa prévalence est d'environ 3 % à partir de 65 ans, sûrement plus après 80 ans (18). A l'hôpital, une malnutrition modérée à sévère est observée chez environ un malade âgé sur deux admis en court séjour. En institution gériatrique, la prévalence est variable selon la méthodologie et le type d'institution (maison de retraite, maison de retraite médicalisée, long séjour). Elle varie de 20 à 60 % (18, 60).

Toute malnutrition entraîne une fragilisation du sujet âgé, avec une altération de l'état général se traduisant par un amaigrissement, une asthénie, une anorexie et des troubles psychiques. La morbidité infectieuse et la mortalité sont augmentées.

Les causes de malnutrition sont multiples et souvent intriquées, en particulier à l'hôpital ou dans les institutions. Elles peuvent provenir d'une insuffisance d'apport ou d'une augmentation des besoins. Cette dernière est le plus souvent liée à un hypercatabolisme, conséquence de pathologies diverses, parfois au vieillissement. La diminution des apports peut être liée à l'état de santé général, aux habitudes alimentaires, à la situation socio-économique ou à la santé bucco-dentaire.

L'état de santé bucco-dentaire est un facteur important dans le maintien du statut nutritionnel du sujet âgé. Une atteinte des fonctions buccales (mastication, déglutition, sécrétion salivaire, goût) peut modifier le comportement alimentaire. Parmi ces facteurs, l'hyposalivation et les perturbations du goût sont fréquemment rapportés chez les sujets âgés.

La prévalence de la sécheresse buccale est évaluée à près de 30 % au-delà de 65 ans (84). Une sécheresse buccale excessive peut entraîner une dysphagie, une dysgueusie et favoriser les infections bucco-dentaires (candidoses), conduisant le patient atteint d'hyposialie à modifier son alimentation. Chez la personne âgée, hormis le syndrome de Gougerot-Sjögren, la xérostomie est le plus souvent favorisée par l'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses. Plus de 400 principes actifs sont par ailleurs reconnus comme pouvant être responsables de sécheresse buccale (73).

Avec l'âge, le goût et l'odorat s'estompent. Une augmentation des seuils de détection et d'identification des saveurs ainsi que des modifications anatomiques (diminution du nombre de papilles linguales, par exemple) sont constatées (66). Or ces deux sens interviennent dans le plaisir que l'on prend à manger et influencent le comportement alimentaire. Une altération de l'acuité gustative et olfactive peut contribuer à l'anorexie, si fréquente dans cette classe d'âge, favoriser la perte de poids et la malnutrition. En plus de l'âge, les troubles du goût et de l'odorat peuvent être induits par certains médicaments. D'après Schiffman (66), les médicaments joueraient un rôle important dans les pertes et les distorsions du goût chez les patients âgés, qu'ils soient ou non en bonne santé. Plus de 200 médicaments peuvent être impliqués dans les altérations du goût (24).

L'influence des médicaments sur l'état nutritionnel du sujet âgé est peu évoqué en pratique. A notre connaissance, l'influence des xérostomies et des dysgueusies d'origine iatrogène sur l'état nutritionnel des sujets âgés n'a pas été étudiée, c'est pourquoi à travers ce travail nous souhaitons :

- recenser les principales molécules susceptibles d'entraîner une sécheresse buccale ou des troubles du goût, à travers l'analyse des prescriptions de sujets âgés hospitalisés.
- étudier l'influence de ces médicaments sur les symptômes bucco-dentaires ressentis par ces patients.
- étudier l'influence de ces médicaments sur l'état nutritionnel des patients.

**ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE**

Nutrition du sujet âgé

La nutrition est un important facteur de santé et de bien-être. En effet, si l'alimentation permet de couvrir nos différents besoins qualitatifs et quantitatifs en nutriments, elle donne aussi à chacun l'occasion de développer une activité sociale et affective propre à favoriser un équilibre de vie. Les recherches ont montré que santé et longévité sont directement reliées à l'état nutritionnel et au comportement alimentaire (8).

La qualité de vie des personnes âgées dépend principalement de leur état nutritionnel. Celui-ci résulte d'un équilibre entre les apports en énergie et nutriments d'une part et les dépenses énergétiques d'autre part (18). Les besoins nutritionnels des personnes âgées sont sensiblement les mêmes que ceux des adultes. La rapidité avec laquelle peut apparaître une malnutrition chez un sujet apparemment sans problème nutritionnel, la gravité de la malnutrition (qui est souvent le mode d'entrée du sujet âgé dans l'institutionnalisation et qui conduit souvent à une issue fatale) implique de bien connaître cette pathologie.

L'incidence d'une malnutrition sévère est évaluée à 15 à 20 % chez les patients âgés hospitalisés. On estime aussi que plus de la moitié des patients âgés présentent des signes de malnutrition à leur entrée à l'hôpital, signes qui peuvent s'aggraver en fonction de la durée de l'hospitalisation ou de la gravité de la maladie ; la fréquence d'un déséquilibre alimentaire à domicile est aussi largement sous-estimée (25,58). La malnutrition augmente de deux à six fois la morbidité des patients chirurgicaux âgés et la mortalité de 2 à 4 fois. Ces complications entraînent une augmentation de la durée de séjour et influencent les coûts des traitements.

La traduction clinique et biologique de la dénutrition est difficile à identifier pour le médecin traitant.

Le marasme est un syndrome de dénutrition globale équilibrée correspondant à une réduction proportionnelle des apports. Il n'y a guère de déficit en vitamines ou oligo-éléments. Le signe essentiel est un poids corporel en dessous du poids idéal. On estime que 40 % des personnes âgées sont en dessous du poids idéal (47). L'aspect clinique et biologique est sans particularité. Les principales causes de marasme sont l'anorexie, le confinement, et tout ce qui socialement influence la disponibilité des aliments.

Les personnes âgées sont particulièrement exposées au risque de **malnutrition protéino-énergétique** (MPE), ou dénutrition viscérale, qui peut être définie comme une situation de rupture prolongée de l'équilibre énergétique avec des apports alimentaires insuffisants par rapport aux besoins de l'organisme (7). La MPE est particulièrement redoutable. Elle concerne 2 à 4 % des sujets âgés vivant à leur domicile (soit 250 000 à 500 000 personnes en France). Elle est très fréquente dans les institutions gériatriques : 30 à plus de 50 % des personnes âgées institutionnalisées souffrent de MPE (60). Elle associe une perte de poids supérieure à 10 % en moins de 6 mois à une diminution de la masse corporelle totale aux dépens de la masse musculaire et de la masse viscérale. Ses conséquences sont graves puisqu'elle entraîne une importante morbidité (risque accru de chutes et/ou d'infections) ; sa mortalité dépasse 30 %. Les infections (urinaires, pulmonaires, septicémies), l'insuffisance cardiaque ou respiratoire, les traumatismes sont des facteurs déclenchants classiques (47).

Les **cas mixtes** correspondent à un syndrome de marasme, qui à la suite d'une aggravation par le jeun, l'anorexie, l'antibiothérapie et/ou l'apport exclusif d'hydrates de carbones lors d'une hospitalisation, démasque une MPE.

La **malnutrition subclinique** concerne le plus grand nombre d'individus. Elle touche essentiellement les personnes âgées indépendantes. Les limites cliniques entre sujet normal et marastique sont cependant floues. Les sujets paraissent en bonne santé mais amaigris, en dessous du poids idéal. Les dosages de vitamines (B, C, D) peuvent être bas mais sans traduction clinique. Ces sujets apparemment sains n'ont aucune réserve calorique ou protidique pouvant être utilisée en cas de stress ou de traumatisme et sont donc à risque. En théorie, il faudrait les prévenir en fournissant 1g/kg/j de protéines pour maintenir stable le pool des acides aminés internes et maintenir positif l'anabolisme (47).

Les carences isolées en micronutriments (oligo-éléments (zinc, fer, calcium, magnésium) ou vitamines (B₁, B₆, B₁₂, C, folates)) sont trouvées chez 2 à 20 % de la population vivant à domicile et avec une plus grande fréquence dans les institutions gériatriques, notamment pour les carences vitaminiques. Elles sont alors le plus souvent combinées, associant des carences en plusieurs micronutriments (60).

A- Principaux facteurs de malnutrition chez le sujet âgé

Les situations favorisant la malnutrition chez le sujet âgé sont multiples. Elles associent des modifications physiologiques liées au vieillissement à des insuffisances d'apports alimentaires ainsi qu'à des syndromes d'hypercatabolisme.

I- Les modifications physiologiques liées à l'âge

1- Les modifications d'organes

1.1- Au niveau de la sphère buccale

La santé de la cavité buccale est d'une importance majeure pour la mastication, la gustation, la déglutition, l'élocution et l'adaptation à des prothèses dentaires.

a) Le vieillissement bucco-dentaire

L'altération de la denture ou un mauvais état gingival sont fréquents chez les gens âgés, d'autant que les soins dentaires coûtent chers. L'ostéoporose des gencives, les caries, les prothèses mal ajustées et l'édentement sont des facteurs à considérer : ainsi seuls 3 % des sujets âgés gardent une denture saine alors que 50 % présentent une édentation totale (25). L'appareillage est souvent la seule solution. Dans certains cas, les prothèses peuvent être sources de maladies iatrogènes, en particulier les appareils anciens dont la résine devient poreuse et qui sont des réservoirs à *Candida* : c'est la stomatite prothétique.

La dégradation de l'état bucco-dentaire est responsable d'une insuffisance masticatoire, qui entraîne une alimentation monotone, mal équilibrée et peu appétissante. La perte des dents modifie le choix des aliments : elle réduit la consommation de viande, de fruits frais et de légumes, qui sont alors remplacés par des aliments mous et farineux (pain, céréales, pâtes alimentaires).

L'hygiène dentaire doit être maintenue chez le sujet âgé car le bon état de la cavité buccale participe au maintien du statut nutritionnel.

b) Les modifications du goût

Le goût et l'odorat interviennent dans le plaisir que l'on prend à manger et influencent le comportement alimentaire.

Ces deux sens sont altérés par des modifications physiologiques liées au vieillissement, comme par exemple, l'atrophie des papilles gustatives qui entraîne une élévation du seuil de perception du goût. Les capacités de discrimination des saveurs et des odeurs complexes diminuent également. Une telle situation peut entraîner une tendance à l'anorexie, le sujet âgé trouvant les aliments plus fades et monotones mais aussi une tendance à l'augmentation de la consommation de sucre et de sel. Ces modifications du goût et/ou de l'odorat peuvent être également la conséquence de maladies chroniques et de l'utilisation de certaines thérapeutiques médicamenteuses (voir chapitre "Médicaments et troubles du goût").

D'autre part, le sujet âgé perd ses capacités d'adaptation alimentaire. Un sujet de 20 ans peut compenser les modifications corporelles (perte ou prise de poids) induites par des périodes de sous ou sur-alimentation en modifiant spontanément sa consommation alimentaire par une hypophagie ou une hyperphagie (60). Le sujet âgé n'en est plus capable et en trouvant les aliments fades, il a tendance à réduire sa consommation alimentaire. Cette perte d'appétit peut devenir chronique et fragiliser la personne âgée.

c) La sécheresse buccale

La sécrétion salivaire diminue avec l'âge. En effet, les glandes salivaires subissent des altérations atrophiques qui conduisent souvent à la xérostomie et à ses symptômes : bouche sèche, glossodynie.

L'hyposialie ne relève pas toujours d'une insuffisance sécrétoire mais peut résulter d'un déficit de la ration hydrique, fréquent chez le sujet âgé, par perte de la sensation de soif, de difficultés locomotrices, ou de limitation volontaire en cas d'incontinence.

Il peut s'agir également d'un gaspillage de la salive par un tic de déglutition intempestive, en rapport avec un facteur local d'irritation (prothèse instable, système dentaire défectueux) ou en raison d'une anxiété plus ou moins latente. Enfin, la sécheresse buccale peut être due à la respiration buccale pendant le sommeil, favorisée par une obstruction nasale ou par le décubitus dorsal que les personnes âgées adoptent en général (75). La sécrétion de salive diminue aussi avec la consommation de certains médicaments, les psychotropes en particulier, fréquemment prescrits.

Les conséquences d'une xérostomie ne sont pas anodines puisque l'alimentation ainsi que la vie sociale et affective peuvent en être perturbées (voir chapitre "Médicaments et sécheresse buccale").

1.2- Au niveau de l'œsophage

Les problèmes de déglutition sont fréquents chez les personnes âgées à cause du ralentissement de la motilité digestive par perte de l'acuité neuromusculaire. La portion inférieure de l'œsophage est souvent dilatée, ce qui entraîne des spasmes, des phénomènes de reflux et des douleurs.

1.3- Au niveau gastrique et intestinal

La muqueuse gastrique s'atrophie avec l'âge. Il en résulte une diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique, source de retard à l'évacuation gastrique. L'achlorhydrie favorise une pullulation microbienne consommatrice de folates. Au niveau de l'intestin grêle, la diminution des sécrétions enzymatiques est responsable d'un retard à l'assimilation des nutriments. Le ralentissement du transit intestinal avec l'âge est responsable de stase intestinale, de constipation, de pullulation microbienne.

2- Les modifications des métabolismes

La masse maigre diminue chez le sujet sédentaire en perte d'autonomie. Cela concerne essentiellement la masse musculaire qui diminue avec l'âge (50 % entre 20 et 80 ans) (18). Or, la masse musculaire pourvoit aux besoins accrus en acides aminés lors d'une situation de stress métabolique créée par une infection sévère ou une intervention chirurgicale.

Un trouble du métabolisme glucidique apparaît avec l'âge. Il est responsable d'hyperglycémie post-prandiale, due au retard de sécrétion du pic d'insuline à la suite d'une ingestion de glucose ainsi qu'à la diminution du captage du glucose par les muscles.

Les besoins en acides gras essentiels sont inchangés chez la personne âgée. La cholestérolémie augmente avec l'âge, sans conséquences physiopathologiques. Cependant la présence d'une hypocholestérolémie traduit un état de malnutrition, de mauvais pronostic (25).

Avec l'âge, l'os perd du calcium (pour les deux sexes) mais cette perte est aggravée en période post-ménopausique chez la femme. De plus, l'absorption active du calcium diminue chez les sujets âgés.

La masse hydrique diminue avec l'âge (perte de 20 % à 60 ans), d'autant que les mécanismes régulateurs de l'eau sont aussi perturbés : le seuil de perception de la soif est plus élevé et le pouvoir de concentration des urines diminue. Il en résulte une moins bonne compensation de la déshydratation qui ne peut être prévenue que par un apport hydrique régulier et systématique.

Néanmoins le vieillissement n'est pas à lui seul une cause de malnutrition. Celle-ci ne s'installe que lorsque le vieillissement s'accompagne de pathologies dégénératives, infectieuses ou inflammatoires, intriquées ou en cascade.

II- Les insuffisances d'apports

Chez les sujets âgés vivant à domicile, 12 % des hommes et 30 % des femmes ont des apports énergétiques inférieurs à 1500 kcal/j. Pourtant les apports conseillés par l'OMS sont ≥ 1600 kcal/j pour les femmes et ≥ 2000 kcal/j pour les hommes. La carence énergétique est plus marquée en milieu urbain pour atteindre 20 % des hommes et 40 % des femmes (4). De nombreux facteurs induisent un désintérêt du sujet âgé pour l'alimentation. Si ce désintérêt persiste, l'insuffisance des apports alimentaires conduit à l'utilisation des réserves nutritionnelles de l'organisme.

1- Les facteurs sociaux : précarité et isolement

Les modifications du comportement alimentaire sont parfois liées à des modifications de situation économique ou relationnelle des sujets âgés.

L'isolement social est fréquent, surtout en ville. Cet isolement s'aggrave avec l'âge et la disparition du conjoint ou des amis. Cela conduit à une monotonie de l'alimentation dont la variété se restreint. Une alimentation monotone est source de carence nutritionnelle (en oligo-éléments ou en vitamines). La réinsertion d'une personne âgée dans un cercle d'activité sociale fait partie des moyens de prévention de la malnutrition (25).

Le sujet âgé peut parfois se retrouver en situation économique précaire (à la retraite, à la mort du conjoint) : le budget alimentaire est alors touché, avec restriction des aliments chers (viande, fromage) (58).

2- La diminution des capacités : maladies, sources de perte d'autonomie fonctionnelle

La baisse de calories consommées par les personnes âgées traduit pour une large part la baisse de leur activité. La diminution des capacités physiques ayant le plus grand retentissement sur l'alimentation sont (25, 82) :

- les diminutions de la capacité masticatoire, liées à la denture, à la mâchoire ou à un appareillage mal adapté.
- les troubles de la déglutition, principalement liés à des accidents vasculaires cérébraux ou à d'autres pathologies neurologiques.
- les difficultés à la marche, responsables d'une diminution des possibilités d'approvisionnement.
- au niveau des membres supérieurs, les déficits moteurs, les tremblements, causes de difficultés dans l'approvisionnement (portage des paquets), la préparation culinaire et l'alimentation.
- en institution, la perte d'autonomie rendant le sujet âgé dépendant de la qualité et de la quantité de personnel soignant.

3- Les facteurs psycho-comportementaux

La prévalence de la malnutrition est plus fréquente chez les patients présentant un vieillissement cérébral pathologique, comparée à celle d'un groupe témoin de patients du même âge, même sexe, même mode de vie (82). Ainsi, les détériorations

intellectuelles sont parfois à l'origine d'une alimentation insuffisante ou aberrante. La réhabilitation du rôle social du repas (aide à la préparation de celui-ci, dressage du repas, allongement du temps de repas) augmente la prise alimentaire des patients déments en favorisant l'expression de gestes acquis anciennement (25).

D'autres facteurs psychologiques (tels qu'un état dépressif, un deuil, le manque d'affectivité, une baisse de vigilance) provoquent un désintérêt pour la nourriture.

La dépression est fréquente en gériatrie et presque constante à l'entrée en institution. Ses causes sont nombreuses : sensation d'inutilité, difficulté à accepter la diminution des capacités physiques ou intellectuelles, isolement, veuvage. La prise alimentaire ne peut se normaliser que si la dépression est traitée.

4- Les maladies du tube digestif

Elles peuvent être cause de malnutrition. Ainsi, les mycoses buccales et oesophagiennes (fréquentes chez le sujet âgé du fait de la diminution du drainage salivaire), occasionnent des brûlures lors de l'ingestion des aliments et peuvent être responsables de dysphagies.

5- Les erreurs diététiques et thérapeutiques

Les médecins en prescrivant parfois des régimes restrictifs participent aux modifications de l'apport alimentaire de leurs patients. Or, les régimes diététiques au long cours sont dangereux car anorexigènes. Un régime, s'il est nécessaire, doit être limité dans le temps. Les exemples de régimes abusifs sont nombreux : régime sans fibres pour colopathie fonctionnelle, régime sans sel strict, très anorexigène et prolongé au-delà du nécessaire (c'est-à-dire le stade d'insuffisance cardiaque aiguë), régime hypocholestérolémiant, régime diabétique draconien non justifié.

Quand le régime n'est pas prescrit, le sujet peut lui-même se l'imposer. La diminution des sécrétions enzymatiques digestives et le ralentissement du transit intestinal survenant avec l'âge incitent à l'adoption de régimes alimentaires aberrants (« je ne mange jamais de légumes car cela me constipe »).

L'hospitalisation est également une cause de malnutrition en soi : indépendamment de la maladie justifiant l'hospitalisation, l'hôpital ou les institutions proposent rarement une alimentation attractive (25).

Enfin, la consommation de médicaments, source d'anorexie, et l'abus d'alcool sont également des facteurs pouvant interférer sur l'état nutritionnel des sujets âgés.

III- Les syndromes d'hypercatabolisme

L'augmentation des besoins nutritionnels constitue un autre volet des causes de malnutrition du sujet âgé. La survenue de maladies chez un individu fragilisé par la réduction des apports alimentaires provoque l'installation d'un état de malnutrition vraie.

L'organisme répond à toute agression sévère, qu'il s'agisse d'infection, de destruction tissulaire (infarctus, accident vasculaire cérébral) ou de réparation tissulaire (fracture, escarre), par un syndrome d'hypercatabolisme. Son intensité et sa durée dépendent de la rapidité de guérison de l'infection, de l'étendue des lésions tissulaires et de la vitesse de cicatrisation.

Quels que soient les mécanismes d'activation, il existe une hyperstimulation des monocytes circulants ou des macrophages tissulaires accompagnée d'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (interleukines 1 et 6, $TNF\alpha$). Ces cytokines stimulent les cellules spécialisées dans les défenses contre l'agression (lymphocytes, cellules phagocytaires, fibroblastes). Elles entraînent des modifications métaboliques pour fournir à ces cellules les nutriments dont elles ont besoin : acides aminés, acides gras, glucose, calcium. En l'absence d'augmentation des apports alimentaires, ces nutriments sont prélevés sur les réserves de l'organisme (25, 60).

Les cytokines monocytaires ont aussi une action systémique et locale, directe et indirecte, de régulation du métabolisme de l'organisme. Elles modifient les synthèses protéiques hépatiques : la synthèse des protéines de transport (albumine, préalbumine) est réduite afin d'augmenter celle des protéines de phase aiguë (CRP, orosomucoïde,

fibrinogène) nécessaires aux processus de défenses et de cicatrisation. Les cytokines ont également un effet anorexigène propre.

Une conséquence majeure de ces réponses inflammatoires est la perte de masse musculaire qui permet de fournir des acides aminés pour la néoglucogénèse afin de maintenir une production de glucose suffisante (60).

Les causes d'hypercatabolisme sont les infections, les cancers et plus généralement, tous les états inflammatoires aigus ou chroniques (escarres, rhumatismes). Certaines défaillances d'organes (insuffisance cardiaque ou respiratoire) augmentent les dépenses énergétiques. L'hyperthyroïdie, fréquente chez le sujet âgé, augmente le catabolisme musculaire du fait de l'action spécifique hormonale.

En résumé, les causes d'insuffisances d'apport sont multiples. Chez un sujet âgé fragilisé par une malnutrition dite « exogène », peut se surajouter une malnutrition « endogène », générée par les maladies.

B- Conséquences cliniques de la malnutrition

La dénutrition a des conséquences multiples et variées qui font toute sa gravité. Il faut les connaître afin de les prévenir, en adaptant la réalimentation aux conséquences possibles, pas toujours prévisibles. La présence d'une malnutrition quelle(s) qu'en soit (soient) la ou les cause(s) ou le (les) nutriment(s) entraîne une fragilisation du sujet âgé (Annexe 1).

Les conséquences physiologiques et cliniques de ces dénitritions s'installent le plus souvent de façon insidieuse et sont le plus souvent non perçues par le sujet, ce qui en fait toute leur gravité. *A minima*, la présence d'une dénutrition se traduit par un certain degré d'asthénie, d'apathie et d'anorexie. Il est fréquent que cet état ignoré de dénutrition soit découvert à l'occasion d'un épisode aigu au cours duquel la dénutrition s'aggrave brutalement. Il s'agit alors de malnutrition protéino-énergétique, difficilement réversible.

I- Conséquences globales de la malnutrition protéino-énergétique

1- Augmentation de la morbidité et de la mortalité

La malnutrition augmente de 2 à 6 fois la morbidité infectieuse chez les patients âgés et multiplie le risque de mortalité par 2 à 4 (25).

2- Altération de l'état général

La malnutrition entraîne une altération de l'état général, qui se traduit par les symptômes suivants :

- L'amaigrissement traduit une dénutrition déjà importante. Il résulte de la perte de la masse grasse et de la masse maigre, en particulier musculaire. L'hypercatabolisme musculaire du à la malnutrition entraîne chez le sujet âgé une fonte très rapide des réserves protéiques de l'organisme, déjà diminuées du fait du vieillissement et de la sédentarité.

- L'asthénie, l'apathie et l'anorexie, sont de règle au cours de tout hypercatabolisme et contribuent à aggraver la situation nutritionnelle. L'asthénie et l'apathie (définie comme un désintérêt pour les actes de la vie ou les relations sociales) entraînent une diminution des activités physiques, intellectuelles et sociales du sujet âgé dénutri, diminution qui devient rapidement chronique et difficilement réversible. De même, l'anorexie aggrave la dénutrition, d'autant plus qu'elle aussi est difficilement réversible après quelques semaines (60).

3- Les troubles psychiques

Ils sont constants, allant de la simple apathie à un syndrome dépressif parfois grave. Ils peuvent aussi simuler un authentique syndrome démentiel.

4- Epuisement des réserves de l'organisme : diminution de masse et de force musculaire

Les réserves de l'organisme en protéines (muscles) et en graisses sont déjà diminuées chez le sujet âgé. Au cours d'un épisode aigu, pour avoir une réponse efficace, le sujet âgé doit puiser dans des réserves déjà réduites. Il entre ainsi dans une spirale péjorative susceptible de mettre en jeu le pronostic vital si on ne le nourrit pas. Après un épisode aigu, l'organisme ne reconstituera pas totalement son poids antérieur.

La diminution de la masse musculaire est rapidement associée à une diminution de la force musculaire. Il en résulte une diminution de la fréquence et de la durée des activités physiques, ce qui entraîne une fonte musculaire plus importante, qui peut être à l'origine de troubles de l'équilibre et de chutes. Ceci peut créer une nouvelle pathologie (fracture) qui peut à son tour aggraver l'état nutritionnel.

II- Conséquences spécifiques de la malnutrition protéino-énergétique

1- Conséquences immunitaires

La malnutrition entraîne une dysfonction du système immunitaire qui se traduit par une lymphopénie. Ce déficit immunitaire explique la grande fréquence des pathologies infectieuses chez le sujet âgé dénutri, et notamment la prévalence importante des

infections nosocomiales chez les patients âgés hospitalisés. Tous les secteurs de l'immunité sont touchés : l'immunité non spécifique, cellulaire et humorale.

On comprend dès lors la gravité du déficit immunitaire lié à la dénutrition. Celui-ci se cumule avec la déficience immunitaire physiologique liée au vieillissement, ce qui peut entraîner un déficit immunitaire profond qui favorise les infections. Si une infection survient, elle aggrave la malnutrition par l'anorexie qu'elle entraîne et par les modifications protidiques liées à l'hypercatabolisme. Elle engage ainsi le sujet âgé dans un cercle vicieux qui peut engager le pronostic vital : en effet, la dénutrition favorise l'infection, qui elle-même aggrave la dénutrition et le déficit immunitaire, empêchant la guérison de l'infection.

2- Conséquences digestives

Le ralentissement du péristaltisme intestinal induit une stase digestive, ce qui conduit parfois à la constitution d'un fécalome, et accroît les risques d'infection par pullulation bactérienne. La diarrhée est fréquente et peut coexister avec le fécalome. Ces troubles digestifs peuvent être la cause de troubles hydro-électrolytiques (fuite d'eau), ou de déficits en vitamines et oligo-éléments (par la pullulation microbienne qui les utilise pour son propre métabolisme) (25).

3- Conséquences osseuses

Les cytokines pro-inflammatoires entraînent une résorption osseuse et une diminution du capital calcique osseux. Cette libération de calcium osseux permet de fournir aux cellules activées le calcium dont elles ont besoin. Les syndromes inflammatoires, en entraînant une augmentation de l'activité des ostéoclastes et donc une ostéolyse, sont particulièrement dangereux chez les sujets âgés car ils accélèrent le processus ostéoporotique. Toute malnutrition du sujet âgé doit donc être traitée par des compléments nutritionnels apportant de fortes rations calciques journalières (60).

4- Conséquences cardiaques

Cederholm *et al* (15) ont montré que la MPE aggrave le pronostic vital des patients atteints d'insuffisance cardiaque : chez les patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque aiguë, la mortalité à 9 mois était 4 fois supérieure en cas de MPE. D'autre part, Raynaud-Simon et Lesourd (60) signalent que les déficits en vitamine B (folates, B₆ et B₁₂) sont associés à un risque accru de maladies cardio-vasculaires.

5- Conséquences sur l'hydratation

La déshydratation est très souvent présente chez le sujet âgé dénutri. C'est le mode le plus fréquent d'hospitalisation pour un sujet âgé autonome ayant une dénutrition chronique progressive. La moitié des besoins quotidiens en eau est apportée par les aliments, l'autre moitié par les boissons. Une diminution des apports alimentaires s'accompagne fréquemment d'un certain degré de déshydratation. L'apparition d'une déshydratation chez une personne âgée doit donc faire systématiquement penser à un syndrome de dénutrition associée, révélée par cette déshydratation aiguë.

6- Conséquences sur la cicatrisation

La dénutrition ralentit les processus de cicatrisation. Elle est toujours présente chez les patients ayant des escarres et elle diminue chez eux la vitesse du processus de cicatrisation. Chez ces patients, il est indispensable de les nourrir par une alimentation hypercalorique pour faciliter le processus de cicatrisation. Il en est de même pour d'autres processus de cicatrisation tels que les fractures du col du fémur ou les interventions digestives.

7- Conséquences métaboliques : hypoalbuminémie, troubles de la glycorégulation

La malnutrition est responsable d'un effondrement du taux d'albumine circulante. On peut assister à une augmentation de la forme libre des médicaments, en particulier pour ceux qui ont une affinité élevée pour l'albumine. Les risques de toxicité sont

accrus, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. C'est le cas par exemple des AVK ou des antidiabétiques oraux.

Le vieillissement entraîne des troubles de la glycorégulation (retard de sécrétion d'insuline post-prandiale, augmentation de la résistance périphérique à l'insuline). La malnutrition aggrave ces troubles de façon très importante quand il existe un syndrome inflammatoire. Il en résulte que les sujets âgés dénutris peuvent présenter des syndromes d'hyperglycémie dits "de stress". On peut observer aussi des hypoglycémies à jeun (diminution des réserves de glycogène). Ces troubles de la glycorégulation peuvent être à l'origine de malaises, d'autant plus graves qu'ils surviennent chez des sujets présentant une faiblesse musculaire et une fragilité osseuse. La régularité de l'alimentation, le nombre de repas et de collations permettent d'en prévenir les conséquences. Au cours des inflammations majeures, il est parfois nécessaire de mettre en œuvre un traitement insulinique transitoire (60).

8- Conséquences hormonales

La malnutrition entraîne une modification des taux de catécholamines, glucagon, cortisol, hormones thyroïdiennes et provoque l'intervention des cytokines.

III- Conséquences des carences nutritionnelles associées à la malnutrition protéino-énergétique

Les carences en vitamines du groupe B (essentiellement folates, vitamine B₆ et B₁₂) peuvent être à l'origine d'asthénie, de troubles intellectuels et psychiques (signes dépressifs, diminution des fonctions intellectuelles, syndromes psychiatriques), d'encéphalopathie carencielle, de troubles neurologiques (polynévrites), d'anémie, ou de déficit immunitaire.

Les carences en vitamine D et calcium aggravent l'ostéopénie induite par l'agression. Cette ostéopénie peut se compliquer de fractures et de tassements vertébraux.

Les carences en zinc entraînent une perte du goût et participent ainsi à l'entretien de l'anorexie. Le déficit en zinc induit aussi un déficit immunitaire et des troubles cutanés avec un retard de la cicatrisation des plaies.

IV- Conséquences humaines et économiques

A affection égale, la durée d'hospitalisation est multipliée par 2 à 4 chez un malade dénutri (25). Les conséquences de la malnutrition au plan individuel sont une augmentation de la mortalité et d'une morbidité, une augmentation de la consommation de médicaments, et une perte d'autonomie parfois à l'origine d'une institutionnalisation. Sur le plan social, les conséquences sont une augmentation des coûts d'hospitalisation et de la dépendance.

C- Dépistage de la malnutrition

Un bon état nutritionnel résulte d'un équilibre entre les apports en énergie et nutriments d'une part et les dépenses énergétiques d'autre part. Cet équilibre se manifeste par le maintien des grands processus métaboliques de l'organisme et une composition corporelle normale et stable. L'évaluation de l'état nutritionnel fait partie de l'examen clinique du sujet âgé.

I- Evaluation diagnostique

Les outils d'évaluation doivent permettre de répondre aux questions suivantes :

- y-a-t-il ou non malnutrition ?
- quel en est le mécanisme : exogène (par carence d'apport), endogène (par processus d'hypercatabolisme) ou les deux?
- quelle en est l'intensité ?

1- Mesures globales de masse corporelle

La mesure du poids est indispensable : elle devrait être régulièrement effectuée au domicile et dans les institutions, pour constituer une valeur de référence. Le poids doit être mesuré sur une balance stable suffisamment large pour que la personne âgée puisse tenir debout, ou sur une chaise-balance. Une perte de poids supérieure à 4 % est un signe d'alarme (18). Les œdèmes constituent la principale cause d'erreur chez le sujet âgé.

La mesure de la taille est plus discutable en pratique gériatrique : les tassements vertébraux, l'amincissement des disques intervertébraux et l'accentuation de la cyphose dorsale sont responsables de la diminution de la taille par rapport à celle atteinte à l'âge adulte. La distance talon-genou est bien corrélée à la taille maximale atteinte et moins susceptible de varier au cours de la vie.

La mesure de la taille n'a d'intérêt que pour calculer l'indice de masse corporelle de Quetelet (ou Body Mass Index : BMI) : $\text{Poids} / \text{Taille}^2$ (en kg/m^2). En dessous de $21 \text{ kg}/\text{m}^2$, le sujet est considéré comme malnutri.

2- Mesures anthropométriques

Ces mesures permettent de préciser si l'amaigrissement prédomine sur la masse maigre ou grasse. La circonférence brachiale et la circonférence du mollet estiment la masse musculaire, principal composant de la masse maigre. Les mesures de l'épaisseur du pli cutané tricipital ou du pli cutané sous-scapulaire sont des reflets de la masse grasse. Cependant, il existe des variations dans la répartition du tissu graisseux d'un sujet à l'autre, et l'examen lui-même est souvent approximatif.

Les mesures anthropométriques sont spécifiques des compartiments mesurés, mais peu sensibles (18).

3- Mesures biologiques

Le diagnostic clinique de la malnutrition est complété par des marqueurs biologiques : protéines dites "nutritionnelles" (albumine et préalbumine plasmatiques), et protéines inflammatoires (CRP, orosomucoïde).

L'albumine est un reflet de l'état de santé global de l'organisme. Sa demi-vie est de 21 j. Son seuil pathologique doit être considéré à deux niveaux : malnutrition modérée entre 30 et 35 g/l et malnutrition grave en dessous de 30 g/l.

La préalbumine fait partie d'un complexe protéique l'associant à la protéine vectrice du rétinol et la vitamine A. Sa demi-vie est de 48 h. Son seuil pathologique est inférieur à 200 mg/l. Elle est abaissée dans les malnutritions et les inflammations, et elle est sensible à la renutrition.

La protéine-C réactive est une protéine inflammatoire à demi-vie très courte (12 h). Son seuil pathologique est supérieur à 20 mg/l. Son élévation indique le caractère récent et l'intensité de l'inflammation. Elle varie en sens inverse de la préalbumine.

L'orosomucoïde est une protéine de l'inflammation intermédiaire, traduisant l'ancienneté du processus inflammatoire. Sa demi-vie est de 2,5 j. Son seuil pathologique est supérieur à 1,2 g/l.

Ces deux dernières protéines traduisent l'existence d'un syndrome inflammatoire responsable d'un hypermétabolisme, cause d'une malnutrition endogène.

Les examens urinaires tels que le bilan d'azote et le dosage de 3 méthyl-histidine qui évaluent le sens du flux d'azote et le niveau du catabolisme musculaire ne sont habituellement pas réalisables car un recueil fiable des urines est souvent difficile en gériatrie.

4- Autres techniques

L'absorptiométrie biphotonique, la tomодensitométrie, la densitométrie dans l'eau (dilution d'isotopes stables de l'hydrogène ou de l'oxygène) ou l'impédancemétrie sont des techniques de mesure des compartiments corporels, réservées à la recherche (18, 25).

5- Evaluation des ingesta

L'évaluation des apports alimentaires ne permettent pas de faire le diagnostic d'un état de malnutrition mais plutôt d'en préciser l'origine.

Les ingesta sont classiquement évalués par des enquêtes alimentaires selon plusieurs techniques (agenda alimentaire, histoire alimentaire, autoquestionnaire alimentaire, rappel de l'alimentation des 24 h) mais les structures gériatriques ne disposent pas toutes d'une diététicienne et les enquêtes font appel à la mémoire, parfois défaillante, du sujet âgé (25). La méthode des pesées est la seule qui permette de s'affranchir de l'interrogatoire de la personne âgée. Elle dure de 3 à 7 jours et nécessite une balance diététique pour la pesée des aliments et des restes. En raison du temps requis et du coût, cette méthode n'est utilisée que dans les enquêtes conduites à l'hôpital ou en institution.

II- Evaluation pronostique

Les outils utilisés dans le but d'une évaluation pronostique doivent permettre de répondre à la question suivante : quelle est la gravité de la malnutrition et ses

conséquences vitales et fonctionnelles, indépendamment de sa cause et de son mécanisme ?

1- Le taux sanguin des lymphocytes

Il est intéressant dans une évaluation dynamique lorsqu'ils restent bas ou qu'ils continuent à baisser (< 1000 éléments/mm³) (25).

2- Le PINI (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index)

C'est un indicateur combinant les paramètres nutritionnels (albumine et préalbumine) aux paramètres de l'inflammation (CRP, orosomucoïde).

$$\text{PINI} = \frac{\text{Orosomucoïde (mg/l)} \times \text{CRP (mg/l)}}{\text{Albumine (g/l)} \times \text{Préalbumine (mg/l)}}$$

Cet index exprime le risque d'une détérioration globale de l'état général d'un sujet soumis à un stress grave. Son évolution permet d'établir un pronostic (47). Les valeurs proposées sont les suivantes :

- PINI < 10 : risque faible.
- PINI compris entre 11 et 20 : risque moyen.
- PINI compris entre 21 et 30 : risque grave.
- PINI > 30 : risque vital.

Un PINI supérieur à 25 comporte un risque élevé de mortalité à court terme (1).

3- Le "Up and go test"

Il s'agit d'un test d'évaluation fonctionnelle qui consiste à demander au patient de se lever d'un siège. On vérifie s'il s'aide ou non des bras et s'il peut ensuite marcher.

4- Les échelles de dépistage

L'évaluation de l'état nutritionnel ne peut être le fait d'un seul outil et doit associer plusieurs paramètres simples, anthropométriques et biologiques (25,54,83).

Cette association de différents indices a conduit à la création d'échelles, tels que le NuRAS (Nutritional Risk Assessment Scale), le MNA (Mini Nutritional Assessment) qui produit un score de 30 points (par analogie au Mini Mental State Examination) ou l'autoquestionnaire de Brecker (annexes 2,3,4).

Le MNA est une échelle de dépistage créée à l'intention des médecins généralistes. Son principe consiste à dépister une situation nutritionnelle à risque par une première série de 6 questions, et à poursuivre l'évaluation si le patient obtient 11 points ou moins. Il contient 18 questions, regroupées en quatre thèmes : indices anthropométriques, évaluation globale, indices diététiques et évaluation subjective. Il distingue les patients selon 3 catégories : état nutritionnel satisfaisant (score ≥ 24 points), risque de malnutrition (de 17 à 23,5 points), mauvais état nutritionnel (< 17 points).

Médicaments et nutrition

Du fait des pathologies infra-cliniques nombreuses chez les personnes âgées, de la polypathologie qu'elles présentent et de la prise au long cours des médicaments, le risque d'interaction entre les médicament et le statut nutritionnel est important.

Bien que les interactions "médicament-nutrition" ne soient pas aussi communes que les interactions médicamenteuses, elles peuvent avoir un impact thérapeutique et clinique. Les médicaments peuvent modifier le statut nutritionnel en interférant sur l'absorption, le métabolisme, l'utilisation ou l'excrétion des nutriments. Inversement, une malnutrition peut modifier l'activité et la tolérance des médicaments.

Nous envisagerons successivement :

- les effets des médicaments sur le statut nutritionnel
- les effets de la dénutrition sur les médicaments

A- Influence des médicaments sur l'état nutritionnel

Les médicaments peuvent altérer le statut nutritionnel des patients de deux façons : soit en interférant directement avec les nutriments, soit en étant responsables d'effets indésirables qui peuvent entraîner une modification des habitudes alimentaires (figure 1). Toute anorexie ou trouble digestif induit par les médicaments aura d'autant plus de retentissement que l'état nutritionnel du patient est déjà précaire et que la possibilité d'adaptation de l'organisme est faible (82).

I- Interactions des médicaments avec les nutriments

Les médicaments peuvent exercer des effets sur l'absorption, le métabolisme et l'excrétion des nutriments ainsi que sur la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique.

1- Interférence des médicaments sur l'absorption des nutriments

De nombreux médicaments peuvent interférer avec l'absorption des nutriments selon des mécanismes divers (figure 2).

1.1- Les laxatifs stimulants

Leur usage prolongé augmente le transit intestinal et entraîne une réduction de l'absorption du glucose, des protéines, du sodium, du potassium et de certaines vitamines.

1.2- Les laxatifs lubrifiants à base d'huile de paraffine

Les huiles minérales agissent en tant que barrière physique ; ce sont des solvants des vitamines liposolubles. Une utilisation excessive peut conduire à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (A, D, E, K), du calcium, du phosphore et du carotène.

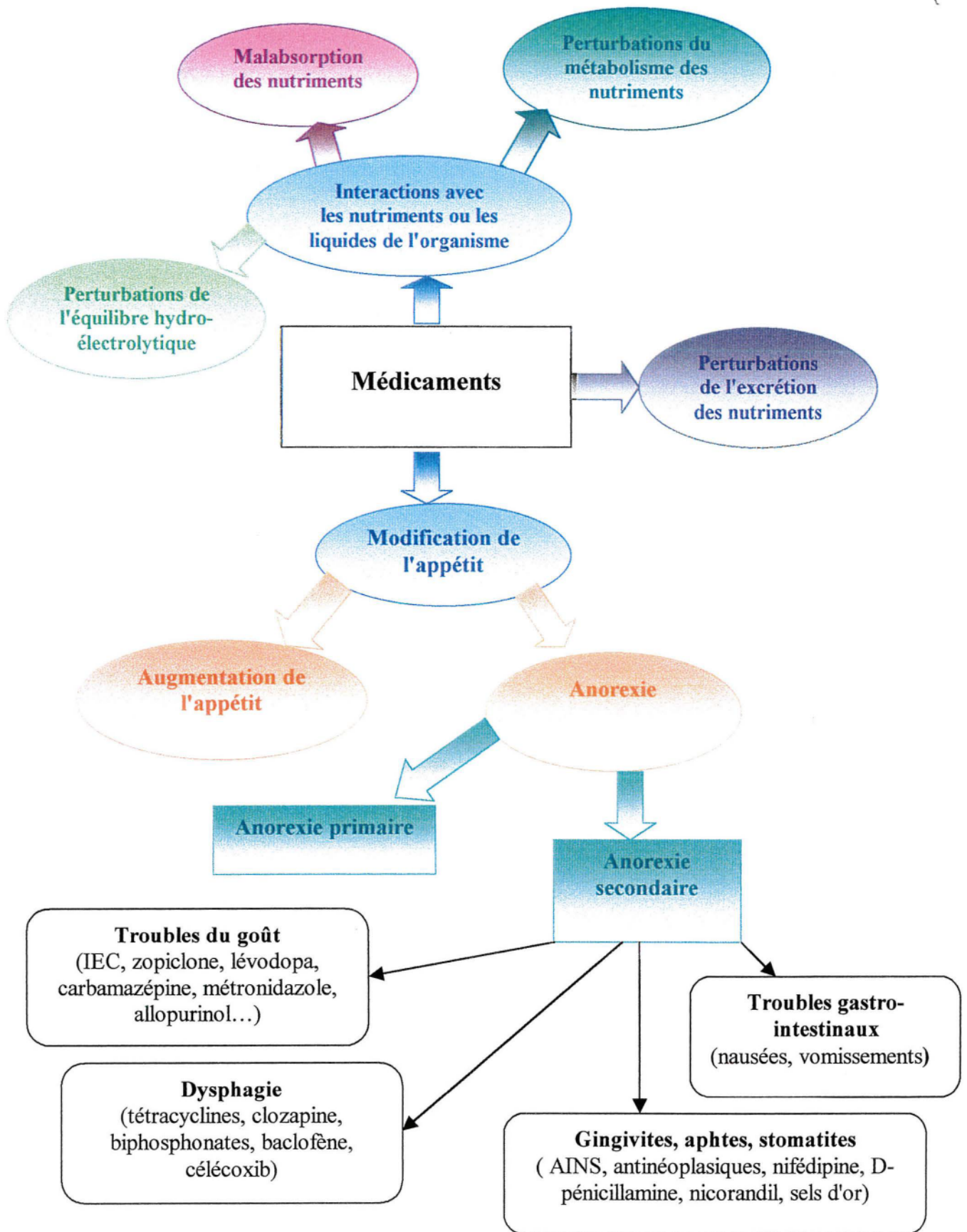


Figure 1. Principaux mécanismes par lesquels les médicaments peuvent induire un déséquilibre nutritionnel

1.3- Les anti-acides ou les pansements digestifs à base d'aluminium

L'aluminium contenu dans les gels à base d'hydroxyde d'aluminium peut se combiner avec le phosphore et former un complexe insoluble, qui est éliminé dans les fécès. Ce mécanisme peut être utilisé dans la prise en charge des hyperphosphorémies (78). Cependant, en cas de régime pauvre en phosphore, une déplétion peut survenir. D'autre part, ces produits peuvent aussi précipiter les acides biliaires, ce qui peut diminuer l'absorption de vitamine A.

1.4- Les séquestrants d'acides biliaires

La cholestyramine diminue le taux sérique de cholestérol par inhibition du cycle entéro-hépatique des acides biliaires. Cette chélation aux acides biliaires peut entraîner des déficits en fer, acide folique et vitamines liposolubles. Lors d'un traitement au long cours, une supplémentation peut être nécessaire.

1.5- Les antibiotiques

Les antibiotiques à large spectre détruisent la flore intestinale qui synthétise la vitamine K. Des déficits en vitamines K peuvent conduire à des saignements chez les patients présentant préalablement une hypoprothombinémie. Un traitement par vitamine K peut être conduit dans ce cas.

1.6- La sulfasalazine

La sulfasalazine, utilisée dans le traitement des colites ulcéreuses, inhibe le transport intestinal de l'acide folique. Pour prévenir cette déficience chez les patients traité par cette molécule, un régime contenant des aliments riches en acide folique (légumes verts, abats, blé, œufs) devrait être conseillé.

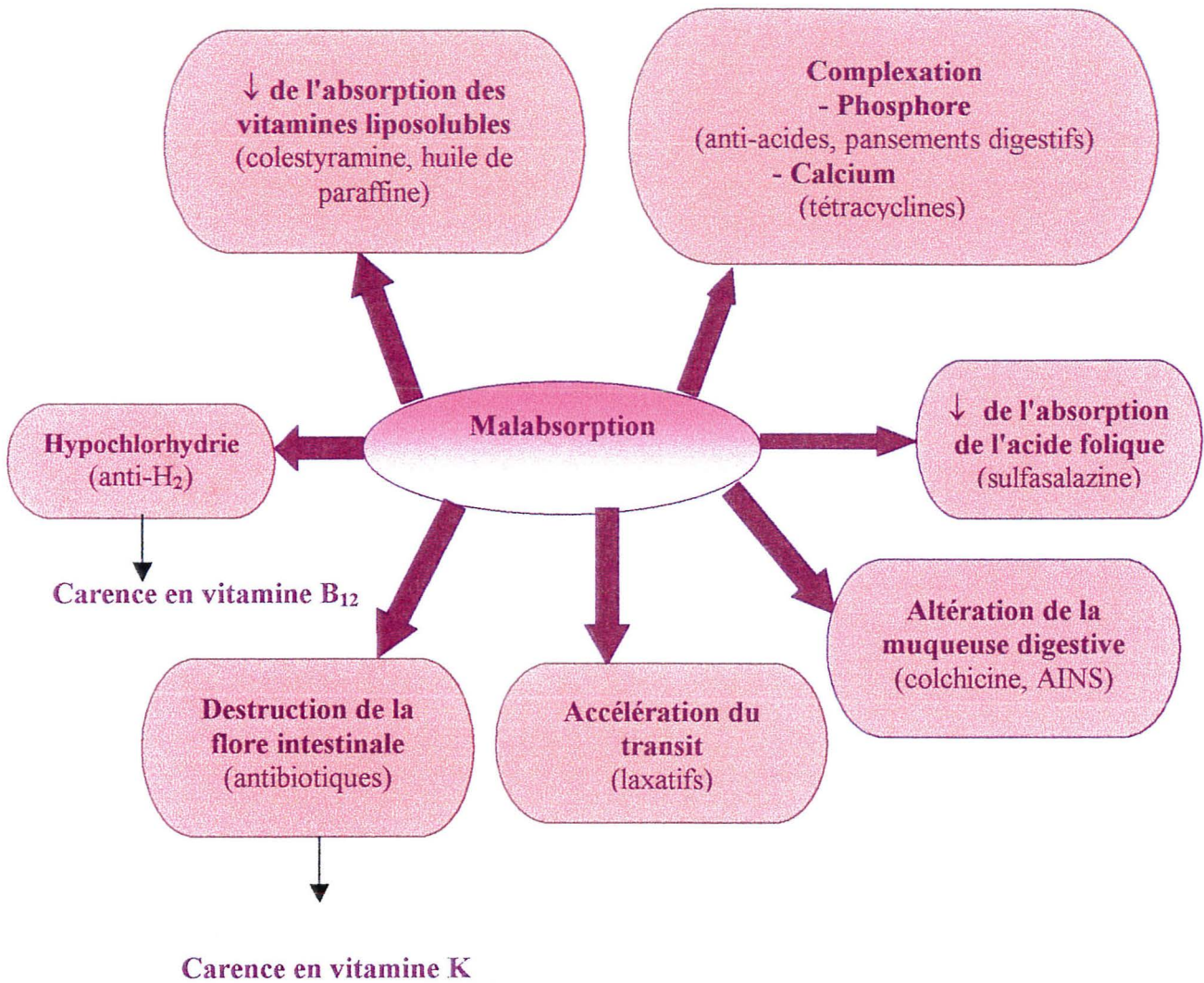


Figure 2. Interactions des médicaments avec l'absorption des nutriments

1.7- La colchicine

La colchicine, par son activité antimittotique, altère la muqueuse intestinale. Une malabsorption ou une augmentation de l'excrétion fécale de sodium, potassium, lipides, carotène et de vitamine B₁₂ ont été constatés avec cette molécule, mais ces changements nutritionnels sont réversibles après l'arrêt de la colchicine.

2- Interférence des médicaments sur le métabolisme des nutriments

Les médicaments peuvent altérer le métabolisme et l'utilisation de divers nutriments (figure 3).

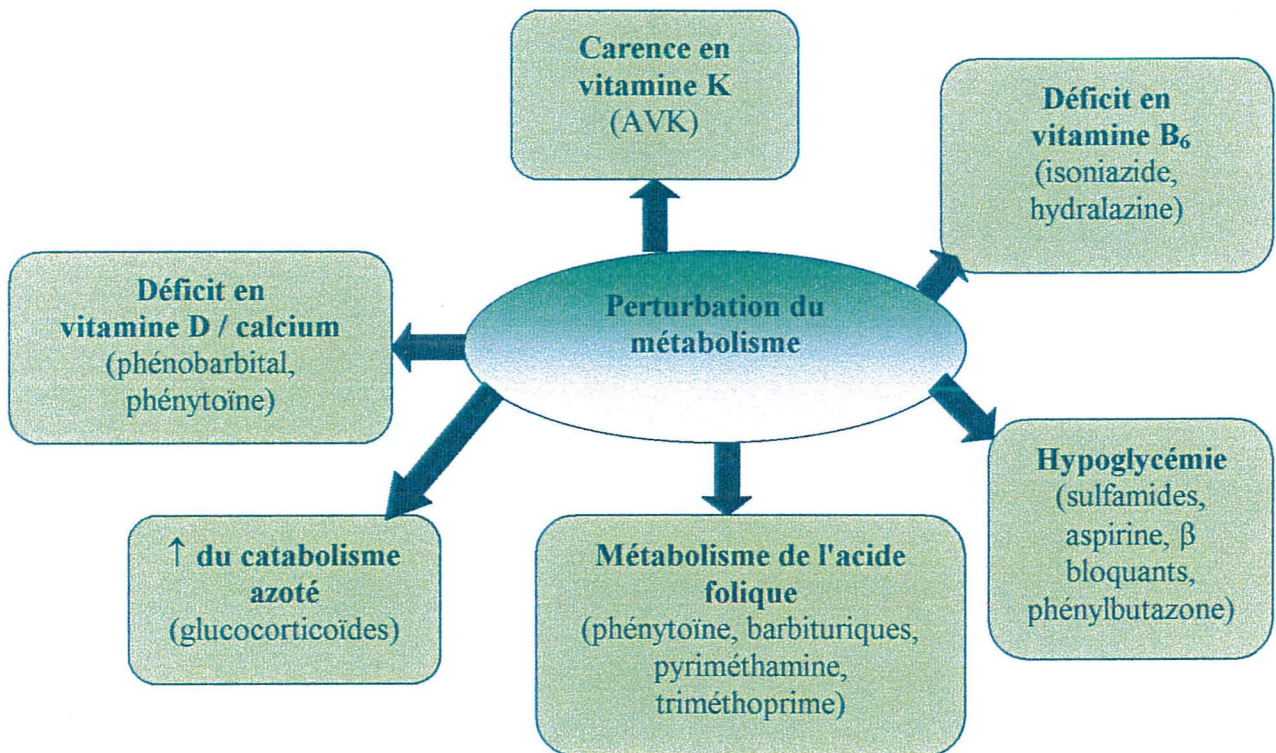


Figure 3. Interactions des médicaments avec le métabolisme des nutriments

2.1- Les anticonvulsivants

La phénytoïne, le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs enzymatiques du cytochrome P450 (CYP450), ce qui peut conduire à une augmentation du métabolisme

de la vitamine D et à une diminution de l'absorption du calcium.

Une ostéomalacie et un rachitisme peuvent apparaître chez les patients épileptiques traités par ces molécules. Chez la plupart de ces patients, un régime diététique adapté permet d'éviter de recourir à la supplémentation en vitamine D.

Ces anticonvulsivants utilisent également l'acide folique en tant que cofacteur au cours des phénomènes d'induction enzymatique, ce qui peut conduire à des déficit en acide folique avec des manifestations cliniques. Cependant, une supplémentation en acide folique peut conduire à la diminution des taux sériques de ces molécules et donc à la diminution de leur efficacité (78).

2.2- Les antagonistes de l'acide folique

Le méthotrexate, la pyriméthamine, la nitrofurantoïne et le triméthoprime, en inhibant la dihydrofolate réductase, empêchent la conversion de l'acide folique et des dihydrofolates en leur forme active nécessaire à la synthèse des purines. Bien que le risque de déficit en acide folique soit rare avec ces molécules, ce risque peut survenir chez les patients ayant préalablement une déplétion en folates. Si une anémie macrocytaire survient, une supplémentation en acide folique est nécessaire pendant le traitement.

2.3- Isoniazide et hydralazine

Ces 2 molécules se lient à la pyridoxine (vitamine B₆) et l'inactivent, ce qui peut entraîner un déficit en pyridoxine et des neuropathies périphériques. L'administration de 50 à 100 mg/j de vitamine B₆ est suffisante pour prévenir les neuropathies périphériques.

3- Interférence des médicaments sur l'excrétion des nutriments (figure 4)

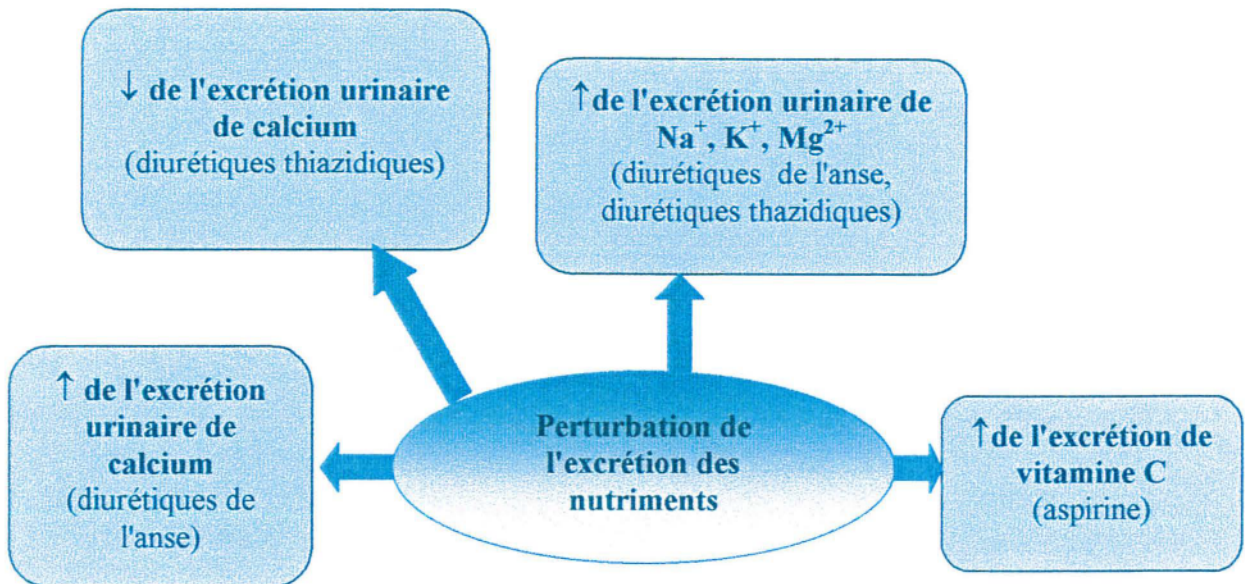


Figure 4. Interactions des médicaments avec l'excrétion des nutriments

3.1- Les diurétiques

Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de sodium, potassium et magnésium. Les premiers augmentent l'excrétion urinaire de calcium tandis que les seconds en diminuent l'excrétion. Une supplémentation potassique est souvent nécessaire afin de prévenir une hypokaliémie, d'autant que celle-ci peut favoriser la toxicité de certains médicaments (digoxine).

3.2- L'aspirine

De fortes doses d'aspirine (4 à 5 g/j) utilisées de manière chronique peuvent augmenter l'excrétion d'acide ascorbique et favoriser une déplétion en potassium. Des anémies par carence martiale peuvent résulter de micro-hémorragies et de pertes sanguines conséquentes. Les patients prenant de l'aspirine au long cours, en particulier

ceux traités par de fortes doses, devraient augmenter leur consommation en fer et vitamine C.

4- Interférence des médicaments sur la balance hydro-électrolytique

Une rétention hydrosodée est un effet indésirable fréquent des corticostéroïdes, des AINS et de certains antihypertenseurs. Un traitement diurétique ou une restriction sodée peuvent être bénéfiques pour limiter ces effets.

4.1- Les corticoïdes

Les perturbations hydro-électrolytiques induites par les corticoïdes (hypernatrémie, hypokaliémie) peuvent être traitées par un régime appauvri en sel et par la consommation d'aliments riches en potassium. La rétention liquidienne provoque habituellement un gain de poids. Cette prise de poids peut être également liée à l'augmentation d'appétit induite par ces molécules (78). Utilisés au long cours et à fortes doses, les corticoïdes peuvent être responsables d'ostéoporose et d'ostéopénie, provoquées par la diminution de l'absorption de calcium liée à la baisse des taux de 1,25 dihydroxycalciférol. Les glucocorticoïdes augmentant le catabolisme azoté, un régime riche en protides est important afin de maintenir une balance azotée positive.

4.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

L'incidence élevée des effets indésirables de la phénylbutazone, en particulier une rétention d'eau significative ainsi que des perturbations gastro-intestinales, limitent son utilisation au long cours. Un régime restrictif en sodium peut également être prescrit. Une rétention hydrosodée moins prononcée qu'avec la phénylbutazone est également décrite avec l'indométhacine.

4.3- Les antihypertenseurs

Plusieurs antihypertenseurs (clonidine, guanéthidine, hydralazine, méthyldopa, nifédipine, térazosine) peuvent être responsables d'une rétention hydrosodée plus ou

moins importante et d'une prise de poids. Les patients traités par ces molécules devraient être encouragés à réduire leur poids, faire de l'exercice physique et adopter un régime appauvri en sel.

II- Médicaments modifiant l'appétit

1- Médicaments augmentant l'appétit

Les médicaments peuvent augmenter le désir de nourriture, si bien que les patients traités par ces molécules peuvent manger de manière excessive et prendre du poids.

Parmi les principales molécules susceptibles d'augmenter l'appétit, nous pouvons citer les antidiabétiques (insuline, sulfonylurées, répaglinide), la chlorpromazine, les corticoïdes, le daclizumab, l'imatinib, les interférons, le carbonate de lithium, la mizolastine, la mirtazapine, le tacrolimus, la thioridazine, le tramadol, la sibutramine (en syndrome de sevrage) (62,77). Dans le cas des antidiabétiques, cette augmentation d'appétit peut correspondre à un symptôme d'hypoglycémie.

2- Médicaments diminuant l'appétit

L'anorexie, définie comme une diminution ou un arrêt de l'alimentation par perte d'appétit ou refus de se nourrir, peut être à l'origine d'une perte de poids et entraîner à plus ou moins long terme une malnutrition protéino-énergétique. L'anorexie iatrogène est peu évoquée en pratique médicale quotidienne, mais du fait de sa curabilité, il est important d'en tenir compte. L'anorexie iatrogène peut être primaire (induite directement par le médicament) ou secondaire à d'autres effets indésirables induits par le médicament.

2.1- Anorexie primaire

Les médicaments qui "suppriment l'appétit" peuvent agir soit au niveau périphérique sur des peptides intervenant dans le phénomène de satiété (tels que la cholécystokinine), soit au niveau du système nerveux central. Au niveau central, les molécules peuvent agir

sur divers neuropeptides hypothalamiques (neuropeptide Y, mélanocortines, orexine, galanine) ou sur les catécholamines, en particulier la sérotonine ou la noradrénaline (32).

31 classes pharmacologiques peuvent être responsables d'anorexie (annexe 5). Les molécules anorexigènes les plus connues sont les phénéthylamines (amphétamine, phentermine, fenfluramine, phénylpropanolamine), qui ont été utilisées dans le traitement de l'obésité. Elles agissent soit en favorisant la libération et en inhibant la recapture de la sérotonine (dexfenfluramine) soit en favorisant la libération et en inhibant la recapture de noradrénaline et/ou de dopamine (amphétamine, phentermine, phénylpropanolamine) (63).

2.2- Anorexie secondaire

Certaines classes pharmacologiques ou des médicaments isolés peuvent être à l'origine d'une anorexie par l'intermédiaire d'un autre effet indésirable, comme les troubles gastro-intestinaux (vomissements, nausées), les troubles du goût, les dysphagies ou les ulcérations orales (figure 1).

III- Autres mécanismes par lesquels les médicaments peuvent contribuer à perturber le statut nutritionnel

Les médicaments qui altèrent la mobilité (par exemple, les antihypertenseurs qui peuvent provoquer une chute ou les aminosides responsables de vertiges) ou ceux qui agissent sur le système nerveux central (provoquant une confusion, une sédation, une baisse de vigilance) peuvent être à l'origine d'une diminution de l'autonomie des patient, ce qui peut induire une baisse des activités reliées à la nourriture (achat de nourriture ou préparation d'un repas adapté) et finalement une baisse de l'apport alimentaire. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées.

B- Médicaments et sécheresse buccale

La sécheresse buccale est extrêmement fréquente et touche particulièrement les personnes âgées. Son caractère invalidant et les conséquences diverses qu'elle entraîne sont souvent négligées.

L'hyposialie est due à un déficit quantitatif ou qualitatif de la sécrétion salivaire. La cause peut être une altération du parenchyme glandulaire ou une atteinte du contrôle neurologique de la salivation. Une hyposialie ou une asialie nécessitent la recherche d'une cause, le traitement étant étiologique lorsque cela est possible (75). La prise en charge thérapeutique de la xérostomie et la prévention de ses complications reposent sur des moyens divers, modestes mais non négligeables.

I- Généralités

1- Physiologie de la sécrétion salivaire

La salive est sécrétée par trois groupes de glandes principales, paires et symétriques (glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales) ainsi que par un grand nombre de glandes salivaires accessoires disséminées à la surface de la muqueuse buccale, sur la face profonde des lèvres et des joues, et les 2/3 postérieurs du palais. Les glandes accessoires sécrètent de façon continue un liquide qui humidifie la muqueuse buccale alors que les glandes principales ne sécrètent que sous l'influence de stimuli mécaniques, thermiques, olfactifs ou psychiques (75).

La sécrétion salivaire est un phénomène réflexe sous la dépendance du système sympathique, responsable d'une salive peu abondante, et du système parasympathique, responsable d'une salive fluide et abondante. Les deux centres salivaires supérieurs et inférieurs sont situés au niveau du plancher du IV^e ventricule.

2- Caractéristiques et composition de la salive

Chaque jour, 500 à 1500 ml de salive sont excrétés, essentiellement par les glandes salivaires principales. La salive est constituée à 99 % d'eau, dans laquelle sont dissoutes de nombreuses substances : sels minéraux et électrolytes (Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} , bicarbonates), glucose, urée, acides aminés, phospholipides, globulines, vitamines, hormones circulantes. Certains éléments jouent un rôle particulier :

- la mucine sécrétée par les cellules muqueuses joue un rôle lubrifiant et protecteur de l'épithélium, et intervient dans la formation du bol alimentaire ; elle est aussi responsable de la plaque dentaire.

- l'amylase salivaire assure la dégradation de l'amidon en maltose.

- les thiocyanates ont un rôle antibactérien, en particulier sur les lactobacilles et *Escherichia coli*.

- la lysozyme prévient le développement de germes non commensaux.

La salive comporte des facteurs immunologiques : antigènes des groupes sanguins et immunoglobulines salivaires.

Le pH de la salive globale est compris entre 5,5 et 7 et varie selon l'âge (plus acide chez le nourrisson et le vieillard) et dans le nyctémère (plus acide au repos).

II- Clinique

Une hyposialie correspond à une diminution du flux salivaire, l'asialie étant définie comme la perte totale de cette sécrétion. Lorsque cette perte totale est permanente, on parle de xérostomie. La sensation de bouche sèche n'est pas toujours objectivée par la mesure du flux salivaire mais peut être néanmoins un symptôme invalidant.

1- Fréquence

La fréquence de la sécheresse buccale est diversement estimée dans la littérature (0,5 à 20 % de la population générale) selon que sont considérés les symptômes ou la mesure du débit salivaire. La sécheresse buccale est plus fréquente chez la femme et

augmente avec l'âge. On évalue sa fréquence à près de 30 % au delà de 65 ans et elle est corrélée avec l'utilisation de certaines classes thérapeutiques (84).

2- Signes fonctionnels

L'hyposialie peut être totalement asymptomatique ou entraîner un simple inconfort, parfois une sensation de brûlure ou des douleurs. Une hyposalivation sévère et prolongée entraîne des troubles de l'élocution, une gêne pour mastiquer et pour déglutir. Le patient éprouve souvent le besoin de s'humidifier la bouche avec un peu d'eau ou de sucer des bonbons. Cette hyposialie devient un symptôme très pénible avec des sensations de brûlures buccales exacerbées par les aliments épicés ou acides. Des fissures douloureuses des commissures labiales et de la langue, des ulcérations de la bouche et des lèvres peuvent apparaître. Des glossodynies et des dysgueusies peuvent survenir. L'examen de la bouche est souvent évocateur avec une muqueuse rouge et sèche, notamment celle de la langue, souvent dépapillée et vernissée, ainsi qu'une salive épaisse, rare et filamenteuse, parfois mousseuse. L'hypertrophie des glandes salivaires est un signe à rechercher à l'interrogatoire car il est évocateur de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Les signes peuvent être beaucoup moins nets, parfois même l'humidification de la bouche apparaît satisfaisante, ce qui ne contredit pas la plainte du patient qui est un élément subjectif non proportionnel à l'importance du déficit salivaire. Cette plainte varie selon les patients : certains s'habituent relativement bien à leur handicap avec le temps, pour d'autres, cette sécheresse buccale est difficilement supportable.

3- Complications de l'hyposialie

3.1- Complications infectieuses

L'hyposialie modifie la flore microbienne locale et se complique d'infections bactériennes et/ou fongiques.

L'hyposialie ou la xérostomie peuvent être à l'origine de candidoses buccales récidivantes. Elles favorisent la croissance des *Candida*, naturellement présentes dans la cavité buccale. Les mécanismes sont liés à la diminution du pH salivaire, à la réduction du flux salivaire qui favorise l'adhésion des *Candida* à la muqueuse ainsi qu'à la diminution des immunoglobulines A sécrétoires. Cliniquement, il peut s'agir d'une perlèche, habituellement bilatérale et récidivante ou d'une candidose atrophique chronique.

Les infections bactériennes sont à la source de gingivites, de parodontites et de multiples caries à progression rapide.

3.2- Complications dentaires

Le tartre et la plaque dentaire sont plus abondants. Les dents deviennent grisâtres, les caries précoces, nombreuses et évolutives. Les parodontopathies secondaires à la gingivite liée au tartre conduisent à la résorption de l'os alvéolaire, à la chute des dents, à un appareillage précoce, souvent mal supporté du fait de l'hyposialie.

3.3- Autres complications

Une langue villose noire peut être favorisée par l'hyposialie et l'absence de flux salivaire. La dysphagie, la dysgueusie, les candidoses buccales récidivantes, la sensation de bouche sèche, associées aux difficultés de mastication et aux destructions dentaires conduisent le patient atteint d'hyposialie ou de xérostomie à modifier son alimentation : il se contente souvent d'aliments liquides ou semi-liquides. Une dénutrition peut être observée, en particulier chez les personnes âgées.

III- Diagnostic

Les examens complémentaires permettent d'affirmer le déficit salivaire et de rechercher en premier lieu un syndrome de Gougerot-Sjögren, si l'interrogatoire ne permet pas d'incriminer la prise de médicaments ou une radiothérapie cervicofaciale.

1- Test au sucre

Ce test consiste à laisser fondre un sucre sous la langue. Ce sucre fond normalement en moins de 3 mn. (75). Ce test est un test de dépistage validé et suffisant en routine.

2- Mesure de la composition de la salive

La composition de la salive intervient peut-être dans la sensation de bouche sèche comme dans la survenue de complications. Le pH est très abaissé dans les hyposialies (inférieur à 6,5), la concentration sodée élevée, celle en phosphates et bicarbonates abaissée. La concentration des différentes enzymes et protéines est modifiée ainsi que celle des immunoglobulines (84).

3- Scintigraphie salivaire

La scintigraphie salivaire au technétium marqué permet d'étudier la captation puis l'excrétion du technétium par les glandes salivaires. Elle donne des renseignements morphologiques et fonctionnels sur l'ensembles des glandes salivaires (courbes de sécrétion et d'excrétion). C'est un examen sensible mais coûteux.

4- Autres tests

La mesure du flux salivaire est théoriquement le critère idéal. Il n'est pas de pratique courante car il est difficile à réaliser. Les méthodes de prélèvement de la salive sont nombreuses et variées : elles prennent en compte la sécrétion salivaire totale ou sélective, le flux salivaire non stimulé ou stimulé (emploi de facteur sapide, de stimulus mécanique ou médicamenteux) (84). Le temps de collecte est différent selon les méthodes. Les méthodes de recueil sélectif concernent surtout la parotide (cathétérisme ou récolte à l'aide d'une coupelle de la salive issue du canal de Sténon). La collection de la salive totale, obtenue soit en faisant cracher le patient dans un récipient gradué soit en pesant des cotons mis dans la bouche est de réalisation plus facile. Au repos, le débit salivaire est de quelques millilitres par minute : un chiffre inférieur à 0,5 ml/mn correspond à une hyposialie (75).

La sialographie consiste à injecter un produit de contraste par le canal de Sténon ou de Wharton. Elle permet l'opacification des canaux excréteurs et du parenchyme de la parotide ou de la sous-maxillaire. Elle ne permet pas d'affirmer la xérostomie car les anomalies morphologiques y sont tardives.

5- Examen histologique

Une biopsie des glandes salivaires accessoires au niveau de la face interne de la lèvre inférieure est un geste simple et peu agressif. Elle présente un grand intérêt dans le diagnostic étiologique, principalement pour le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sarcoïdose et l'amylose.

IV- Principales étiologies des hyposalies

Les étiologies sont nombreuses (tableau I) mais les causes iatrogènes et le syndrome de Gougerot-Sjögren prédominent. Concernant la sclérose en plaques, l'hyposalie serait plutôt imputable à la corticothérapie au long cours responsable d'une involution des glandes séreuses plutôt qu'à une lésion des noyaux salivaires (75).

Tableau I. Principales étiologies des hyposialies (74, 75, 84)

Iatrogènes	Médicaments Radiothérapie cervicofaciale Iode radioactif Toxicomanie (cannabis)
Auto-immunes	Syndrome de Gougerot-Sjögren Réaction du greffon contre l'hôte Lupus érythémateux disséminé Polyarthrite rhumatoïde
Maladies atteignant le parenchyme salivaire	Sarcoïdose Amylose Hémochromatose Lymphomes non hodgkiniens
Endocriniennes, nutritionnelles	Anorexie mentale Dysthyroïdies Diabète insipide, diabète sucré Alcoolisme chronique Hyperlipoprotéïnémies type IV
Neurologiques	Parkinson Sclérose en plaques
Virale	VHC, VIH, HTLV-1
Psychiques	Dépression Peur, anxiété

V- Mécanismes de l'action des médicaments sur la salivation

La relation entre la "nature" des molécules et la sécheresse buccale est peu claire. Certaines molécules ou classes pharmacologiques (antidépresseurs, diurétiques, antihypertenseurs) ont été associés de manière statistiquement significative avec une xérostomie dans des études épidémiologiques mais les résultats ont manqué de reproductibilité (73).

Aux posologies usuelles, quelques molécules peuvent agir directement sur les glandes salivaires. Cependant, la majorité des hyposialies médicamenteuses est provoquée par des molécules interférant avec la régulation de la sécrétion salivaire.

1- Molécules agissant directement sur le parenchyme salivaire

Les cellules acineuses des glandes salivaires forment un épithélium à renouvellement rapide. Elles peuvent être sensibles à l'action de certains médicaments actifs sur la prolifération cellulaire (pentostatine, interféron α -2b) ou sur la différenciation des cellules épithéliales (rétinoïdes).

Les cellules striées des canaux excréteurs ont les mêmes propriétés échangeuses d'ions et régulatrices que les cellules du tubule rénal. La lypressine (analogue de l'hormone antidiurétique) a été signalée comme provoquant des hyposialies (48). Certains diurétiques ou associations de diurétiques ont également été impliqués.

Tableau II. Molécules agissant sur le parenchyme salivaire pour lesquelles des hyposialies ont été rapportées (48).

Molécules potentiellement actives sur les cellules épithéliales sécrétrices

Antimétabolites

pentostatine

Rétinoïdes

acitrétine

isotrétinoïne

Interféron

interféron α -2b recombinant

Molécules potentiellement actives sur les cellules striées des canaux excréteurs

Analogue de l'hormone antidiurétique

lypressine

Diurétiques

amiloride

spironolactone + furosémide

hydrochlorothiazide + triamterène

2- Molécules agissant sur le système nerveux parasympathique (tableau III)

L'atropine qui bloque les effets parasympathiques muscariniques de l'acétylcholine diminue les sécrétions salivaires, gastriques et sudorales. L'atropine et de nombreuses substances dérivées utilisées comme collyres mydriatiques, bronchodilatateurs, antispasmodiques, antisécrétoires ou antiparkinsoniens peuvent provoquer des hyposialies. Les antitussifs, expectorants, antihistaminiques comportent souvent des associations avec des substances atropiniques, de même que certaines préparations homéopathiques (à base de datura, de jusquiame, de belladone).

Chimiquement, l'atropine et ses dérivés sont caractérisés par un radical aromatique volumineux relié par une chaîne plus ou moins longue à une fonction amine secondaire ou tertiaire, qui a une affinité pour le récepteur muscarinique. Les antidépresseurs imipraminiques, les antihistaminiques H₁, le disopyramide et les neuroleptiques phénothiaziniques présentent cette même caractéristique chimique et peuvent provoquer des effets indésirables atropiniques, dont l'hyposialie. Un mécanisme central intervient peut-être aussi. Il est possible que les antihistaminiques aient une activité antisécrétoire intrinsèque, en relation avec un récepteur non atropinique (48).

L'hyposialie est majorée en cas d'associations de substances atropiniques. Les associations de psychotropes, ou de psychotropes et d'antiparkinsoniens sont particulièrement néfastes au niveau oral et cela en quelques mois. Les nouvelles molécules cependant ont souvent moins d'effets atropiniques, en particulier les antihistaminiques les plus récents.

Enfin, la morphine réduit les sécrétions et plusieurs morphinomimétiques provoquent des hyposialies.

3- Molécules agissant sur le système nerveux sympathique

La stimulation des récepteurs α et β pour les catécholamines provoque habituellement des effets opposés à ceux de l'acétylcholine. Cependant parmi les agonistes du système nerveux sympathique, certaines molécules α_2 adrénergiques,

Tableau III. Exemples de molécules agissant sur le système nerveux parasympathique et susceptibles de provoquer des hyposialies (19, 48,73)

Antagonistes du système nerveux parasympathique

Alcaloïdes naturels ou dérivés des alcaloïdes naturels avec fonction ammonium quaternaire

- atropine, scopolamine, butylhyoscine bromure, scopolamine oxyde bromhydrate

Substances de synthèse avec fonction amine tertiaire

- bipéridène chlorhydrate, oxybutinine, trihexyphénidyle chlorhydrate, tropatépine chlorhydrate, tropicamide

Substances de synthèse avec fonction ammonium quaternaire

- buzépide métiodure, clinidium bromure, ipatropium bromure, propanthéline bromure

Morphine et morphinomimétiques

- hydrocodone chlorhydrate, lopéramide, méthadone chlorhydrate, morphine sulfate, nalbufine chlorhydrate, néfopam, pentazocine lactate

Antihistaminiques H₁

Dérivés de l'éthanolamine ou de l'éthylène-diamine

- carboxamine, dimenhydrate maléate, diphenhydramine, doxylamine succinate, mépyramine, phényltoloxamine

Dérivés de la phénothiazine

- acépromazine, alimémazine, méquitazine, oxoméazine, prométhazine chlorhydrate

Dérivés de l'alkylamine

- chlorphénamine maléate, dexchlorphéniramine maléate, phéniramine maléate, tripolidine chlorhydrate

Dérivés pipérazinés

- cétirizine, cyclizine, hydroxyzine

Dérivés piperidinés

- loratadine, cyproheptadine chlorhydrate

Antidépresseurs

Antidépresseurs imipraminiques

- amoxapine, amitryptiline, clomipramine, désipramine, dosulépine, doxépine, imipramine, maprotiline, nortryptiline, quinupramine, trimipramine

Antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO

- citalopram, fluoxétine, médifoxamine, miansérine, oxaflozane, paroxétine, tianeptine, sertraline, venlafaxine

Neuroleptiques

Phénothiazines type chlorpromazine

- chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévopromazine, métopimazine pipotiazine, propériciazine, thiopropérazine, thioridazine, trifluopérazine

Autres familles

- clozapine, flupentixol, halopéridol, zuclopenthixol, loxapine

Autres molécules

- carbamazépine, disopyramide

dopaminergiques ou sympathomimétiques indirectes peuvent provoquer des hyposialies (tableau IV). Inversement, certains antagonistes du système nerveux sympathique α_1 bloquants, bêta-bloquants, bloqueurs dopaminergiques ou inhibiteurs de la monoamine oxydase sont également susceptibles de provoquer des hyposialies. Il faut en tenir compte en cas d'association avec un parasympatholytique.

Tableau IV. Exemples de molécules agissant sur le système nerveux sympathique, provoquant ou susceptibles de provoquer des hyposialies (42, 72, 73)

Agonistes du système nerveux sympathique

Agonistes α_2 adrénergiques

- clonidine, guanfacine, méthyldopa, rilménidine

Agonistes dopaminergiques

- bromocriptine, carbidopa, lévodopa, lisuride, quinagolide

Sympathomimétiques indirects

- amantadine, amphétamines, éphédrine, pseudoéphédrine

β_2 stimulants

- isoprotérénol, salmétérol, formotérol, pirbutérol

Antagonistes du système nerveux sympathique

α_1 bloquants

- indoramine, prazosine, alfuzosine, moxisylyte

β bloquants

- aténolol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, métoprolol, nadolol, propranolol, tertatolol, timolol

Bloqueurs dopaminergiques

- dompéridone

Bloqueurs de l'activité des fibres sympathiques post ganglionnaires

- IMAO non sélectifs (iproniazide) ou spécifiques (sélégiline)

4- Autres mécanismes d'action

Certaines molécules peuvent être responsables de xérostomie sans affecter le contrôle nerveux de la salivation ni agir directement sur les glandes salivaires. Par exemple, les agents inhalés (tels que l'acétonide de triamcinolone) peuvent causer une sensation de sécheresse buccale par leurs effets topiques, sans réduire le flux salivaire. Les diurétiques sont responsables de sécheresse buccale, suite à la déshydratation qu'ils induisent.

5- Molécules dont le mécanisme d'action sur la salivation n'est pas élucidé

Certaines molécules isolément au sein d'une famille pharmacologique, ou certaines classes pharmacologiques sont à même de provoquer des hyposalies sans que le rapport structure-activité soit clairement établi. C'est le cas des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), des antihistaminiques H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons, des AINS (tableau V). Le sucralfate provoque davantage une sensation de sécheresse buccale par ses propriétés hydrophiles qu'une réelle diminution des sécrétions salivaires.

VI-Traitement de la sécheresse buccale

Le traitement d'une sécheresse buccale dépend de la cause qu'il convient de traiter spécifiquement lorsqu'elle existe. Peu de causes sont curables : sarcoïdose ou causes iatrogéniques (lorsque le traitement en cause peut être interrompu). Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, les traitements de fond de la maladie (corticoïdes, immunosuppresseurs, hydroxychloroquine) ont une efficacité discutée sur l'hyposalie (84).

Tableau V. Exemples de molécules provoquant ou susceptibles de provoquer des hyposialies, avec un mécanisme d'action mal élucidé (48, 73)

Analogues structural du GABA

- baclofène

Antagonistes calciques

- amlodipine, bépridil, diltiazem, israpidine, nicardipine, nifédipine, vérapamil

Anti-infectieux

- didanosine, énoxacine, foscarnet, ganciclovir, loméfloxacin, métronidazole, norfloxacine, ofloxacine, pipéracilline+tazobactam, zalcitabine

AINS

- diclofénac, étodolac, fénoprofène, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, piroxicam, sulindac

Anti-ischémiques

- cétiédil

Anti-sécrétoires gastriques

- antihistaminiques H₂ (famotidine, nizatidine), inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole, pantoprazole)

Anti-spasmodiques

- favoxate, prozapine chlorhydrate

Hypnotiques

- zopiclone

IEC

- captopril, énalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, quinapril, ramipril
-

Des mesures préventives et symptomatiques fondées sur des traitements locaux sont utiles. L'hygiène bucco-dentaire doit être rigoureuse pour diminuer la fréquence des caries (utilisation de pâtes dentifrices fluorées) et des candidoses (bains de bouche bicarbonatés). La sécrétion salivaire peut être stimulée en conseillant aux patients des excitations gustatives : boire entre les repas du jus de citron dilué, sucer des bonbons (sans sucre), mâcher des chewing-gums à base de sorbitol (75). Certains patients sont obligés de s'humidifier très fréquemment la bouche : l'utilisation de substituts salivaires (Artisial®, Syaline spray®) contenant des mucines est proposée.

En cas d'hyposialie médicamenteuse, le traitement consiste à réduire voire supprimer dans la mesure du possible les médicaments responsables de l'inhibition salivaire. Lorsque le traitement doit être maintenu (cas des psychotropes par exemple), les sialogogues sont utilisés mais ils sont incomplètement efficaces tant que les doses de médicaments restent importantes.

Dans les asialies postradiques, les traitements sialogogues sont décevants lorsque les glandes salivaires sont situées dans le champ d'irradiation car le parenchyme glandulaire est détruit. La prescription de médicaments peut cependant être tentée (anétholtrithione (Sulfarlem S 25®) : 3 cpés/j ou ésérédine (Généserine®) : 3 à 6 cpés/j) à côté des petits moyens (jus de citron, chewing-gums). On considère le plus souvent comme irréversible une asialie persistant 6 mois après la fin de la radiothérapie (75). La pilocarpine (Salagen®) a récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché dans les hyposialies post-radiothérapeutiques chez l'adulte.

En prévention, il serait souhaitable que les prescripteurs évitent d'associer des molécules ayant des effets atropiniques connus dans les traitements au long cours, surtout celles ayant des effets comparables sur la physiologie des glandes salivaires. Il convient aussi d'évoquer le problème de l'automédication, certains atropiniques étant disponibles sans prescription. Chez le sujet âgé, même en l'absence de signes objectifs, la plainte "bouche sèche" doit toujours être prise en compte car elle entraîne une diminution de la qualité de vie et peut favoriser une dénutrition. Il faudrait revoir la liste des traitements, la réduire ou changer de médicaments moins pourvoyeurs de syndrome sec.

C- Médicaments et troubles du goût

Les patients qui présentent un trouble du goût le ressentent comme un véritable handicap. Les modifications des habitudes alimentaires qu'il est susceptible d'engendrer peuvent conduire à des carences nutritionnelles par perte de l'appétit. Il peut également avoir des conséquences néfastes chez les patients atteints de troubles rénaux, d'hypertension, de diabète et qui seraient tentés de surconsommer du sucre ou du sel dans l'espoir de restaurer la sensation gustative perdue (19). Le malaise lié à la perte du plaisir de goûter peut parfois mener à des accès dépressifs.

Afin de comprendre comment un médicament peut perturber le goût, il est important de revenir sur la physiologie du goût et de l'odorat, deux sens chimiques étroitement liés.

I- Physiologie du goût et de l'odorat

Ce que nous appelons communément «goût» correspond à un abus de langage englobant à la fois olfaction et goût proprement dit. En effet, le goût est un sens complexe, résultant d'un ensemble de sensations issues à la fois des bourgeons du goût, des récepteurs tactiles et thermiques de la langue (texture des aliments) mais aussi et surtout de la muqueuse olfactive qui est stimulée par les odeurs alimentaires lors de la déglutition (79). La gustation est donc intimement liée à l'olfaction, la cavité buccale s'ouvrant en arrière sur la cavité nasale. Plutôt que de parler de « goût », il faudrait plutôt parler de « flaveur ».

Dans ce travail, nous restreindrons la notion de « goût » à la seule sensation prenant naissance dans les cellules sensorielles des bourgeons du goût.

1- Physiologie du goût

1.1- Anatomie du système gustatif

L'appareil gustatif comporte différents éléments formant un système complexe à l'origine de la perception des saveurs :

a) Un organe neurosensoriel périphérique : les cellules gustatives

Les bourgeons du goût sont des petits organes épithéliaux sensoriel en forme de bulbe d'oignon, situés au niveau des papilles gustatives. Ils contiennent environ une cinquantaine de cellules sensorielles (annexe 6). Un homme possède en moyenne 2000 à 5000 bourgeons gustatifs situés essentiellement au niveau de la langue. On en trouve, isolés et dispersés, au niveau du palais et du voile, de l'épiglotte, voire au niveau de la partie postérieure des fosses nasales, du pharynx et du larynx. Ils sont également présents en petit nombre au niveau du tiers moyen de l'œsophage (14,45). Les bourgeons du goût baignent dans les sécrétions provenant des glandes salivaires ce qui explique qu'une sécheresse buccale excessive puisse entraîner des troubles du goût.

La durée de vie d'un bourgeon gustatif est estimée à 10 jours (26,52). Ce renouvellement est rendu nécessaire par les agressions permanentes chimiques et thermiques que subit la langue et qui sont capables de détruire une proportion importante de la population des cellules gustatives. Ce renouvellement peut être altéré par l'état nutritionnel et hormonal, la radiothérapie, l'âge et les médicaments (67).

b) Des voies nerveuses gustatives périphériques

Elles empruntent le trajet des nerfs crâniens VII, IX et X (annexe 7). Une cinquantaine de prolongements nerveux pénètre dans chaque bourgeon gustatif et se ramifie abondamment pour produire au moins 200 fibres à l'intérieur de cette structure (52). Les fibres des neurones sensoriels établissent des contacts synaptiques avec les cellules gustatives. Sérotonine et acétylcholine pourraient être les neurotransmetteurs impliqués dans la gustation (10).

c) Des voies et centres nerveux de la gustation situés dans le tronc cérébral

L'information gustative passe des bourgeons du goût aux axones gustatifs primaires puis pénètre dans le tronc cérébral au niveau du noyau gustatif du tractus solitaire.

d) *Des projections corticales*

L'information suit alors deux voies :

- une voie thalamo-corticale qui détecte, identifie, analyse et exploite le message gustatif.
- une voie hypothalamo-limbique. Cette voie affective intervient dans la perception des saveurs des aliments (l'hypothalamus intervient dans l'appréciation hédonique du stimulus) et dans la motivation à se nourrir (le complexe amygdalien intervient dans les processus de mémorisation impliqués dans les phénomènes d'aversion alimentaire).

1.2- Physiologie du goût

Les substances ingérées sont dissoutes au cours de la mastication et sont mélangées à la salive. Les molécules sapides dissoutes dans la salive se fixent sur les récepteurs des cellules sensorielles mais ne pénètrent pas à l'intérieur de ces cellules (réaction de surface). Les stimuli chimiques vont être alors convertis en activité électrique, seul élément exploitable par le système nerveux central : c'est le phénomène de transduction. Pour cela, la stimulation du récepteur gustatif met en jeu un système de seconds messagers (AMPC ou IP₃) qui provoquent une dépolarisation cellulaire par activation des canaux ioniques (Na⁺, Ca²⁺) à l'origine de l'influx nerveux. Ce système est sous l'influence de protéines G régulatrices : G_s (protéine de stimulation, c'est le système « on ») et G_i (protéine d'inhibition, c'est le système « off ») (annexes 8 et 9).

1.3- Caractéristiques du goût

Trois critères permettent de décrire une sensation gustative :

- un critère qualitatif illustré par la saveur de la substance.

Le nombre de substances chimiques étant illimité, et la variété des saveurs incalculable, nous ne reconnaissons que quelques goûts de base. La plupart des scientifiques s'accordent sur quatre (le salé, le sucré, l'acide et l'amer), qui sont parfois complétées par une cinquième, l' "*unami*" ("délicieux" en japonais). Celle-ci se définit par la saveur particulière présentée par un acide aminé, le glutamate, utilisé en particulier dans la cuisine asiatique (nuoc-mâm, sauce de soja). Une personne peut identifier des centaines

de saveurs différentes. On suppose que celles-ci résultent de combinaisons des sensations élémentaires de même que toutes les couleurs que nous distinguons sont des combinaisons de trois couleurs fondamentales (31).

- un critère quantitatif représentant le caractère plus ou moins intense de la saveur.

La sensation éprouvée varie en fonction de la concentration du stimulus chimique, du milieu de solubilisation et de la vitesse de perception du goût. Les différents goûts ne sont pas perçus par les mêmes régions de la langue. Le bout de la langue est plus sensible au sucré, le fond à l'amertume, et les côtés au salé et à l'acidité (annexe 10).

- un critère hédonique correspondant à la sensation de plaisir ou de déplaisir ressentie.

Cette composante du goût semble à la fois innée et acquise. Ainsi les termes "sucré" et "amer" sont chargés d'une forte signification hédonique. Les bébés manifestent dès leur naissance une préférence marquée pour le sucré, préférence qui pourrait être liée à un apprentissage précoce de cette saveur in utero (le liquide amniotique étant riche en glucose). Par contre, le terme "amer" est utilisé pour les goûts désagréables car contrairement au sucré, l'amer relève d'une connotation fortement négative.

2- Physiologie de l'odorat

La fonction essentielle de l'odorat est l'analyse des molécules véhiculées par l'air ambiant et celles d'origine alimentaire. L'odorat, en synergie avec le sens du goût, opère un contrôle discriminatif de l'alimentation (80).

2.1- Anatomie du système olfactif (annexe 11)

La muqueuse olfactive est une région différenciée de la muqueuse des fosses nasales qui tapisse le plafond des fosses nasales et déborde sur le cornet supérieur et la partie supérieure de la cloison nasale. Elle occupe chez l'homme une surface de 2 à 3 cm².

Comme le goût, l'odorat comporte un système de différents éléments :

a) Un organe neurosensoriel périphérique : les neurorécepteurs

On estime à 100 millions le nombre de ces cellules olfactives, appelées cellules de Schültze (10). Les neurorécepteurs olfactifs sont des neurones bipolaires dont le corps cellulaire réduit donne naissance à deux prolongements :

- un prolongement périphérique dendritique dont l'extrémité renflée (vésicule olfactive) s'épanouit en une touffe de cils. Ces cils, qui baignent dans la couche de mucus à la surface de l'épithélium, sont porteurs de sites récepteurs capables de reconnaître les molécules odorantes.
- un prolongement central axonique, non myélinisé, qui s'enfonce dans la sous-muqueuse et va se regrouper avec les autres axones en minces faisceaux, qui se regroupent en faisceaux plus importants pour former le nerf olfactif.

b) Le bulbe olfactif

Les différents axones (environ 25 millions) constituant le nerf olfactif traversent la lame criblée de l'ethmoïde pour pénétrer dans le bulbe olfactif. C'est à ce niveau que s'effectue le premier relais synaptique entre les axones issus des neurorécepteurs et les dendrites de certaines cellules du bulbe olfactif (cellules mitrales et cellules à panache), au niveau d'une structure appelée glomérule.

c) Les projections olfactives centrales

Les axones issus des cellules mitrales quittent le bulbe, se terminent, directement ou par l'intermédiaire d'un relais neuronal, en deux zones principales du cerveau :

- la zone olfactive médiane, formée d'un groupe de noyaux présents dans la partie moyenne du cerveau située en haut et en avant de l'hypothalamus (trigone olfactif, partie moyenne de l'espace perforé antérieur).
- la zone olfactive latérale formée de la zone prépiriforme, de l'uncus, de la région latérale de l'espace perforé antérieur et d'une partie des noyaux amygdaliens.

Les voies olfactives secondaires partent des noyaux de ces deux zones olfactives en direction de l'hypothalamus, du thalamus, de l'hippocampe et des noyaux du tronc. Les

voies olfactives secondaires provenant de la région olfactive latérale s'étendent également au cortex temporal et au cortex préfrontal.

2.2- Physiologie de l'odorat

Les molécules odorantes parviennent à la muqueuse olfactive par voie antérieure (lors de l'inspiration ou du flair) ou par voie postérieure lors de la déglutition. Pour qu'elles puissent parvenir au neuroépithélium, leur transmission nécessite la présence d'un espace aérien suffisant entre le septum nasal et le cornet nasal moyen, mais également la normalité des sécrétions nasales. En effet, le mucus joue un rôle essentiel puisqu'il permet la présentation des molécules odorantes aux neurones olfactifs primaires (au niveau des cils olfactifs). Comme pour le goût, le stimulus chimique est converti en stimulus électrique après une cascade d'événements sensoriels déclenchée par l'adsorption des molécules odorantes sur leurs récepteurs.

2.3- Caractéristiques de l'odorat

Comme pour la sensation gustative, la sensation olfactive se caractérise par un critère qualitatif, un critère quantitatif et un critère hédoniste. Ces trois modalités, intimement liées, sont contenues dans le message olfactif périphérique et sont analysées par les différents centres de projection olfactive.

II- Les troubles du goût et de l'odorat

1- Les troubles du goût

1.1- Classification

La fonction gustative peut être altérée dans sa composante qualitative ou quantitative. Henkin (35) a établi la classification suivante, en différenciant les pertes et les modifications du goût.

a) Les pertes du goût

Il s'agit de troubles quantitatifs. On distingue :

- *l'agueusie*, définie comme la totale inaptitude à reconnaître ou à détecter toute sensation gustative.
- *l'hypogueusie*, qui correspond à l'augmentation du seuil de reconnaissance de certains saveurs, et qui se traduit par une diminution de la faculté à reconnaître et à détecter les goûts. Trois types d'hypogueusies peuvent être différenciés :
 - type 1 : il correspond à la perte de la reconnaissance du goût avec préservation de la détection.
 - type 2 : il correspond à la diminution de l'aptitude à reconnaître et détecter les goûts. C'est le type le plus souvent rencontré avec les médicaments.
 - type 3 : il correspond à la diminution de la capacité à mesurer l'intensité du goût ; la détection et la reconnaissance sont maintenues.

Le goût amer représenté par le plus petit nombre de récepteurs et localisé essentiellement dans les bourgeons du palais, est le plus souvent affecté en réponse aux médicaments. Le goût sucré, représenté par le plus grand nombre de récepteurs et localisé sur toute la surface linguale est le moins souvent affecté par les médicaments.

b) Les distorsions de la fonction gustative ou dysgueusies

Il s'agit de troubles qualitatifs, résultant d'une mauvaise interprétation d'une saveur après un stimulus normal du chémorécepteur. On distingue :

- *les aliagueusies* (aversions du goût) : lorsque la saveur d'aliments ou de boissons autrefois agréable est ressentie comme désagréable.

Parmi les aliagueusies, on différencie :

- *les cacoguesies*, se traduisant par un goût très désagréable des aliments ou boissons (sensation de putréfaction, de décomposition).
- *les torqueguesies*, lorsqu'une sensation chimique, salée, métallique, amère ou de brûlure est associée à la prise alimentaire.

- les aliagueusies mixtes, combinaisons de cacogueusie et de torqueusie.
- les paragueusies, qui se caractérisent par un goût inhabituel, pas forcément désagréable, associé à la prise de nourriture ou de boissons (par exemple, le cas d'une substance habituellement sucrée pouvant avoir un goût salé).
- les phantogueusies (saveurs fantômes) : goût résiduel persistant non lié à la présence d'aliments dans la bouche. On parle parfois d'hallucinations gustatives.

On note également l'existence d'hypergueusies, se caractérisant par une grande sensibilité perceptive, c'est à dire un abaissement des seuils de détection et de reconnaissance des stimuli gustatifs, notamment chez les insuffisants cortico-surrénaux (maladie d'Addison) ou au cours de la grossesse.

1.2 - Etiologies

Différents mécanismes peuvent expliquer les perturbations du goût (Tableau VI) :

- destruction locale des bourgeons par des agents chimiques ou physique.
- pathologies du système nerveux.
- troubles de la régénération des chémorécepteurs (bourgeons gustatifs) liés à des perturbations métaboliques, un état de malnutrition, une thérapeutique.
- modifications qualitatives et quantitatives de la salive.

Les effets de l'âge en tant que facteur de perte du goût sont difficiles à établir. Malgré la perte du nombre de papilles gustatives avec l'âge, il ne semble y avoir qu'une perte modérée et très graduelle de l'acuité du goût. Des paramètres comme l'état de santé, les problèmes médicaux, le port de prothèses, le tabagisme ou l'état nutritionnel doivent être pris en considération.

Tableau VI. Etiologies des troubles du goût (10, 19, 67)

Affections locales	hypoplasie faciale syndrome de Gougerot-Sjögren xérostomie
Affections virales et infectieuses	candidoses buccales sévères glossites, stomatites rhumes, rhinites, pharyngites syndromes grippaux
Origine nutritionnelle	brûlures thermiques cancer carence en zinc, cuivre, nickel carence en vitamine B ₃ , B ₁₂ , A, folates cirrhose du foie insuffisance rénale chronique
Troubles congénitaux	dysautonomie familiale
Troubles endocriniens	aménorrhée primaire diabète sucré hypothyroïdie hyperplasie congénitale des surrénales maladie d'Addison panhypopituitarisme pseudo-hypoparathyroïdie syndrome de Cushing syndrome de Turner
Toxiques, iatrogènes	tabac médicaments radiothérapie cervicale, ORL intoxications au mercure et bismuth inhalation de vapeurs d'hydrazine, d'essence, de dérivés d'aniline
Troubles neurologiques	accident vasculaire cérébral atteintes du nerf facial paralysie faciale de Bell sclérose en plaque traumatisme crânien tumeurs cérébrales maladie d'Alzheimer atteinte de la corde du tympan section du nerf glosso-pharyngien syndrome de Wallenberg
Autres	mucoviscidose laryngectomie hypertension artérielle âge sclérodémie, lichen plan spondylarthrite ankylosante grossesse port de prothèses dentaires

1.3- Evaluation de la fonction gustative et de ses perturbations

Les troubles du goût peuvent être explorés de différentes manières. Le patient doit détecter puis reconnaître le stimulus. On définit ainsi un seuil de détection et un seuil de reconnaissance. Le seuil de détection correspond à la plus petite concentration du stimulus détectable par le patient (« oui, je détecte bien une saveur »). Le seuil de reconnaissance est évalué par la plus petite concentration pour laquelle la nature du stimulus est reconnue (« cette saveur est sucrée, salée ... »).

La mesure du seuil gustatif global se fait à l'aide de solutions de glucose 4 % ou de saccharose, de chlorure de sodium à 2,5 %, d'acide citrique à 1 % ou d'acide chlorhydrique, d'hydrochlorure de quinine à 0,075 % ou d'urée, placées avec un applicateur sur les 2/3 antérieurs de la langue. Une autre technique consiste à utiliser 5 rangées de verres : un verre de chaque rangée contient une solution (à une concentration qui varie d'une rangée à l'autre), les autres ne contiennent que de l'eau distillée. Le sujet goûte le contenu de chaque verre dans un ordre donné : le seuil de reconnaissance de la solution évaluée peut ainsi être déterminé. Ce seuil s'élève régulièrement avec l'âge. Il s'élève également pendant la grossesse pour atteindre son maximum juste avant l'accouchement. Au cours d'une journée, il est minimum au début de l'après-midi.

La méthode dite « de la goutte » consiste à tester les différentes saveurs de base à des concentrations croissantes en les déposant sur un papier filtre, lui-même posé sur la langue. Le patient définit alors un seuil de détection puis de reconnaissance. La méthode du choix forcé peut aussi être utilisée : on propose au patient deux stimuli (eau et solution) ce qui l'oblige à déterminer lequel des deux stimuli a un goût.

L'électrogustométrie est une méthode d'exploration quantitative du goût en une zone localisée de la langue. Cette technique utilise une source de courant continu et un stimulus intermittent, via une anode, est appliqué sur la langue. Les sujets ressentent ainsi une sensation métallique. Le seuil gustatif est considéré comme normal pour des intensités délivrées de 10 à 60 micro-ampères, le seuil d'ageusie se situant vers 300 micro-ampères. D'autres méthodes plus sophistiquées existent aussi : citons

l'électrogustométrie semi-automatique de Bekesy, qui utilise un système de pompe permettant d'irriguer une zone très localisée de la langue ; la micro-stimulation destinée à une seule papille, qui utilise un cadre stéréotaxique et un microscope opératoire ou la gustométrie électroencéphalographique qui étudie les potentiels évoqués électrogustatifs.

Une dernière possibilité consiste à mesurer l'intensité du goût à l'aide d'une échelle de grandeur. Le patient teste une solution et lui confère un numéro correspondant à l'intensité du goût ressenti ; ensuite il teste une seconde solution et si elle lui paraît plus forte, le numéro attribué sera alors supérieur. La valeur absolue des numéros n'a pas d'importance, seul compte le rapport entre ces nombres.

2- Les troubles de l'odorat

Les patients souffrant exclusivement de troubles olfactifs se plaignent surtout de troubles du goût. Seuls des tests par inhalation et par ingestion de produits permettent d'en faire la distinction.

2.1- Classification

Henkin (35) a distingué les troubles de l'odorat de la même manière que les troubles du goût soit en pertes (anosmie, hyposmie) soit en distorsions (dysosmies).

2.2- Etiologies

Les principaux facteurs impliqués dans l'apparition des troubles de l'odorat sont résumés dans le tableau VII.

Avec l'âge, l'acuité olfactive a tendance à diminuer. Les causes de ces troubles ne sont pas encore bien établies. L'épithélium olfactif subit des modifications avec l'âge et serait moins résistant à l'attaque des virus par exemple. Des perturbations du système nerveux central pourraient être également à l'origine des troubles de l'odorat, notamment une atrophie du nerf olfactif et du bulbe (10).

Tableau VII. Etiologies des troubles de l'odorat (10, 19, 55)

Affections locales	corps étranger déviation de la cloison nasale polypose nasale rhinite allergique ou vasomotrice syndrome de Gougerot-Sjögren tumeurs nasales et/ou rhinopharyngées
Affections virales et infectieuses	coryza aigu, rhinites infectieuses sinusites séquelles de méningite grippe, hépatite virale, sida syphilis du SNC
Origine nutritionnelle	carence sévère en vitamine A, en zinc cirrhose du foie (avitaminose) déficit en vitamine B12 insuffisance rénale chronique
Troubles congénitaux	albinisme anosmie complète congénitale syndrome de Kallmann
Troubles endocriniens	pseudoparathyroïdie syndrome de Turner hypothyroïdie syndrome de Cushing aménorrhée primitive
Toxiques, iatrogènes	cocaïne (prise nasale) inhalation de solvants exposition à des métaux lourds (cadmium, chrome, nickel) ou à des agents chimiques (benzène, formol, acide sulfurique, solvants de peinture) médicaments radiothérapie crânienne tabagisme
Troubles neurologiques	athérosclérose des artères cérébrales antérieures dépression, schizophrénie hémorragie méningée infarctus hypothalamique maladie d'Alzheimer maladie de Parkinson méningite chronique sclérose en plaque syndrome de Korsakoff traumatisme crânien tumeurs cérébrales
Autres	âge laryngectomie totale ou trachéotomie

2.3- Méthodes d'investigation de l'odorat

Les épreuves fonctionnelles permettant de tester l'odorat en clinique sont d'emploi très difficile. Les épreuves objectives (électro-olfactogramme et potentiels évoqués olfactifs) sont réservés au domaine de la recherche. Les test subjectifs correspondent à l'olfactométrie qui consiste à faire sentir des solutions d'odeurs calibrées aux patients. Plusieurs critères peuvent être étudiés : la simple détection, l'identification, la mémorisation. Les solutions odorantes sont obtenue à partir de molécules odorantes diluées dans des solutions neutres sur le plan olfactif. Les molécules utilisées doivent être adaptées à la civilisation des sujets testés. Il n'existe actuellement pas de test standardisé en Europe (55).

III- Médicaments et troubles du goût

Les médicaments peuvent affecter soit le goût, soit l'odorat, soit les deux en même temps. De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de troubles du goût en intervenant directement ou indirectement sur l'appareil gustatif :

- dans environ 45 % des cas, les médicaments agissent directement au niveau des récepteurs (cellules gustatives) ou de leur environnement (salive).
- dans environ 45 % des cas, les médicaments agissent au niveau de la transduction de l'information.
- dans moins de 5 % des cas, les médicaments agissent au niveau de l'intégration centrale.

Des thérapeutiques provoquant des troubles du goût par des mécanismes non directement liés à l'atteinte d'un des éléments de la chaîne peuvent être distinguées mais leur mode d'action reste mal connu (19).

1- Action sur la salive

Une altération qualitative ou quantitative de la salive a pour conséquence de modifier l'environnement de la cellule gustative. Toute diminution de production de la salive réduit la solubilisation des substances sapides et par conséquent réduit la stimulation des récepteurs gustatifs. Le goût se trouve ainsi altéré, ce qui se traduit le plus souvent par

une hypoguesie de type 3. Le délai d'apparition d'un trouble du goût consécutif à la sécheresse buccale est variable en fonction des individus, des posologies employées et de la durée des traitements. Il peut aller de quelques jours (prométhazine : 1 à 2 j ; ibuprofène : 1 à 14 j) à quelques semaines (carbamazépine et trimipramine : 1 à 6 semaines) voire plusieurs mois (isotrétinoïne : 4 mois)). La dysguesie disparaît la plupart du temps à l'arrêt du traitement, dès que la fonction salivaire est restaurée.

2- Action sur les récepteurs

2.1- Lésions de l'épithélium gustatif

Dans la plupart des cas, les lésions de l'épithélium gustatif sont liées à une perturbation du renouvellement cellulaire. Ces lésions se traduisent cliniquement par une irritation qui peut aller de la simple gêne à la mucite plus ou moins étendue.

Les cellules sensorielles gustatives sont des cellules à renouvellement très rapide et sont donc une cible pour les anticancéreux qui altèrent le goût en raréfiant les unités fonctionnelles. Parmi ces médicaments, les molécules le plus souvent incriminées sont la bléomycine, le méthotrexate, l'actinomycine D, le carboplatine, la mithramycine, le busulfan, la caryolysine, l'hydroxyurée, la cytarabine, la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, la pirarubicine et la streptozocine, la gemcitabine. Les autres anticancéreux peuvent induire des lésions buccales à des degrés variables.

Les modifications du goût induites par les chimiothérapies anticancéreuses se traduisent par :

- une modification de la perception des saveurs

Pour lutter contre les hypoguesies, il est recommandé de consommer des aliments au goût prononcé ou de rehausser les saveurs avec des épices ou des marinades, tout en veillant à ne pas abuser de sel, souvent surconsommé par les patients. Le rinçage de la bouche avec une solution bicarbonatée "stimule" le goût car elle favorise le contact des substances sapides avec les bourgeons gustatifs encore fonctionnels.

- des saveurs fantômes, souvent décrites par les patients, en particulier ceux recevant du méthotrexate ou du 5 fluoro-uracile. Il s'agit d'une saveur amère ou d'un goût métallique, qui apparaît après le début de la perfusion et dure une ou plusieurs heures selon les patients. Elles ne semblent pas liées aux vomissements. L'origine pourrait être liée au passage des cytotoxiques dans la salive ou à la présence dans la bouche de restes nécrotiques des bourgeons gustatifs lésés par les cytostatiques (19). Afin de combattre les saveurs fantômes, des conseils peuvent être prodigués comme se rincer souvent la bouche, mâcher des gommes parfumées.

- une aversion alimentaire

Elle se développe fréquemment (75 % des cas) et rapidement (dès la 1^{ère} cure), à l'encontre d'aliments ingérés avant ou après la cure de chimiothérapie émétisante et peut persister longtemps. Il est conseillé de faire ingérer aux patients, lors de cures de chimiothérapie un aliment nouveau ou qu'ils consomment rarement pour que le dégoût ne se porte pas sur un nutriment usuel. Cet aliment jouera le rôle de "leurre" détournant ainsi sur lui l'aversion. Cela peut permettre aux patients de continuer à se nourrir correctement ensuite. Les viandes rouges induisant le plus souvent des écœurements, la consommation de poissons ou de viandes blanches doit être préférée à l'approche des cures de chimiothérapie.

2.2- Diminution du renouvellement cellulaire

Les carences en éléments minéraux (zinc, cuivre) ou en vitamines (A, B₃, B₁₂) peuvent être responsable d'hypoguesies car elles interviennent dans le développement normal des cellules gustatives.

a) *Carence en zinc*

Le métabolisme du zinc dans l'organisme est complexe. Le zinc joue un rôle important dans la fonction gustative, puisqu'il intervient dans la croissance et le renouvellement des cellules des bourgeons gustatifs : il participe à la structure de nombreuses métallo-enzymes, impliquées dans les fonctions gustatives et olfactives, telles que la phosphatase alcaline, l'anhydrase carbonique ou la superoxyde dismutase

(10). Il est également indispensable à la synthèse de la gustine, zincoprotéine salivaire sécrétée par la glande parotide, et qui participe au maintien de l'architecture des bourgeons gustatifs.

Toute molécule entraînant soit une perte corporelle de zinc soit une perte ou une inhibition du zinc au niveau de la glande parotide (à l'endroit où le zinc est inséré dans la gustine) peut causer une perte ou une distorsion du goût et par extension, une perte d'odorat (tableau VIII). Parmi les médicaments les plus fréquemment responsables de troubles du goût, on retrouve les antithyroïdiens de synthèse (ATS) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC).

Les ATS contiennent un groupement sulfhydrile (SH) fortement électronégatif, qui attire les métaux chargés positivement, comme le cuivre ou le zinc qui sont alors chélatés. Ce phénomène entraîne une réduction des taux salivaires de zinc et une diminution de la synthèse de gustine. Il faut toutefois préciser que les hormones thyroïdiennes joueraient un rôle dans le développement des bourgeons gustatifs et les ATS pourraient favoriser la survenue de troubles gustatifs par l'hypothyroïdie absolue ou relative qu'ils entraînent (35).

Les IEC sont impliqués dans l'apparition de troubles gustatifs : agueusies essentiellement, mais aussi hypogueusies et dysgueusies (paragueusie, phantoguesie amère, salée, sucrée, métallique) (3). Ces perturbations du goût ont été décrites le plus souvent avec le captopril, selon une fréquence comprise entre 1 et 3 % des patients traités par cette molécule à une posologie inférieure à 150 mg /j, fréquence qui s'élève à 6 % voire 20 % pour une posologie supérieure à 150 mg/j (59). Le trouble gustatif apparaît classiquement au cours du 1^{er} mois de traitement, mais peut également survenir au-delà du 3^{ème} voire du 6^{ème} mois. Il peut être transitoire et céder malgré la poursuite du traitement ou bien persister tant que le médicament est administré. Les symptômes cèdent en général en 10 à 14 jours après l'arrêt du traitement. Initialement attribué au captopril seul, d'autres IEC ont aussi été impliqués avec une fréquence inférieure : énalapril (0,2 à 0,5 %), quinapril (0,6 %), fósinopril (0,6 à 0,7 %), ramipril (< 0,1 %). Le mécanisme physiopathologique n'est pas clair : l'hypothèse d'une chélation du zinc a été largement évoquée, en particulier le rôle du groupement sulfhydrile du captopril mais

Tableau VIII. Liste de médicaments pouvant abaisser la zincémie (19, 35)

DCI		trouble du goût (*)
analgésiques, anti-inflammatoires, antirhumatismaux,	acide méfénamique	HG
	diclofénac	TG
	étodolac	DG
	flurbiprofène	TG
	ibuprofène	HG
	indométacine	HG
	kétoprofène	HG
	paracétamol	HG
	D-pénicillamine	HG, DG
	piroxicam	HG
	sels d'or	GF
	sulindac	GA,GM
anticancéreux	cis-platine	HG, DG
	doxorubicine	HG, DG
anticonvulsivants	diazépam	HG
anti-émétiques	métoclopramide	HG
anti-infectieux	éthambutol	HG, GM
	lincomycine	HG
anti-parkinsoniens	lévodopa	HG, GF
antithyroïdiens	carbimazole	HG
	propylthiouracile	HG
anti-ulcéreux	misoprostol	DG
	sucralfate	HG
cardiovasculaires		
<i>* inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>		
	captopril	GSU,GSA,HG
	énalapril	TG, HG
	fosinopril	TG, HG
	lisinopril	TG, HG
<i>* diurétiques</i>		
	hydrochlorothiazide	HG
	triamtérène	HG
<i>* autres</i>		
	amrinome	HG
	diazoxyde	HG
	hydralazine	HG
	méthyl dopa	HG, GM
désintoxication alcoolique	disulfiram	GM
immunodépresseurs	azathioprine	GF

Abréviations :

DG : dysgueusie ; GA : goût amer ; GF : goût fantôme ; GM : goût métallique
GSA : goût salé ; GSU : goût sucré ; HG : hypogueusie ; TG : trouble du goût

pour certains patients, une supplémentation en zinc s'est révélé inefficace. D'autres hypothèses sont évoquées : carence en sélénium, perturbation du système second-messager de la cellule gustative par augmentation de concentration de bradykinine, lésions buccales infra-cliniques (59).

b) Carence en cuivre

Le rôle du cuivre n'est pas bien défini dans les troubles du goût. Cependant, les agueusies sont courantes avec certaines molécules qui peuvent induire une carence en cuivre. Ainsi, la D-pénicillamine est responsable d'une sensation de goût métallique transitoire mais récidivante à chaque administration. Ce trouble touche 25 à 33 % des patients, excepté chez les patients traités pour une maladie de Wilson (4 % des cas) (59). Une régression spontanée peut survenir même si le traitement par pénicillamine est poursuivi. Le rôle d'une chélation en zinc a également été discuté mais n'a pas été démontré. Un mécanisme de toxicité sur la cellule gustative est également suggéré.

Les sels d'or et les ATS sont aussi impliqués dans les carences en cuivre (19).

c) Carence en vitamine A

Elle semble plutôt impliquée dans les troubles olfactifs.

Certains hypolipémiants (cholestyramine, clofibrate, gemfibrozil, lovastatine, pravastatine) ont été impliqués dans l'apparition de troubles du goût et/ou de l'odorat. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas connus, ces modifications du goût et de l'odorat pourraient être liés à une diminution des taux tissulaires de vitamine A, substance qui pourrait être impliquée dans les processus olfactifs, par l'intermédiaire d'une action sur les récepteurs olfactifs. En effet, des hypoguesies ont été observées en cas de déficit en vitamine A. D'autre part, Henkin (35) rapporte que la cholestyramine a été associée à un déficit en vitamine A chez plusieurs patients, avec induction d'hyposmie et de dysgueusie.

2.3 - Altération de la synthèse protéique

Certains médicaments altèrent la synthèse des protéines ce qui diminue le renouvellement cellulaire. Comme ce renouvellement est rapide, un trouble du goût peut apparaître.

Tableau IX. Liste de médicaments altérant la synthèse des protéines et le renouvellement cellulaire (19, 35)

Médicaments	Troubles du goût
Pénicillines	
Ampicilline	HG
Pipéracilline	HG
Céphalosporines	
Céfadroxil	DG
Céfamandole	DG
Cefpodoxime	DG
Ceftriaxone	GM
Céfalexine	DG
Autres	
Clarithromycine	HG
Lincomycine	HG
Métronidazole	HG, GM
Pentamidine	GM

Abréviations : DG : dysgueusie ; HG : hypogueusie ; GM : goût métallique

3- Interférence au niveau de la transduction

Toute molécule venant interférer avec les protéines Gs et Gi, les canaux ioniques, la synthèse d'AMPc ou d'IP₃ (inositol triphosphate) pourra être à l'origine d'un trouble du goût (tableau X). C'est le cas par exemple des inhibiteurs calciques qui bloquent les canaux calciques voltage-dépendant, nécessaires au bon fonctionnement de la sensibilité gustative et olfactive. Ces molécules provoquent une diminution de l'influx calcique, ce qui perturbe la libération des neuromédiateurs.

Tableau X. Liste de médicaments pouvant interférer avec les protéines Gs et Gi, les canaux ioniques, la synthèse d'AMPc ou d'IP₃ (19,35)

DCI	Troubles du goût	Mécanisme
antibiotiques, antifongiques, antiviraux		
<i>antibiotiques</i>		
énoxacine	GF	inhibition CYP 450
ofloxacine	DG	inhibition CYP 450
sulfafurazole	GSA	inhibition système off
<i>antifongiques</i>		
amphotéricine B	HG, GM	inhibition système off
terbinafine	HG	inhibition système off
<i>antiviraux</i>		
foscarnet	DG	inhibition système off
idoxuridine	DG	inhibition système off
interféron alpha	GF	inhibition système off
zalcitabine	DG	inhibition système off
zidovudine	DG	inhibition système off
anti-inflammatoires		
phénylbutazone	HG, GF	inhibition système off
anti-asthmatiques, antihistaminiques, décongestionnants		
<i>bronchodilatateurs</i>		
bamifylline	GA	inhibition système off
<i>antihistaminiques</i>		
terfénadine	DG	inhibition CYP 450
loratadine	DG	inhibition CYP 450
prométhazine	HG	inhibition CYP 450
<i>décongestionnants</i>		
pseudo-éphédrine	DG	inhibition système on-off
cardiologie		
<i>antiagrégants plaquettaires</i>		
dipyridamole	DG	inhibition de l'AMPc
<i>inhibiteurs calciques</i>		
amlodipine	DG	inhibition système off
nifédipine	GSU, GSA, GM, HG	inhibition système off
diltiazem	HG	inhibition système off
<i>diurétiques</i>		
acétazolamide	DG	inhibition système off
amiloride	HG	inhibition canaux Na ⁺
chlortalidone	DG	inhibition kinases
furosémide	GSU, HG	inhibition système off
spironolactone	HG	inhibition canaux Na ⁺
<i>tonicardiaques</i>		
amrinone	HG	second messenger
<i>anti-angoreux</i>		
trinitrine	DG	inhibition système AMPc
<i>vasodilatateurs</i>		
diazoxide	perte du goût	inhibition système on

DCI	troubles du goût	mécanisme
gastro-entérologie		
<i>anti-émétiques</i>		
granisétron	DG	interaction CYP 450
<i>anti-ulcéreux</i>		
cimétidine	HG, GF	inhibition système on
famotidine	DG	inhibition système off
<i>anti-inflammatoires coliques</i>		
sulfasalazine	AG, GM	inhibition système off
neuro-psychiatrie		
<i>anxiolytiques/hypnotiques</i>		
estazolam	DG	inhibition système off
flurazépam	DG	inhibition système off
oxazépam	HG	inhibition récepteur
triazolam	DG	inhibition système off
ethchlorvynol	PH	inhibition système off
zolpidem	DG	inhibition système off
<i>antidépresseurs</i>		
clomipramine	DG	inhibition système off
<i>neuroleptiques</i>		
fluphénazine	GF	inhibition système off
rispéridone	GA	inhibition système off
trifluopérazine	GF	inhibition système off
<i>thymorégulateur</i>		
lithium	DG, GM, GSA	inhibition canaux Na ⁺
<i>anti-épileptiques</i>		
carbamazépine	GA, AG DG	inhibition système on-off inhibition système off
<i>anti-migraineux</i>		
sumatriptan	DG, glossites	inhibition système off
<i>myorelaxants</i>		
baclofène	HG, PH	inhibition récepteur
dantrolène	DG	diminution activité canaux Ca ²⁺
méthocarbamol	GM	inhibition système off
troubles métaboliques		
<i>antidiabétiques</i>		
biguanides	HG, GM	inhibition système on-off
glipizide	altération sévère du goût	inhibition système on
insuline	AG	inhibition système on
tolbutamide	DG	inhibition système on
<i>vitamines et dérivés</i>		
ergocalciférol	GM	inhibition système off
isotrétinoïne	HG	inhibition système off

Abréviations : AG : agueusie ; DG : dysgueusie ; GA : goût amer ; GF : goût fantôme ; GM : goût métallique ; GSA : goût salé ; GSU : goût sucré ; HG : hypoguesie ; PH : phantoguesie ; CYP 450 : cytochrome P450

4- Interférence avec les neuromédiateurs

Les molécules interférant avec les neuromédiateurs (catécholamines, dopamine, sérotonine) peuvent être responsables de troubles du goût et/ou de l'odorat. Par exemple, les catécholamines sont des neuromédiateurs impliqués dans la transmission de l'information sensorielle ; elles ont été notamment localisées au niveau des bourgeons du goût (35).

Les bêta bloquants peuvent induire à la fois des troubles du goût et de l'odorat. Le propranolol a été impliqué dans certaines hypoguesies, tandis que le labétalol peut engendrer des dysguesies (35). Le métoprolol a été impliqué dans la survenue d'une anosmie chez un patient de 50 ans, avec un test de réintroduction positif (85). L'effet des bêta bloquants sur le goût et l'odorat serait lié à l'inhibition des catécholamines endogènes au niveau des récepteurs β .

Les effets de la lévodopa sur le goût sont contradictoires. Henkin (35) rapporte que la lévodopa améliorerait la fonction gustative chez certains patients, alors que chez d'autres, elle serait responsable d'hypoguesies, de phantoguesies ou de dysosmies. En 1997, Ackerman et Kasbekar (2) affirment que la lévodopa pourrait être impliquée dans l'aggravation des perturbations olfactives observées dans la maladie de Parkinson. D'autre part la bromocriptine, agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle, développe des troubles de l'olfaction de type phantosmie (hallucination olfactive). Le pergolide, autre agoniste dopaminergique, peut également être responsable de dysguesie. Les phénomènes de dysguesies et de dysosmies rencontrés à la fois avec la lévodopa et les agonistes dopaminergiques impliquent la mise en cause de leur activité dopaminergique, depuis qu'il a été observé que l'administration d'antagonistes dopaminergiques est capable de restaurer le goût et l'odorat (35). Un excès d'activité des récepteurs dopaminergiques pourrait être un facteur de distorsion du goût et de l'odorat.

Les antidépresseurs tricycliques et les antidépresseurs inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine (ISRS) induisent à la fois des hypoguesies et des dysguesie. Ces molécules bloquent les transporteurs de la sérotonine au niveau des terminaisons

nerveuses, ce qui suggère un rôle de la sérotonine au niveau des fonctions gustatives et olfactives.

5- Interférence avec les hormones

5.1- Avec les corticostéroïdes

Le seuil gustatif des patients souffrant d'insuffisance cortico-surrénalienne (maladie d'Addison) est abaissé (hypergueusie). Un traitement de substitution par corticostéroïdes fait remonter le seuil gustatif. Au contraire, les patients atteints d'hypercorticisme (syndrome de Cushing) ont des seuils de détection et de reconnaissance 10 fois supérieurs à la normale (hypogueusie). La suppression de la surproduction de corticostéroïdes chez ces patients corrige leur niveau élevé de détection et de reconnaissance. Une corticothérapie au long cours, peut induire un état proche du syndrome de Cushing avec diminution de l'acuité gustative et olfactive (35). Au niveau moléculaire, les stéroïdes perturberaient l'activité des protéines Gs et Gi, impliquées dans la modulation des récepteurs sur le mode «on» ou «off».

5.2- Avec les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la croissance et le développement de l'épithélium olfactif et des bourgeons du goût. Par leurs multiples effets sur les récepteurs sensoriels (structuraux, neurophysiologiques, neurochimiques, comportementaux), elles peuvent avoir des effets directs et indirects sur le goût. Il est connu que l'hypothyroïdisme est associé à des dysfonctions du goût (dysgueusie, hypogueusie) et de l'odorat (dysosmie, dysgueusie). Les molécules interférant avec les hormones thyroïdiennes (ATS, amiodarone) peuvent induire des troubles du goût et / ou de l'odorat.

IV- Traitement des troubles du goût induits par les médicaments

Dans la plupart des cas, les troubles du goût d'origine iatrogène sont dose-dépendants et disparaissent à l'arrêt du traitement plus ou moins rapidement mais ils

peuvent néanmoins persister. Le traitement consiste le plus souvent à une supplémentation en zinc (avec des résultats variables), à une réduction de la posologie du médicaments suspecté ou à la substitution de la molécule incriminée avec une autre appartenant à la même famille thérapeutique (2).

Intérêt d'une supplémentation en zinc

Les effets bénéfiques éventuels d'une supplémentation en zinc chez des patients présentant des troubles du goût et/ou de l'odorat sont difficiles à évaluer et contradictoires. Certaines observations cliniques individuelles pèsent en faveur d'une supplémentation en zinc quant au retour à la normale des fonctions gustatives et olfactives, tandis que des essais cliniques à plus grande échelle échouent (10). Henkin (36) en 1976, étudiant 106 patients dysgueusiques secondaires à des étiologies diverses, n'observe pas d'amélioration de la fonction gustative après traitement par sulfate de zinc.

Concernant les troubles du goût d'origine iatrogène, Tauveron et Thieblot (76) ont décrit la régression d'une dysgueusie au propylthiouracile (PTU) chez une patiente de 64 ans suite à un traitement par le zinc. Cette patiente, traitée par PTU (300 mg/j) voit survenir après 10 semaines de traitement, une dysgueusie sévère, sans anosmie, prédominante sur le salé et le sucré. L'hypothèse d'une hypothyroïdie iatrogène ou une autre étiologie (notamment ORL) sont évoquées. Comme nous l'avons vu précédemment, le PTU est porteur d'un groupement SH fortement électronégatif attirant les ions métalliques chargés positivement (notamment le zinc). Un traitement par le sulfate de zinc est alors proposé à la dose de 200 mg/j tout en continuant le PTU. Une régression des troubles gustatifs est signalé après 2 semaines, et la symptomatologie cède au bout d'un mois de traitement.

Par contre, Zazgornik *et al* (86) décrivent le manque d'efficacité d'une supplémentation orale en zinc dans le cas d'une dysgueusie induite par le captopril. Dans ce cas, la durée du traitement (14 j) a été peut-être insuffisante pour observer un effet sur le goût.

En réalité, la supplémentation en zinc (à la posologie de 25 à 100 mg/j) apparaît être efficace pour des perturbations du goût secondaires à une déplétion avérée en zinc. Mais les études sont encore insuffisantes pour déterminer son intérêt lors d'hypoguesies ou de dysguesies liées à un traitement médicamenteux ou à une pathologie médicale qui n'impliquent pas forcément une diminution de la concentration sérique en zinc (37).

D- Influence de la dénutrition sur les médicaments

Le deuxième aspect de la relation "médicament-nutrition" est envisagée dans ce chapitre.

Les états de dénutrition sont des situations multifactorielles dans lesquelles interviennent des carences multiples en particulier protéiques (envisagées ici), mais aussi vitaminiques et électrolytiques. Les conséquences biologiques des dénutritions s'exercent sur la pharmacocinétique des médicaments dont l'activité peut être réduite ou dont la toxicité peut être accrue. Ces variations liées à la malnutrition sont d'autant plus importantes chez les personnes âgées que l'âge lui-même modifie les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments.

I- Influence de la dénutrition sur la pharmacocinétique des médicaments

1- Modifications de résorption

1.1- Résorption digestive

La dénutrition protéique a de multiples conséquences :

- des modifications structurales du tube digestif : la multiplication cellulaire se réduit, les cellules gastro-intestinales s'atrophient, la paroi est infiltrée par un œdème de carence qui peut ralentir l'absorption, la bordure en brosse est altérée, les villosités s'atrophient.
- une réduction des sécrétions exocrines : hypochlorhydrie qui modifie l'ionisation des médicaments, diminution de la production de mucus et des sécrétions enzymatiques.
- des modifications fonctionnelles : retard de la vidange gastrique et du transit digestif.
- des modifications de la flore intestinale : prolifération bactérienne cause de diarrhée, facilitation des infestations parasitaires.

Ces modifications retardent ou diminuent la résorption digestive et perturbent le cycle entéro-hépatique de principes actifs tels que la rifampicine, l'isoniazide, la chloroquine, les anticonvulsivants, les vitamines, les cyclines.

1.2- Résorption musculaire

Après injection intra-musculaire, la résorption des médicaments hydrosolubles semble normale alors que celle des médicaments liposolubles est diminuée (39). La biodisponibilité des aminosides et de la pénicilline est inchangée, indiquant un transport normal malgré les conséquences de la dénutrition au niveau du muscle.

2- Transport protéique

La réduction de la synthèse hépatique de l'albumine, plus ou moins marquée selon le degré de dénutrition, entraîne une hypoalbuminémie qui diminue la liaison protéique de nombreux médicaments. La fraction libre (fraction active) des médicaments qui ont une forte affinité pour l'albumine est accrue, ce qui peut conduire à des surdosages. Les principaux médicaments concernés sont les AVK, les antidiabétiques oraux, les salicylés, la phénytoïne, le valproate de sodium, les AINS, les bêta bloquants liposolubles (propranolol, métoprolol, labétamol).

3- Volume de distribution

La modification de la composition de l'organisme agit sur le volume de distribution. Dans les dénitritions débutantes, les masses adipeuses sont réduites ainsi que l'hydratation et le glycogène hépatique. A un stade plus avancé, la réduction lipidique s'accroît et s'accompagne d'une réduction de la masse maigre et de l'hydratation du compartiment intracellulaire alors que l'hypoprotidémie a pour conséquence une inflation hydrique extracellulaire. Les variations des protéines de transport ont été citées ci-dessus, le volume de distribution est habituellement diminué pour les molécules hydrosolubles qui ont été étudiées dans cette situation (gentamicine, isoniazide...).

4- Métabolisme hépatique

Le métabolisme oxydatif hépatique est ralenti par la carence protéique. On constate une infiltration graisseuse du foie, une réduction de la synthèse des LDL, une diminution des ribosomes et des mitochondries. Il peut y avoir également une

diminution de l'effet de premier passage hépatique. Dans l'ensemble, on observe une tendance à l'accumulation des médicaments catabolisés par oxydation. Ainsi, la clairance et le volume de distribution de l'antipyrine sont réduits chez les patients dénutris, par rapport à des témoins, bien que la clairance totale rapportée au poids ainsi que la demi-vie ne diffèrent pas significativement. L'hydroxylation est de même réduite dans les dénutritions sévères, ainsi que la conjugaison (étudiée avec le choramphénicol et le paracétamol) (39).

5- Élimination rénale

Le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont abaissés ainsi que l'élimination rénale des substances dont le rein est la voie d'élimination prédominante. Ainsi, dans le cas de la pénicilline, sa clairance et sa demi-vie sont respectivement diminuées et allongées.

II- Influence de la dénutrition sur l'activité et la toxicité des médicaments

La dénutrition favorise la survenue d'effets indésirables. En effet, les processus de détoxification sont altérés par la réduction de l'activité des cytochromes et la déplétion en anti-oxydants, comme la vitamine E, d'autant que l'hypoalbuminémie majore la fraction libre, fraction certes active mais aussi potentiellement toxique. Ainsi, la cardiotoxicité des anthracyclines est plus grande chez les cancéreux dénutris (39). L'hépatotoxicité des antituberculeux est de même majorée en cas de dénutrition. Avec le paracétamol, l'hépatotoxicité accrue s'explique peut-être par une déplétion des hépatocytes en glutathion.

MATERIEL ET METHODE

A- Objectifs

I- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est d'étudier le lien entre les médicaments et leurs effets indésirables bucco-dentaires (en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût) et l'état nutritionnel de sujets âgés hospitalisés.

II- Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont de :

- recenser les principaux médicaments susceptibles d'induire une xérostomie ou une dysgueusie, à partir de l'analyse de prescriptions, en distinguant ceux dont l'effet est connu et bien décrit dans la littérature de ceux dont l'effet est moins certain.
- d'étudier le lien entre les symptômes bucco-dentaires présentés par les patients (en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût) et les médicaments.

B- Population et méthode

Cette étude repose sur une enquête prospective, réalisée du 20/03/2000 au 15/06/2000 dans le département de Médecine gériatrique et communautaire du CHU de Grenoble.

I- Population

L'étude concerne 100 personnes âgées : 50 patients hospitalisés dans une unité de Médecine aiguë à orientation gériatrique (unité de Court Séjour) et 50 patients

hospitalisés dans une unité de Soins de Suite et Réadaptation. Le seul critère d'exclusion est un âge inférieur à 75 ans.

L'unité de Court Séjour prend en charge des malades âgés comme tous les services d'adulte d'un hôpital. Elle est particulièrement orientée vers la prise en charge globale des malades âgés polypathologiques. Les patients bénéficient de toute l'infrastructure spécifique à la gériatrie, rendant leur séjour à l'hôpital moins "traumatisant".

L'unité de Soins de Suite et de Réadaptation a pour mission d'assurer pendant une durée limitée, l'hospitalisation de personnes qui requièrent des soins continus. L'objectif est de rapprocher progressivement le patient des conditions de vie les plus normales possibles : il s'agit d'éviter l'installation d'un état grabataire, l'isolement, la désocialisation et de mobiliser au mieux le patient dans la journée. Les moyens multidisciplinaires en soins médicaux, infirmiers et de rééducation convergent vers la réduction mesurable de la dépendance des malades âgés, et la reconstruction de liens sanitaires, familiaux et sociaux permettant le retour à domicile ou en hébergement institutionnel. La rééducation et la réadaptation en sont les principaux pôles d'activité. La rééducation fait appel à la kinésithérapie : prise en charge des suites de fractures (col du fémur, poignet, épaule), d'accidents vasculaires cérébraux et d'hémiplégies. La réadaptation concerne l'ergothérapie, qui intervient en cas de perte d'autonomie consécutive à une pathologie aiguë, un traumatisme psychique. L'ergothérapeute modifie l'environnement du malade en fonction de son handicap et lui apporte les éléments nécessaires pour retrouver une autonomie.

II- Méthode

L'étude a été réalisée à partir :

- des données cliniques concernant l'état nutritionnel et l'interrogatoire des patients.
- de l'analyse des prescriptions de chaque patient.

Données cliniques

Ces données nous ont été fournies par Sophie MARLEIX-ARGENTO, résidente en médecine (49). Elles comportent l'état nutritionnel des patients évalué par le Mini Nutritional Assessment (MNA). Le MNA comporte 18 questions, regroupées en quatre thèmes : indices anthropométriques, évaluation globale, indices diététiques et évaluation subjective. Les patients sont classés en 3 catégories en fonction du score : état nutritionnel satisfaisant (score ≥ 24 points), risque de malnutrition (de 17 à 23,5 points), mauvais état nutritionnel (< 17 points). L'interrogatoire des patients concerne les symptômes bucco-dentaires désagréables ressentis par le patient : bouche sèche et/ou perturbation du goût. Une inspection de la cavité buccale a également été réalisée afin d'objectiver la présence d'une sécheresse des muqueuses buccales.

Analyse des prescriptions

Les prescriptions médicamenteuses, datées du jour auquel les patients ont été examinés et interrogés, ont été recueillies à partir du logiciel de prescription informatisée SAUPHIX®.

Pour chaque prescription, nous avons recueilli les données suivantes :

- le nombre de médicaments utilisés par voie orale ainsi que leur classe pharmacologique, puis parmi ces médicaments :
- le nombre de médicaments potentiellement xérostomiants.
- le nombre de médicaments susceptibles de perturber le goût.

Pour chaque molécule prescrite, nous avons regardé si celle-ci était décrite comme pouvant être responsable de xérostomie et/ou de dysgueusie dans la littérature. Les ouvrages de référence suivants ont été systématiquement consultés : Vidal (21), Martindale (50), Meyler's Side Effects of Drugs (23) ainsi que deux banques de données informatisées sur le médicament : Thériaque (77) et Biam (11). En parallèle, une recherche utilisant la base de données Pubmed® a été effectuée. Les mots-clés suivants ont été utilisés : taste disorders, dysgueusia, agueusia, xerostomia, dry mouth, adverse drug effects. La recherche a porté sur une période allant de 1985 à 2000. A partir de

cette recherche, nous avons consulté 16 articles (observations cliniques ou revues de la littérature) consacrés aux troubles du goût d'origine iatrogène (2, 3, 9, 19, 24, 28, 30, 34, 35, 41, 44, 59, 67, 72, 76, 85) et 8 articles consacrés aux hyposalivies d'origine médicamenteuse (5, 27, 48, 57, 71, 73, 74, 84).

A partir des informations recueillies, nous avons distingué les molécules dont les effets sur la sécrétion salivaire ou le goût sont bien décrits de celles dont l'imputabilité est moins certaine.

La méthode française d'imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments cote la bibliographie en 4 catégories (6):

- B0 : effet paraissant nouveau et jamais publié après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données bibliographiques informatisées.
- B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou de B2 dans les ouvrages notamment désignés pour qualifier B3.
- B2 : effet non notoire du médicament, publié seulement une ou deux fois, avec une séméiologie relativement différente (signes cliniques ou paracliniques, évolution, gravité, facteurs de risques) ou seulement rapporté avec un médicament très voisin ou avec des données purement expérimentales .
- B3 : effet notoire du médicament bien décrit dans un livre de référence (type Vidal ou Martindale)

Pour simplifier, nous avons distingué les molécules dont l'effet sur la salivation ou le goût est notoire (effet bien décrit dans la monographie d'un des ouvrages ou banque de données consultés) de celles dont l'effet n'est pas décrit dans les ouvrages précédents mais dont l'effet est signalé ponctuellement au cours d'observations cliniques ou dans des articles de synthèse. Nous parlerons d'effet possible.

Concernant l'analyse des prescriptions, nous n'avons pas tenu compte des interactions médicamenteuses éventuelles (par exemple : deux molécules anticholinergiques pouvant potentialiser l'hyposalivation).

III- Méthode statistique

Les données recueillies ont été saisies et traitées au moyen du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne +/- écart-type.

Les tests statistiques utilisés ont été les suivants :

- pour la comparaison de deux groupes de variables quantitatives : le test t de Student
- pour l'étude de corrélation entre les variables : le test de corrélation de rang de Spearman.

Pour tous ces tests, le seuil de significativité retenu a été : $p \leq 0,05$.

IV- Quelques définitions

Le terme xérostomie désigne la perte totale du flux salivaire. Nous utiliserons ce terme pour désigner la sécheresse buccale objectivée à l'examen clinique, par rapport à la « sensation » de bouche sèche que nous désignerons par plainte fonctionnelle.

Le terme « dysgueusie » concerne les modifications du goût, alors que les termes « hypogueusie » et « agueusie » désignent les pertes incomplètes ou totales du goût. Nous parlerons de dysgueusie pour désigner toute perturbation du goût, qu'il s'agisse de distorsions ou de pertes du goût.

RESULTATS

I- Caractéristiques de la population d'étude

La population d'étude concerne 100 personnes âgées, 68 femmes et 32 hommes, hospitalisées dans le département de médecine gériatrique et communautaire du CHU de Grenoble : 50 sont hospitalisées en unité de médecine aiguë à orientation gériatrique ou Court Séjour (CS), et 50 sont hospitalisées en unité de Soins de Suite et Réadaptation (SSR).

La population est âgée de 75 à 97 ans, soit une moyenne d'âge de 85,3 ans.

La moyenne d'âge entre les patients hospitalisés en court-séjour et ceux hospitalisés en SSR n'est pas différente ($p > 0,1$).

Tableau I. Moyenne d'âge de la population d'étude

Caractéristiques	CS n=50	SSR n=50	Population d'étude n=100	p
Age (ans) (moyenne +/-ET)	84,9 (+/- 6,1)	85,7 (+/- 5,5)	85,3 (+/- 5,8)	0,4 (ns)

Légende: ET : écart-type ; ns : non significatif

II- Les médicaments

1- Médicaments consommés par voie orale

1.1- Nombre de médicaments

Tous les patients consomment quotidiennement au moins un médicament *per os*.

Les patients consomment en moyenne 7,8 médicaments (extrêmes : 1-17).

35 % des patients consomment au moins 10 médicaments (figure 1).

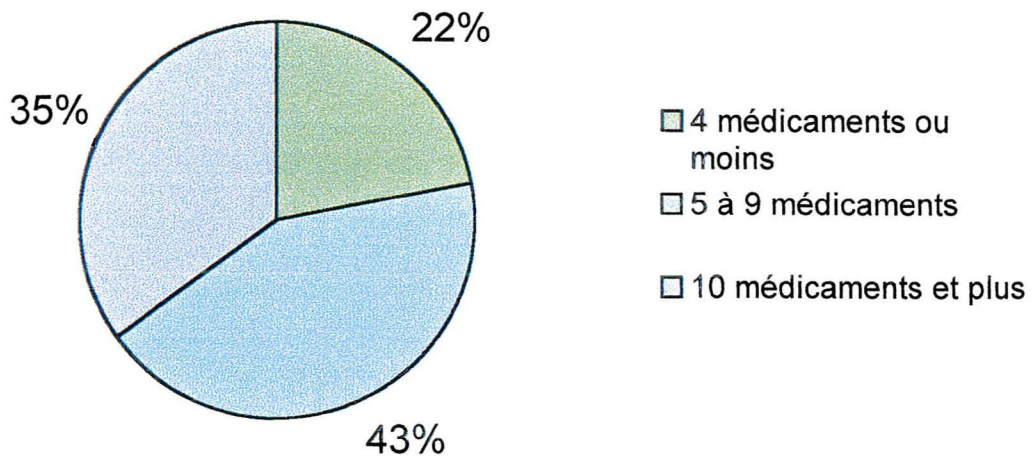


Figure 1. Répartition des patients en fonction du nombre de médicaments consommés par voie orale

1.2- Répartition des médicaments par classe pharmacologique

Les médicaments à visée cardiovasculaire, les médicaments correcteurs des troubles métaboliques et de diététique (antidiabétiques, hypolipémiants, vitamines, minéraux, L-ornithine) et les médicaments du système nerveux central représentent plus de 60 % des médicaments prescrits (figure 2).

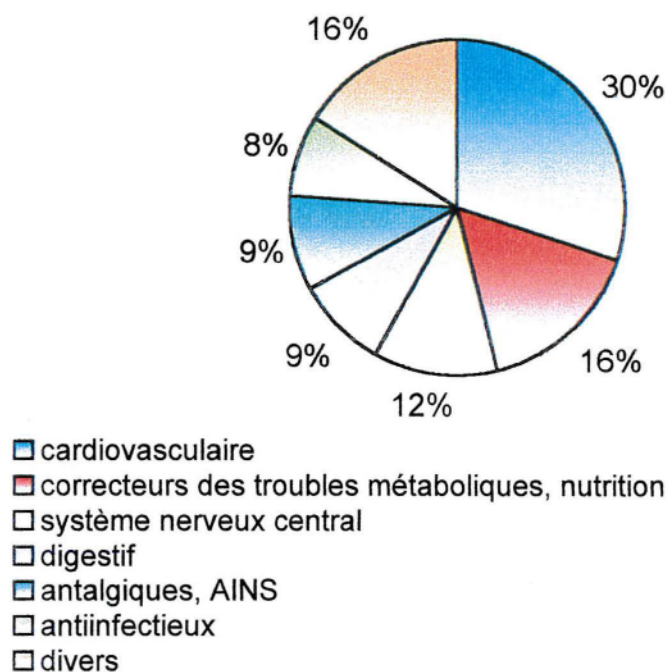


Figure 2. Répartition par classe pharmacologique des médicaments prescrits par voie orale après analyse de 100 prescriptions

1.3- Médicaments et âge

La quantité de médicaments consommée quotidiennement n'est pas différente dans les deux tranches d'âge ($p > 0,1$).

Tableau II. Nombre de médicaments consommés en fonction de l'âge

Caractéristiques	< 85 ans n=40	≥ 85 ans n=60	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments (moyenne +/- ET)	8,0 (+/- 4,0)	7,7 (+/- 3,5)	7,8 (+/- 3,7)	0,5 (ns)

Légende: ET : écart-type ; ns : non significatif

1.4- Médicaments et type de séjour

La quantité de médicaments consommée quotidiennement est plus élevée chez les patients hospitalisés en SSR. La différence est statistiquement significative ($p < 0,001$).

Tableau III. Nombre de médicaments consommés en fonction du type de séjour

Caractéristiques	CS n=50	SSR n=50	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments (moyenne +/- ET)	6,5 (+/- 3,5)	9,1 (+/- 3,8)	7,8 (+/- 3,7)	0,0003

Légende: ET : écart-type

1.5- Répartition des médicaments par classe pharmacologique en fonction du type de séjour

Les patients hospitalisés en SSR consomment davantage de médicaments correcteurs des troubles métaboliques et de médicaments antalgiques tandis que les patients en CS consomment davantage de médicaments du système nerveux central et d'anti-infectieux (figures 3 et 4).

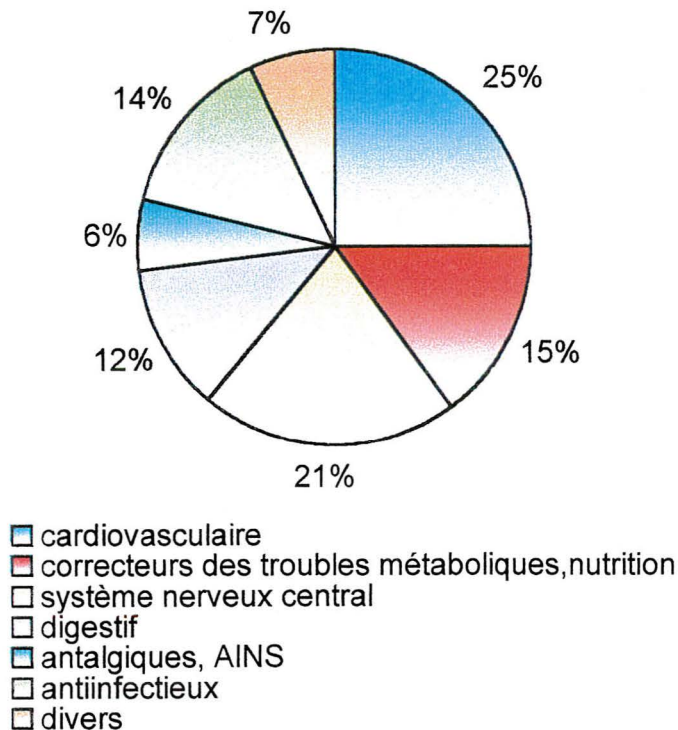


Figure 3. Répartition des médicaments par classe pharmacologique après analyse de 50 prescriptions de patients hospitalisés en CS

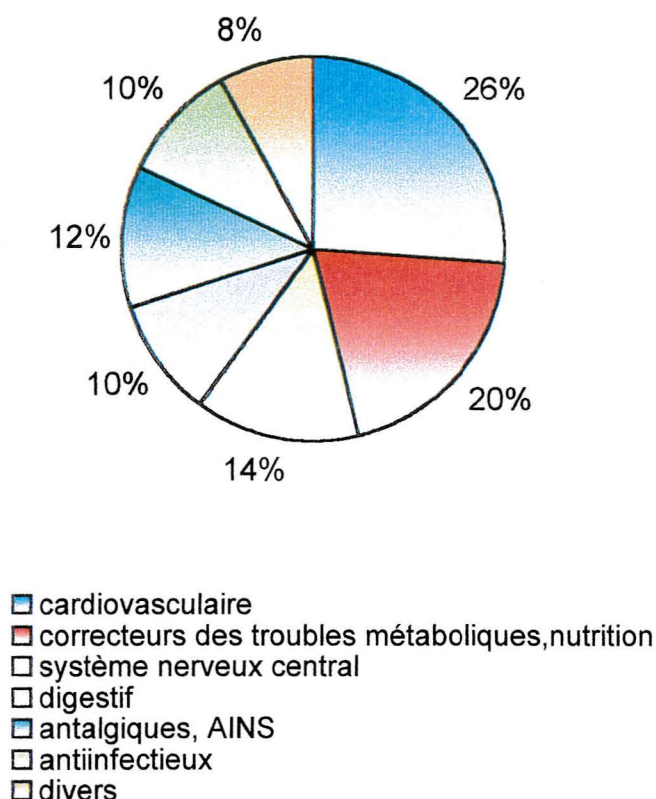


Figure 4. Répartition des médicaments par classe pharmacologique après analyse de 50 prescriptions de patients hospitalisés en SSR

2- Médicaments susceptibles d'induire une sécheresse buccale

2.1- Principales molécules xérostomiantes

Les principales molécules susceptibles de provoquer une sécheresse buccale recensées après l'analyse des 100 prescriptions figurent dans les tableaux IV et V. Les principales classes pharmacologiques concernées sont les médicaments du système nerveux central (antiparkinsoniens, anxiolytiques, antidépresseurs, neuroleptiques) et les médicaments à visée cardiovasculaire (diurétiques, anti-hypertenseurs, antiarythmiques).

Tableau IV. Principales molécules utilisées *per os* recensées après l'analyse de 100 prescriptions et responsables de sécheresse buccale (effet notoire)

Médicaments par classe Thérapeutique [références bibliographiques]		nombre de prescriptions	Remarques
Allergologie			
<i>Antihistaminiques H1</i>			
	[21,23,50,77]	2	Effets atropiniques, variables selon leur nature et la dose administrée
Antalgiques			
<i>Analgésiques d'action centrale</i>			
	morphiniques [5,41,50,77]	24	Fréquence : 1 à 10 % des cas
Cardiologie			
<i>Antiarythmiques</i>			
	disopyramide [21,23,48,50]	1	Effets anticholinergiques
<i>Diurétiques</i>			
	[48,50,71,73, 84]	42	Perturbation de la balance hydroélectrolytique qui peut se manifester par une sécheresse buccale. Certains diurétiques agissent directement sur les glandes salivaires (amiloride)
<i>Inhibiteurs calciques</i>			
	diltiazem [21,72,77]	2	Incidence < 1% ; mécanisme non expliqué
<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>			
	[72,73,77]	14	Mécanisme non expliqué . Incidence : captopril : 0,5-2% ; lisinopril : 0,3 à 1% ; énalapril : 0,5 - 1% ; périndopril : 0,3-1% ; ramipril : <1%
Gastro-entérologie			
<i>Antidiarrhéiques</i>			
	lopéramide [21,48,77]	1	Effets opiacés
<i>Antiulcéreux</i>			
	sucralfate [21,48,77]	2	Plutôt une sensation de sécheresse buccale (propriétés hydrophiles) qu'une diminution des sécrétions salivaires. Incidence < 0,5 %
Infectiologie			
<i>Antiseptiques</i>			
	chlorhexidine [23,77]	1	En bain de bouche : sensation de brûlure de la langue, sécheresse et amertume buccale durant quelques minutes à plusieurs heures.
<i>Nitro-imidazolés</i>			
	métronidazole ornidazole [11,21,48,77]	3	Glossite accompagnée d'une sensation de sécheresse buccale

Médicaments par classe Thérapeutique [références bibliographiques]	nombre de prescriptions	Remarques
Neurologie		
<i>Anticonvulsivants</i>		
	carbamazépine [21,48,77]	1 Incidence : 1- 10 % des cas Structure proche de celle de l'imipramine
<i>Antidépresseurs</i>		
	[19,21,48,50,77]	13 Effet anticholinergique d'importance variable : - tricycliques : effet important quelle que soit la posologie - ISRS: effet modéré, moins fréquent, dose-dépendant Incidence : 10 % (ISRS) à 60 % (imipraminiques)
<i>Antiparkinsoniens</i>		
	tropatépine trihexyphenidyle bipéridène [48,50]	1 Anticholinergiques de synthèse
	lévodopa [21,41,48,73]	5 Hyposialie décrite avec lévodopa et autres agonistes dopaminergiques (bromocriptine, lisuride, quinagolide). Mécanisme lié à leur action dopaminergique
<i>Anxiolytiques et hypnotiques</i>		
	benzodiazépines [23,27,71,73]	17 Les benzodiazépines peuvent être responsables de sécheresse buccale mais la plainte peut aussi correspondre à un symptôme d'anxiété ou de dépression
	zopiclone [23,48]	10
	hydroxyzine [11,21]	9 Activité antihistaminique H ₁
<i>Neuroleptiques</i>		
	[19, 48, 50,84]	13 Asialie rapportée quasi systématiquement et quelle que soit la famille d'appartenance (phénothazines, butyrophénones, thioxanthènes, dibenzo-oxazépines, dibenzodiazépines)
Ophtalmologie		
<i>Antiglaucomateux</i>		
	acétazolamide [50,77]	1 Effet pouvant être observé également avec la voie oculaire
Rhumatologie		
<i>Myorelaxants</i>		
	baclofène [21,48,50,73]	2 Rare et de mécanisme inconnu
Urologie		
	alfuzosine [21,48,77]	6 Effet alpha -1 bloquant

Tableau V. Principales molécules utilisées *per os* recensées après l'analyse de 100 prescriptions et responsables de sécheresse buccale (effet possible)

Médicaments par classe Thérapeutique [références bibliographiques]		nombre de prescriptions	Remarques
Cardiologie			
<i>Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II</i>			
	losartan [73]	3	Incidence < 1%
<i>Antiangoreux</i>			
	trinitrine nitrates d'isosorbide [72,73]	2	
<i>Antiarythmiques</i>			
	flécainide [35,73]	1	Incidence < 1%
<i>Antiischémiques</i>			
	pentoxifylline [19,72,73]	1	Incidence < 1%
<i>Bêta bloquants</i>			
	[48, 71-73]	9	Mécanisme lié aux blocage des récepteurs Bêta
<i>Inhibiteurs calciques</i>			
	dihydropyridines [73]	9	Douleurs parotidiennes, sécheresse buccale et hypertrophie des glandes salivaires chez un patient traité par nocardipine
Gastro-entérologie			
<i>Antiémétiques</i>			
	domperidone [5,48]	1	Mécanisme lié à l'effet antagoniste de la dopamine
<i>Antiulcéreux</i>			
	oméprazole [5,48,57,72,73]	19	Incidence < 1% Mécanisme non expliqué
Infectiologie			
<i>Fluoroquinolones</i>			
	[72,73]	23	Incidence : ofloxacin (1-3%) ; norfloxacin (0,3-1%) ; ciprofloxacin (<1%)
Neurologie			
<i>Anxiolytiques et hypnotiques</i>			
	zolpidem [73]	7	

2.2- Nombre de médicaments xérostomiants

94 % des patients consomment au moins un médicament potentiellement xérostomiant. Les patients consomment en moyenne 3,3 médicaments xérostomiants.

2.3- Médicaments xérostomiants et âge

Les patients âgés de moins de 85 ans consomment en moyenne davantage de médicaments xérostomiants ($p=0,05$).

Tableau VI. Nombre de médicaments xérostomiants consommés en fonction de l'âge

Caractéristiques	< 85 ans n=40	≥ 85 ans n=60	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments xérostomiants (moyenne +/-ET)	3,7 (+/- 2,2)	3,0 (+/- 1,8)	3,3 (+/- 2,0)	0,05

Légende: ET : écart-type

2.4- Médicaments xérostomiants et type de séjour

Les patients hospitalisés en SSR consomment en moyenne davantage de médicaments xérostomiants que les patients hospitalisés en CS. La différence est statistiquement significative ($p<0,05$).

Tableau VII. Nombre de médicaments xérostomiants consommés en fonction du type de séjour

Caractéristiques	CS n=50	SSR n= 50	Population d'étude n= 100	p
Nombre de médicaments xérostomiants (moyenne +/-ET)	2,8 (+/- 1,9)	3,8 (+/- 2,1)	3,3 (+/- 2,0)	0,02

Légende: ET : écart-type

3- Médicaments susceptibles d'induire des troubles du goût

3.1- Principales molécules "dysgueusiantes"

Les principales molécules susceptibles de provoquer des troubles du goût recensées après l'analyse des 100 prescriptions sont présentées dans les tableaux VIII et IX.

Les principales classes pharmacologiques concernées concernent les médicaments à visée neurologique (anxiolytiques, antidépresseurs, antiparkinsoniens), à visée cardiovasculaire (antihypertenseurs, antiarythmiques, antiagrégants plaquettaires) ou à visée anti-infectieuse (bêtalactamines, fluoroquinolones, nitro-imidazolés).

3.2- Nombre de médicaments "dysgueusiantes"

95 % des patients consomment au moins un médicament susceptible de perturber le goût. Les patients consomment en moyenne 3,9 médicaments "dysgueusiantes".

3.3- Médicaments "dysgueusiantes" et âge

La quantité moyenne de médicaments "dysgueusiantes" consommés n'est pas différente dans les deux tranches d'âge ($p > 0,1$).

Tableau X. Nombre de médicaments "dysgueusiantes" consommés en fonction de l'âge

Caractéristiques	< 85 ans n=40	≥ 85 ans n=60	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments "dysgueusiantes" (moyenne +/-ET)	4,3 (+/- 2,8)	3,6 (+/- 2,0)	3,9 (+/- 2,4)	0,16

Légende : ET : écart-type

Tableau VIII. Principales molécules (utilisées *per os*) recensées après l'analyse de 100 prescriptions et responsables de perturbations du goût (effet notoire)

Médicaments par classe thérapeutique [références bibliographiques]	Troubles du goût	Nombre de prescriptions	Mécanisme
Cardiologie			
<i>Antagonistes calciques</i>			
[9,44,50,59,72]	AG, HG DO, HO PH amère, salée ou sucrée	11	Blocage des canaux calciques I : amlodipine : 0,1-1% diltiazem : 1%
<i>Antiarythmiques</i>			
amiodarone [21,77]	DG, DO	8	Hypothyroïdie ; effet cytotoxique direct sur les cellules réceptrices du goût et de l'odorat I : 1-3%
<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>			
[3,21,35,59,77]	DG, HG DO, HO	14	Mécanisme discuté : chélation du zinc ; inhibition de la gustine ; perturbations du système de seconds messagers I : captopril : 1-20% ; lisinopril : 1-5% ; énalapril : 1-5% ; fosinopril : 1-5% ;
Endocrinologie			
<i>Antidiabétiques</i>			
sulfonylurées [23,35,50]	PH métallique	4	Inhibition des événements couplés à l'activation des récepteurs ; I : glipizide : 1% ; tolbutamide : 1%
<i>Antithyroïdiens de synthèse</i>			
[19,21,35, 76]	AG, HG, HO	1	Hypothyroïdisme ; interactions zinc-groupement SH I : carbimazole : 2-5%
Infectiologie			
<i>Antiseptiques</i>			
chlorhexidine [2,24,35,77]	altération goût salé PH amère, HG DO, HO	1	Destruction des récepteurs sensoriels
<i>Fluoroquinolones</i>			
[14,19,30,35, 68,72, 77]	AG, AO PH (amère, métallique)	23	Inhibition du CYP450 I : énoxacine : < 1% ; ofloxacine : 1-3% ciprofloxacine : < 1% ; norfloxacine : < 1%
<i>Nitro-imidazolés</i>			
métronidazole ornidazole [2,21,77]	PH métallique HG	3	Lésions locales (type glossite) ; inhibition du turn-over des cellules gustatives ; excrétion salivaire I : métronidazole : 12%
Neurologie			
<i>Antidépresseurs</i>			
imipraminiques [14,35,77]	PH métallique, HG	1	Xérostomie ; inhibition des récepteurs noradrénergiques ou sérotoninergiques ; Inhibition du système off I : amitryptiline : 0,1-1% ; imipramine : < 1% ; amoxapine : 0,1-1% ; clomipramine : 2,5-9% ; désipramine : 0,1-1% ; trimipramine : < 1%
<i>Antiépileptiques</i>			
carbamazépine [2,21,30,35]	AG, HG, PH amère	1	Xérostomie, glossite, stomatite ; inhibition du système on-off ; I : < 1%
<i>Anti Parkinsoniens</i>			
L- Dopa [2,8,21,35,66]	DO, HG, PH amère	5	Activité dopaminergique ; chélation du zinc? I : 20-40%
<i>Anxiolytiques et hypnotiques</i>			
zopiclone [21,24, 59]	PH amère ou métallique	10	Excrétion salivaire I : fréquent
Ophtalmologie			
acétazolamide [21,30,35,74]	PH amère ; goût inhabituel	1	Inhibition du système off, probablement par l'intermédiaire de l'anhydrase carbonique.
Rhumatologie			
<i>Myorelaxants</i>			
baclofène [11,14,35]	AG, HG, PH amère	2	Inhibition des récepteurs membranaires I : 1%

Abréviations :

AG : agueusie ; AO : anosmie ; CYP : cytochrome ; DG : dysgueusie ; HG : hypogueusie ; HO : hyposmie
I : incidence ; DO : dysosmie ; PH : phantoguesie

Tableau IX. Principales molécules (utilisées *per os*) recensées après l'analyse de 100 prescriptions et responsables de perturbations du goût (effet possible)

Médicaments par classe thérapeutique [références bibliographiques]	Troubles du goût	Nombre de prescriptions	Mécanisme
Allergologie & immunologie			
<i>Antihistaminiques</i>			
loratadine [14, 19, 35]	DG	2	Inhibition CYP450 ; I : 2%
<i>Corticoïdes</i>			
[2, 35, 72]	HG, HO, DG	9	altération de l'activité des récepteurs sensoriels ; I < 1%
Antalgiques			
<i>Antalgiques périphériques</i>			
aspirine [10, 24, 35]	HG, altération de la sensation amère	12	Inhibition des réactions ATP-dépendantes au niveau des bourgeons gustatifs ; inhibition des prostaglandines ; I : 1%
paracétamol [19 ; 35]	HG	40	Déplétion en gustine et en zinc ; inhibition des prostaglandines ; I : < 1%
<i>Morphiniques</i>			
[2, 24, 35, 67, 72]	AG, HO	24	Non expliqué
Cardiologie			
<i>Antiagrégants plaquettaires</i>			
clopidrogel [28]	AG	2	Mécanisme inconnu ; implication du métabolite actif (groupement sulfhydryle)?
dipyridamole [2, 10, 19, 30]	HG, PH métallique	1	Inhibition de l'AMPc
<i>Antiangoreux</i>			
trinitrine nitrates d'isosorbide [2, 14, 19, 30, 35]	AG, HG, PH amère	2	Rôle du NO? ; inhibition de la synthèse d'AMPc ; I < 1%
<i>Antiarythmiques</i>			
flécaïnide [10, 35]	DG	1	Xérostomie? I : < 1%
<i>Bêta bloquants</i>			
[2, 14, 30, 35, 85]	AG, HG, DG, AO	9	Inhibition des catécholamines endogènes au niveau des récepteurs Bêta.
<i>Diurétiques</i>			
thiazidiques [2, 14, 30, 35]	HG, DG	4	Hyperzincurie et perte corporelle de zinc lors d'administrations prolongées (chélation du zinc par le groupement sulfonyle)
furosémide [10, 19, 35]	HG, PH sucrée	25	Hyperzincurie au long cours (compétition avec l'albumine pour le transport du zinc)
spironolactone [2, 14, 35, 66]	AG, HG	4	Inhibition de canaux sodiques? ; implication du métabolite principal par son groupement sulfhydryle ?
<i>Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II</i>			
losartan [2, 10, 34]	AG, DG	3	Mécanisme non expliqué.
Correcteurs des troubles métaboliques			
<i>Hypolipémiants</i>			
statines fibrates [2, 14, 24, 35, 72]	DG, HO, AG	5	Mécanisme inconnu. Diminution des taux tissulaires de vitamine A? I : pravastatine < 1 ; lovastatine : I < 1% ; gemfibrozil : I < 1%
<i>Vitamine D</i>			
vitamine D [19, 35]	PH métallique	10	Inhibition du système off ; I < 1%

Médicaments par classe thérapeutique [références bibliographiques]	Troubles du goût	Nombre de prescriptions	Mécanisme
Gastroentérologie			
<i>Antiémétiques</i>			
métoclopramide [10,19,35]	HG	1	Chélation du zinc ; inactivation de la gustine ; oedème lingual
<i>Antiulcéreux</i>			
oméprazole [2,72]	HG	19	Non expliqué I : 1%
sucralfate [35]	HG	2	Chélation du zinc ; inhibition de la gustine
Infectiologie			
<i>Bêta lactamines</i>			
pénicillines céphalosporines [2,30,35,72]	AG, HG, DO PH métallique	9	Diminution du renouvellement des récepteurs par inhibition de la synthèse d'ADN I : ampicilline : 5% ; piperacilline : < 1% ; céfadroxil, céfalexine, céfamandole et cefopodoxime : < 1%
<i>Sulfamides</i>			
sulfaméthoxazole [68]	DG	1	Plusieurs sulfamides ont été impliqués dans l'apparition d'agueusie ou de phantoguesie (sulfasalazine, sulfafurazole) Le mécanisme serait lié à l'inhibition du système off.
Neurologie			
<i>Antidépresseurs</i>			
ISRS [2,30,35,72]	HG, DG	5	Xérostomie ; inhibition des récepteurs sérotoninergiques I : paroxétine : 2,4% ; sertraline : 1,2%
<i>Anxiolytiques et hypnotiques</i>			
benzodiazépines [10,19,30,35,41,72]	AG, HG, DG	17	Mécanisme non expliqué : inhibition du off ? ; le diazépam inhiberait la gustine I : alprazolam : 0,1-1% ; triazolam : 0,5% ; estazolam et oxazépam : 0,1-1%
zolpidem [10,19,35]	DG	7	Inhibition du système off I : 0,1-1%
<i>Neuroleptiques</i>			
risperidone [10,19,35]	PH amère	4	Inhibition du système off? I : < 1%
Rhumatologie			
<i>Antigoutteux</i>			
allopurinol [2,30,59,67]	PH métallique, HG	7	Perturbation des seconds messagers Oedème des parotides, stomatite
colchicine [14,67]	hypoguesie	1	Activité anti-mitotique : altération du turn-over des bourgeons du goût
<i>Diphosphonates</i>			
acide étidronique [2,35]	AG, HG	1	Chélation du zinc ; glossite ; diminution des récepteurs de la phosphatase alcaline I < 1%

Abréviations :

AG : agueusie ; AO : anosmie ; CYP : cytochrome ; DG : dysguesie ; HG : hypo

I : incidence ; ISRS : inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine ; DO : dysosmie ; PH : phantoguesie

3.4- Médicaments "dysgueusants" et type de séjour

Les patients hospitalisés en SSR consomment en moyenne plus de médicaments perturbant le goût que les patients hospitalisés en CS ($p < 0,01$).

Tableau XI. Nombre de médicaments "dysgueusants" consommés en fonction du type de séjour

Caractéristiques	CS n= 50	SSR n= 50	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments "dysgueusants" (moyenne +/- ET)	3,2 (+/-2,1)	4,6 (+/- 2,6)	3,9 (+/- 2,4)	0,002

Légende : ET : écart-type

Résultats principaux à retenir

- La population (50 personnes hospitalisées en CS, 50 personnes hospitalisées en SSR) est très âgée (moyenne d'âge : 85,3 ans).
- Les patients consomment quotidiennement un grand nombre de médicaments (7,8 médicaments en moyenne).
- Le nombre de médicaments consommés par les patients est plus élevé en Soins de suite et réadaptation qu'en Court séjour (respectivement 9,1 et 6,5 médicaments en moyenne).
- Les patients consomment quotidiennement un grand nombre de médicaments xérostomians (3,3 médicaments en moyenne). Les principales molécules concernées sont les psychotropes, les morphiniques, les diurétiques.
- Les patients consomment également un grand nombre de médicaments susceptibles de perturber le goût (3,9 médicaments en moyenne). Les principales molécules concernées sont souvent à visée cardiovasculaire (antagonistes calciques, IEC, amiodarone), mais aussi à visée neurologique (zopiclone, benzodiazépines, certains antidépresseurs) et antiinfectieuse (nitro-imidazolés, fluoroquinolones, β lactamines).

III- Médicaments et symptômes bucco-dentaires

1- Sécheresse buccale

1.1- Données cliniques

Chez 96 patients qui ont pu être interrogés, 39 patients (soit 40,6 % de la population) se plaignent d'une sensation de bouche sèche. Cette sensation de sécheresse buccale n'a été objectivée cliniquement que chez 16 patients (soit 41 %) se plaignant de ce symptôme. Après inspection, une sécheresse des muqueuses de la cavité buccale est retrouvée chez 22 patients (soit 22 % de la population).

1.2- Plainte fonctionnelle

a) Nombre de médicaments

Les patients qui présentent une plainte fonctionnelle consomment en moyenne davantage de médicaments que ceux qui ne signalent pas ce symptôme. La différence est statistiquement significative ($p < 0,01$).

Tableau XII. Nombre de médicaments consommés et plainte fonctionnelle

Caractéristiques	SB n=39	Pas de SB n=57	Population d'étude n=96	p
Nombre de médicaments consommés (moyenne +/-ET)	9,2 (+/-3,6)	6,9 (+/-3,6)	7,9 (+/-3,6)	0,003

Légende: ET : écart-type ; SB: sensation de sécheresse buccale

Le nombre de médicaments consommés est corrélé de manière statistiquement significative à la plainte fonctionnelle ($p < 0,01$).

b- Nombre de médicaments xérostomiants

Les patients se plaignant d'une sécheresse buccale consomment plus de médicaments xérostomiants que ceux qui ne se plaignent pas de ce symptôme. La différence est statistiquement significative ($p < 0,01$). Ils consomment également davantage de médicaments xérostomiants dont l'effet est notoire ($p < 0,05$). Les résultats ne sont pas significatifs pour les médicaments dont l'effet xérostomiant est moins certain ($p = 0,1$).

Tableau XIII. Nombre de médicaments xérosomiants consommés et plainte fonctionnelle

Caractéristiques	SB n= 39	Pas de SB n= 57	Population d'étude n=96	p
Nombre de médicaments xérostomiants (moyenne +/-ET)	4 (+/- 2,0)	2,9 (+/- 1,9)	3,3 (+/- 2,0)	0,007
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet notoire (moyenne +/-ET)	2,4 (+/-1,4)	1,7 (+/-1,4)	1,9 (+/-1,4)	0,02
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet possible (moyenne +/-ET)	1,6 (+/-1,3)	1,2 (+/-1,0)	1,4 (+/-1,2)	0,1 (ns)

Légende: ET: écart-type ; SB : sensation de sécheresse buccale ; ns : non significatif

Le nombre de médicaments xérostomiants consommés est corrélé de manière statistiquement significative à la plainte fonctionnelle ($p < 0,01$).

1.3- Xérostomie

a) Nombre de médicaments

Les patients présentant une sécheresse des muqueuses cliniquement objectivée ne consomment pas plus de médicaments que ceux ne présentant pas ce symptôme.

Tableau XIV. Nombre de médicaments consommés et xérostomie

Caractéristiques	SM n=22	pas de SM n= 78	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments consommés (moyenne +/-ET)	9,0 (+/- 4,0)	7,5 (+/- 3,6)	7,8 (+/- 3,7)	0,08 (ns)

Légende: ET : écart-type ; SM : sécheresse des muqueuses ; ns : non significatif

Aucune corrélation significative n'est constatée entre le nombre de médicaments consommés et la présence d'une xérostomie ($p > 0,1$).

b) Nombre de médicaments xérostomiants et xérostomie

Le nombre de médicaments xérostomiants consommés en moyenne par les patients présentant une xérostomie et par ceux ne présentant pas ce symptôme n'est pas différent.

Tableau XV. Nombre de médicaments xérostomiants consommés et xérostomie

Caractéristiques	SM n= 22	Pas de SM n= 78	Population d'étude n=100	p
Nombre de médicaments xérostomiants (moyenne +/-ET)	3,5 (+/- 2,0)	3,2 (+/- 2,0)	3,3 (+/- 2,0)	0,5 (ns)
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet notoire (moyenne +/-ET)	1,8 (+/- 1,4)	2,0 (+/- 1,4)	1,9 (+/- 1,4)	0,7 (ns)
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet possible (moyenne +/-ET)	1,7 (+/- 1,3)	1,2 (+/- 1,1)	1,4 (+/- 1,2)	0,2 (ns)

Légende: ET : écart-type ; SM : sécheresse des muqueuses ; ns : non significatif

Aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le nombre de médicaments xérostomiants consommés et la présence d'une xérostomie ($p > 0,1$).

2- Perturbations du goût

2.1- Données cliniques

Chez 96 patients qui ont pu être interrogés, 23 patients (soit 24 % de la population) se plaignent de troubles du goût. Il s'agit d'une perte de goût, sauf pour une patiente qui évoque une amertume buccale.

2.2- Nombre de médicaments

Les patients qui se plaignent d'une perturbation du goût consomment quotidiennement davantage de médicaments que ceux qui ne signalent pas ce symptôme. La différence est à la limite de la significativité.

Tableau XVI. Nombre de médicaments consommés et perturbation du goût

Caractéristiques	PG n=23	Pas de PG n= 73	Population d'étude n=96	p
Nombre de médicaments consommés (moyenne +/-ET)	9,1 (+/- 4,0)	7,6 (+/- 3,7)	7,9 (+/- 3,6)	0,06

Légende: ET: écart-type ; PG : perturbation du goût

Aucune corrélation significative entre le nombre de médicaments consommés et la plainte de perturbation du goût n'est constatée ($p > 0,1$).

2.3- Nombre de médicaments "dysgueusants"

Les patients qui se plaignent de dysgueusie ne consomment pas plus de médicaments susceptibles d'induire des troubles du goût.

Tableau XVII. Nombre de médicaments "dysgueusants" et dysgueusie

Caractéristiques	PG n=23	Pas de PG n= 73	Population d'étude n=96	p
Nombre de médicaments "dysgueusants" (moyenne +/- ET)	4,3 (+/- 2,2)	3,9 (+/- 2,4)	3,9 (+/-2,4)	0,3 (ns)
Nombre de médicaments "dysgueusants" d'effet notoire (moyenne +/-ET)	1,1 (+/- 1,0)	0,8 (+/- 0,7)	0,9 (+/- 0,9)	0,1 (ns)
Nombre de médicaments "dysgueusants" d'effet possible (moyenne +/- ET)	3,2 (+/- 2,1)	3,1 (+/- 1,7)	3,0 (+/- 2,0)	0,6 (ns)

Légende: ET : écart-type ; PG : perturbation du goût ; ns : non significatif

Résultats principaux à retenir

- Après inspection, une sécheresse des muqueuses de la cavité buccale est retrouvée chez 22 % de la population. A l'interrogatoire, 39 patients déclarent ressentir une sensation de bouche sèche, cette sensation n'étant objectivée à l'examen clinique que chez 41% de ces patients.
- La sensation de sécheresse buccale est corrélée au nombre total de médicaments consommés mais également au nombre de médicaments xérostomiants consommés. Les patients ressentant cette plainte fonctionnelle consomment davantage de médicaments dont l'effet xérostomiant est bien connu. Les résultats ne sont pas significatifs pour les médicaments dont l'effet xérostomiant est moins certain.
- Par contre, aucune corrélation entre la xérostomie présentée par les patients et les médicaments n'est constatée.
- 24 patients se plaignent de perturbations du goût, essentiellement dans le sens d'une perte. Une seule personne signale une amertume buccale.
- Les patients se plaignant de dysgueusie consomment en moyenne davantage de médicaments (au total) mais ils ne consomment pas plus de médicaments susceptibles de perturber le goût.

IV- Médicaments et état nutritionnel

Le score MNA n'ayant pas pu être calculé chez 2 sujets, les résultats concernent 98 patients.

1- Données cliniques

Le score MNA moyen est de 16,5 sur 30, ce qui correspond à un mauvais état nutritionnel de la population. 8 patients (49 % de la population) sont à risque de malnutrition (MNA compris entre 17 et 23,5 points). 46 patients (46,9 % de la population) présentent une malnutrition sévère (score MNA < 17 points). Seuls 4 patients (4,1% de la population) ne présentent pas de malnutrition (score MNA \geq à 24 points) (figure 5).

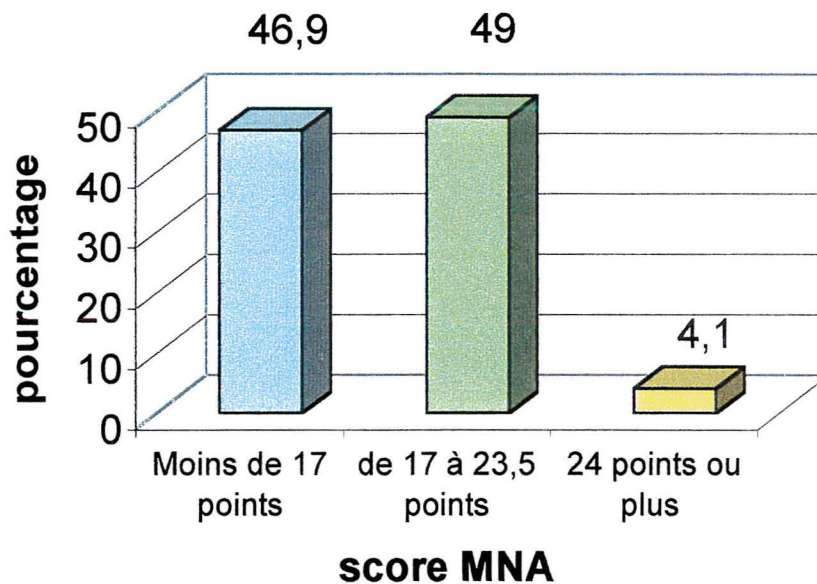


Figure 5. Répartition des patients en fonction du score MNA

Devant le faible nombre de patients ne présentant pas de malnutrition, nous avons classé les patients en deux groupes selon le score MNA : score MNA < 17 (patient présentant une malnutrition sévère) et score MNA \geq 17 (patient à risque de malnutrition ou ne présentant pas de malnutrition).

2- Nombre de médicaments et MNA

Les patients présentant une malnutrition sévère consomment en moyenne plus de médicaments que les patients moins malnutris ($p < 0,05$).

Tableau XVIII. Nombre de médicaments consommés et état nutritionnel

Caractéristiques	MNA < 17 n=52	MNA \geq 17 n=46	Population d'étude n=98	p
Nombre de médicaments consommés (moyenne +/- ET)	8,8 (+/- 3,8)	7,1 (+/-3,5)	7,9 (+/-3,7)	0,02

Légende : ET : écart-type

Le score MNA est statistiquement corrélé au nombre de médicaments consommés : il est d'autant plus bas que le nombre de médicaments consommés est élevé ($p < 0,01$).

3- Répartition par classe pharmacologique des médicaments en fonction de l'état nutritionnel des patients

Les patients présentant une malnutrition sévère consomment en moyenne plus de médicaments correcteurs des troubles métaboliques, à visée antalgique et à visée digestive, tandis que les patients à risque de malnutrition consomment davantage de médicaments à visée cardiovasculaire (figures 6 et 7).

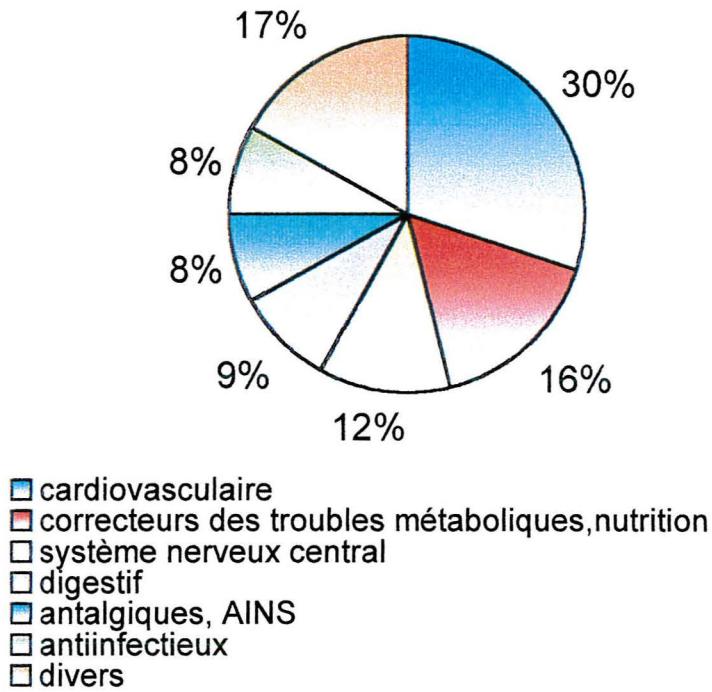


Figure 6. Répartition par classe pharmacologique des médicaments consommés par les patients à risque de malnutrition

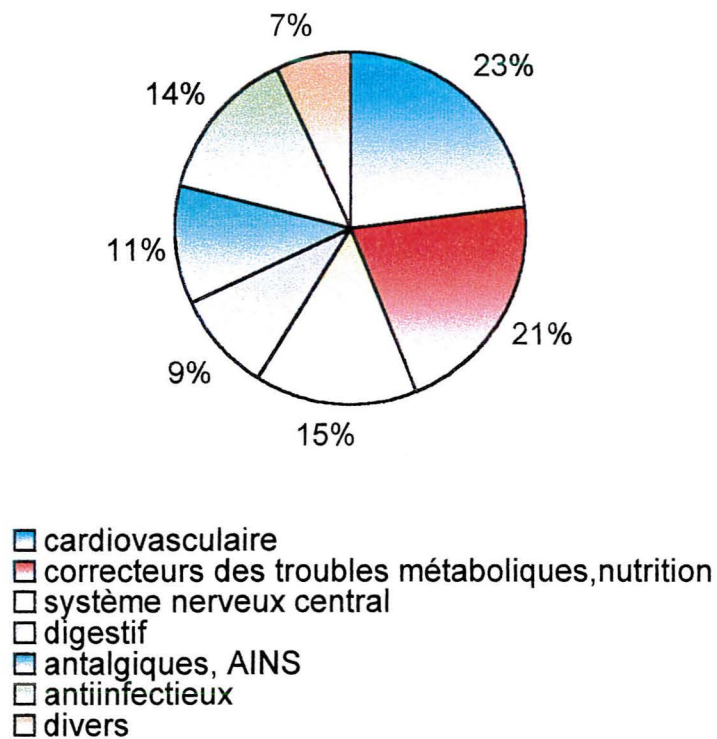


Figure 7. Répartition par classe pharmacologique des médicaments consommés par les patients présentant une malnutrition sévère

4- Nombre de médicaments xérostomiants et MNA

Les patients présentant une malnutrition sévère ne consomment pas plus de médicaments xérostomiants que ceux étant à risque de malnutrition

Tableau XIX. Nombre de médicaments xérostomiants consommés et MNA

Caractéristiques	MNA < 17 n=52	MNA ≥17 n=46	Population d'étude n=98	p
Nombre de médicaments xérostomiants (moyenne+/-ET)	3,5 (+/-2,1)	3,1 (+/-1,9)	3,3 (+/-2,0)	0,3 (ns)
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet notoire (moyenne +/-ET)	2,1 (+/-1,5)	1,8 (+/-1,4)	1,9 (+/-1,4)	0,2 (ns)
Nombre de médicaments xérostomiants d'effet possible (moyenne +/-ET)	1,4 (+/- 1,1)	1,3 (+/- 1,2)	1,4 (+/-1,2)	0,7 (ns)

Légende : ET: écart-type ; ns : non significatif

5- Médicaments "dysgueusants"et MNA

Les patients présentant une malnutrition sévère ne consomment pas plus de médicaments pouvant modifier le goût que ceux présentant un risque de malnutrition (p< 0,1).

Tableau XX. Nombre de médicaments "dysgueusants" consommés et MNA

Caractéristiques	MNA < 17 n=52	MNA ≥17 n=46	Population d'étude n=98	p
Nombre de médicaments "dysgueusants" (moyenne +/-ET)	4,2 (+/- 2,1)	3,7 (+/- 2,5)	3,9 (+/- 2,4)	0,2 (ns)
Nombre de médicaments "dysgueusants" d'effet notoire (moyenne +/-ET)	1,0 (+/- 0,9)	0,8 (+/- 0,8)	0,9 (+/- 0,9)	0,2 (ns)
Nombre de médicaments "dysgueusants" d'effet possible (moyenne +/-ET)	3,2 (+/- 1,7)	2,9 (+/- 2,2)	3,0 (+/- 2,0)	0,5 (ns)

Légende : ET : écart-type ; ns : non significatif

Résultats principaux à retenir

- La population est d'une manière générale sévèrement malnutrie (score MNA moyen < 17).
- Les patients présentant une malnutrition sévère consomment en moyenne plus de médicaments que les patients moins malnutris ($p < 0,05$).
- Le score MNA est corrélé au nombre de médicaments consommés: il est d'autant plus bas que le nombre de médicaments consommés est élevé.
- Les patients présentant une malnutrition sévère consomment en moyenne plus de médicaments correcteurs des troubles métaboliques, à visée antalgique et à visée digestive, tandis que les patients à risque de malnutrition consomment davantage de médicaments à visée cardiovasculaire.
- Les patients les plus dénutris ne consomment pas davantage de médicaments xérostomiants, ni de médicaments perturbant le goût.

DISCUSSION

I- Introduction

La malnutrition est le premier paramètre prédictif de mortalité et de morbidité dans la population âgée, quel que soit son lieu de vie. C'est par conséquent un facteur susceptible d'allonger les durées d'hospitalisation et d'élever le coût social de la santé. L'hôpital est en soi un milieu fragilisant, en raison de la fréquence des situations de stress, des dépressions et du motif de l'hospitalisation (souvent infectieux ou inflammatoire), responsables d'une anorexie. D'autre part, la qualité et l'apport énergétique des repas proposés en milieu hospitalier sont souvent inadaptés à la personne âgée. D'après Loizeau (47), 50 à 65 % des sujets âgés hospitalisés présentent des stigmates de malnutrition qui tendent à s'aggraver en fonction de la durée d'hospitalisation et/ou de la gravité de la maladie.

L'état de santé général, les habitudes alimentaires, la situation socio-économique, la santé bucco-dentaire sont les quatre facteurs identifiés conditionnant l'état nutritionnel de la personne âgée. La mauvaise santé de la cavité buccale, soit par la présence de lésions des muqueuses, de l'organe dentaire ou de problèmes liés aux prothèses dentaires, soit par des déficiences des fonctions buccales indispensables à l'alimentation (mastication, déglutition, sécrétion salivaire, goût), conditionne le comportement et les habitudes alimentaires des patients. La sécheresse buccale et les perturbations du goût sont fréquemment observées chez le sujet âgé. Elles peuvent être liées car une diminution de la sécrétion salivaire peut être à l'origine de troubles gustatifs. Ces deux facteurs peuvent avoir de nombreuses étiologies, en particulier médicamenteuses. La population âgée étant une population habituellement polymédicamentée et l'influence des médicaments sur l'état nutritionnel des sujets âgés étant peu évoquée en pratique, c'est dans ce contexte que nous avons décidé d'étudier ces deux effets indésirables médicamenteux et d'évaluer leur retentissement sur le statut nutritionnel de sujets âgés hospitalisés.

II- Principaux résultats apportés par l'étude

Cette étude porte sur une population de 100 personnes âgées, 68 femmes et 32 hommes, hospitalisées pour la moitié en Court Séjour (CS) et l'autre moitié en Soins de Suite et Réadaptation (SSR). Cette population est très âgée avec une moyenne d'âge de 85 ans.

1- Concernant les médicaments

Cette étude montre une importante médication des patients puisque ceux-ci consomment en moyenne 7,8 médicaments par jour. 78 % des patients consomment au moins 5 médicaments. Les médicaments à visée cardiovasculaire, à visée neurologique ainsi que les médicaments correcteurs des troubles métaboliques et de nutrition (vitamines, minéraux, antidiabétiques, hypolipémiants, produits type L-ornithine, Cetornan®) représentent pratiquement les deux-tiers des médicaments prescrits (62%).

Si on considère le secteur d'hospitalisation, les patients hospitalisés en SSR consomment davantage de médicaments que les patients hospitalisés en CS (respectivement 9,1 et 6,5 ; $p < 0,01$). Les patients du secteur SSR consomment plus de médicaments correcteurs des troubles métaboliques et de médicaments antalgiques tandis que les patients hospitalisés en CS consomment davantage de médicaments du système nerveux central et d'anti-infectieux. Ces différences quantitatives et qualitatives s'expliquent par une activité différente des deux secteurs : le secteur SSR accueille des patients présentant une perte d'autonomie, l'objectif de ce séjour étant de réduire la dépendance des malades âgés afin de permettre un retour à domicile ou en institution. Contrairement aux services de médecine aiguë, les services de soins de suite disposent du facteur "temps". Les temps de séjour sont plus longs qu'en court séjour, les patients souvent plus fragiles, plus malnutris.

De nombreux médicaments peuvent induire une sécheresse buccale. Les médicaments neurotropes, qui affectent directement la transmission des influx nerveux émanant du centre salivaire et les médicaments cardiovasculaires en sont le plus souvent responsables. L'analyse des prescriptions montre que les médicaments xérostomiants les

plus souvent prescrits sont les diurétiques (42 prescriptions), les benzodiazépines et apparentés (34), les morphiniques (24), les IEC (14), les antidépresseurs (13), les neuroleptiques (13). Une majorité de patients (94 %) consomment au moins un médicament susceptible d'induire une sécheresse buccale. La consommation moyenne est de 3,3 médicaments xérostomiants par patient. Les patients hospitalisés en SSR en consomment en moyenne davantage que les patients en CS (3,8 versus 2,8 ; $p = 0,01$).

Un certain nombre de médicaments sont susceptibles d'induire des troubles du goût mais leur responsabilité est souvent incertaine. Après analyse des prescriptions, les classes pharmacologiques les plus souvent concernées sont celles à visée cardiovasculaire (IEC (14 prescriptions), antagonistes calciques (11), β bloquants (9), certains diurétiques (33), certains antiarythmiques (9), certains antiagrégants plaquettaires (3)), à visée neurologique (antidépresseurs imipraminiques et ISRS (6), benzodiazépines et apparentés (34), carbamazépine (1), lévodopa (5)), à visée anti-infectieuse (nitro-imidazolés (3), fluoroquinolones (23), β lactamines (9)) et antalgique (aspirine (12), paracétamol (40)). 95 % des patients consomment au moins un médicament susceptible de perturber le goût. Le nombre de médicaments « dysgueusians » consommés en moyenne par chaque patient est de 3,9. Les patients hospitalisés en SSR en consomment en moyenne davantage que les patients en CS (4,6 versus 3,2 ; $p < 0,01$).

2- Concernant les symptômes bucco-dentaires

39 patients (40,6 % de la population) ressentent une sensation de sécheresse buccale qui n'est objectivée cliniquement que chez 41 % de ces patients. Après inspection, une sécheresse des muqueuses de la cavité buccale est constatée chez 22 patients.

Les patients présentant une plainte fonctionnelle consomment en moyenne plus de médicaments que ceux qui ne signalent pas ce symptôme (9,3 versus 6,9 ; $p < 0,01$). Ils consomment également plus de médicaments xérostomiants (4 versus 2,9 ; $p < 0,01$). Cette sensation de sécheresse buccale est corrélée de manière statistiquement significative d'une part au nombre total de médicaments consommés ($p < 0,01$), et d'autre part au nombre de médicaments xérostomiants consommés ($p < 0,01$).

Cette plainte fonctionnelle est davantage liée aux médicaments xérostomians dont l'effet est notoire. En effet, les patients ressentant une sécheresse buccale consomment davantage de médicaments dont l'effet xérostomiant est connu par rapport aux patients ne ressentant pas ce symptôme (2,4 versus 1,7 ; $p < 0,01$) alors que les résultats ne sont pas significatifs pour les médicaments dont l'effet sur la salivation est moins certain.

Par contre, si on considère la symptomatologie clinique, aucune corrélation entre la xérostomie et les nombre total de médicaments consommés d'une part, et le nombre de médicaments xérostomians consommés d'autre part, n'est constatée. Il faut prendre en compte le fait que les patients qui ressentent une sensation de sécheresse buccale ne présentent pas forcément de xérostomie, ce qui induit une discordance parmi les résultats précédents.

23 patients (24 % de la population) se plaignent d'une perturbation du goût, essentiellement dans le sens d'une perte. Les patients se plaignant de dysgueusie consomment davantage de médicaments que ceux qui ne ressentent pas ce symptôme (9,1 versus 7,5 ; $p=0,06$) mais ils ne consomment pas plus de médicaments susceptibles de provoquer des troubles du goût (4,3 versus 3,9 ; non significatif).

3- Concernant l'état nutritionnel des patients

L'état nutritionnel évalué par le score MNA montre une population générale sévèrement dénutrie, avec un score moyen inférieur à 17/30. Seulement 4,1 % de notre population ne présente pas de malnutrition (score MNA ≥ 24).

Les patients présentant une malnutrition sévère consomment plus de médicaments que les patients à risque de malnutrition (8,8 versus 7,1 ; $p = 0,02$). Par contre, ils ne consomment pas plus de médicaments xérostomians (3,5 versus 3,1 ; non significatif) ni de médicaments susceptibles d'induire des troubles du goût (4,2 versus 3,7 ; non significatif). Le nombre de médicaments consommés est corrélé au score MNA : ce score est d'autant plus bas (donc le statut nutritionnel d'autant plus mauvais) que le nombre de médicaments consommés est élevé.

Du point de vue qualitatif, les patients les plus malnutris consomment davantage de médicaments correcteurs des troubles métaboliques, d'antalgiques et d'anti-infectieux que les patients à risque de malnutrition. La consommation plus élevée d'anti-infectieux chez les patients les plus malnutris peut s'expliquer par le fait que la malnutrition favorise elle-même l'infection par l'immunodépression qu'elle entraîne. D'autre part, l'infection modifie également profondément le métabolisme de l'organisme car elle entraîne une diminution des apports par anorexie et une augmentation des besoins par hypermétabolisme, et elle aggrave ainsi la malnutrition.

III- Limites de l'étude

Elles sont d'ordre méthodologique :

- La population d'étude est âgée et de manière générale sévèrement malnutrie. Il a été difficile d'étudier les effets indésirables des médicaments chez une population aussi fragile.

- Nous n'avons pas effectué d'étude d'imputabilité comme décrit dans la méthode française d'imputabilité des médicaments (6) puisque nous n'avons tenu compte que des données de la littérature, sans tenir compte des critères chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque). De ce fait, il est difficile par exemple, d'imputer les médicaments dans les symptômes bucco-dentaires présentés par les patients puisque nous ne savons pas depuis quand chaque principe actif est prescrit, s'il y a eu une modification récente du traitement et/ou depuis quand le patient ressent ce symptôme. Ceci pourrait expliquer les discordances que l'on relève entre la plainte fonctionnelle de sécheresse buccale et la clinique. D'une manière générale, il faut préciser que l'imputabilité d'un effet indésirable médicamenteux chez le sujet âgé est toujours délicate à définir, pour de nombreuses raisons : entre autres, parce qu'il existe souvent d'autres explications, qu'il n'est pas toujours possible d'obtenir des précisions quant à la date d'apparition de cet effet indésirable, que la sémiologie n'est pas spécifique, que l'arrêt thérapeutique qui améliore le patient ne concerne souvent pas

qu'un seul produit et/ou que les examens complémentaires ne sont pas toujours réalisables.

- D'autre part, nous avons établi des listes de médicaments susceptibles d'induire une hyposalivation ou des troubles du goût à partir des données bibliographiques. Or, il existe une certaine incertitude dans la littérature car la responsabilité des médicaments dans l'apparition d'un trouble du goût ou d'une sécheresse buccale n'est pas toujours certaine. C'est pourquoi nous avons essayé de distinguer les médicaments dont l'effet sur le goût ou la sécrétion salivaire est bien décrit dans la littérature de ceux dont la responsabilité est moins certaine.

- Nous n'avons tenu compte que des médicaments utilisés par voie orale sans prendre en compte les autres voies d'administration. Or certains médicaments inhalés (par exemple, certains bronchodilatateurs, comme le bromure d'ipratropium, Atrovent®) sont recensés comme pouvant être responsable de xérostomie. De même, certains collyres (dorzolamide, Trusopt®) peuvent induire des troubles du goût. Nous avons de ce fait sous-estimé le nombre de médicaments xérostomians ou responsables de dysgueusies.

- Les interactions médicamenteuses n'ont pas été prises en compte. Cependant, la littérature renferme peu de données (addition des effets ?, antagonisme?), aussi bien sur l'association de molécules xérostomiantes que sur l'association de molécules susceptibles d'induire des troubles du goût.

IV- Comparaison avec les données de la littérature

1- Concernant la polymédication

Les personnes âgées sont fréquemment polymédicamentées. 50 % des sujets de plus de 65 ans prennent entre 1 et 4 médicaments par jour, 38 % de 5 à 10 et 1% plus de 10, les 11 % restant ne consommant pas de médicaments de façon régulière (43). Dans notre étude, effectuée en milieu hospitalier, le nombre de médicaments consommés en moyenne quotidiennement est de 7,8 médicaments, avec une consommation moyenne plus importante pour les personnes hospitalisés en SSR.

D'une manière générale, la polymédication chez le sujet âgé est favorisée par la polypathologie et la polymorbidité qui caractérisent cette tranche d'âge (plus un patient a de maladies, plus il risque de prendre de nombreux médicaments), par le nomadisme médical avec possibilité de prescripteurs multiples qui s'ignorent, par la superposition de traitements symptomatiques sans raisonnement global, par une demande insistante de médications par la personne âgée pour des raisons parfois physiques (dépendance aux benzodiazépines), souvent psychiques (l'anxiété face à la dépendance et la mort peut conduire à des plaintes somatiques diverses) et sociales (le médicament et la maladie sont souvent au premier plan des conversations). Schiffman (69) estime qu'une personne âgée consomme 3 fois plus de médicaments qu'une personne plus jeune.

La polymédication majore le risque d'effets indésirables médicamenteux (EIM). Leur fréquence augmente linéairement avec le nombre de médicaments administrés : un effet indésirable survient chez 4 % des patients prenant 5 médicaments par jour, chez 10 % des patients prenant entre 6 et 10 médicaments par jour et chez 54 % des patients prenant plus de 16 médicaments par jour (17). Cette polymédication majore le risque de mauvaise observance à l'origine possible d'une sélection aléatoire des médicaments effectivement consommés par le patient et d'échecs thérapeutiques. Elle majore le coût économique du fait des dépenses pharmaceutiques qu'elle engendre et du coût généré par ses conséquences (défaut d'observance, complications, hospitalisation).

La symptomatologie liée aux accidents médicamenteux est parfois évocatrice (hémorragie digestive liée aux AVK, constipation et opiacés, coma et sulfamides hypoglycémisants par exemple) mais elle est le plus souvent atypique chez le sujet âgé : anorexie et nausées sur ulcère gastro-duodéal lié aux AINS, incontinence urinaire sous benzodiazépines... Trois manifestations cliniques doivent faire évoquer en priorité une étiologie médicamenteuse : les malaises et chutes, la confusion mentale et les troubles digestifs. Les troubles du goût et de l'appétit, sources d'anorexie et de dénutrition doivent faire également évoquer une étiologie médicamenteuse.

Il est reconnu que le nombre élevé de médicaments consommés est un facteur favorisant l'anorexie, cette anorexie pouvant favoriser une dénutrition (17,25,38). Il est

cependant difficile d'affirmer avec certitude si l'anorexie est due à la prise des médicaments ou si elle est simplement la conséquence de la polypathologie.

Dans notre étude, nous constatons que plus un individu consomme un nombre élevé de médicaments, plus son score MNA est bas. Griep *et al* (29) ont également observé cette corrélation entre le score MNA et le nombre de médicaments consommés. Dans une étude concernant 81 personnes âgées vivants en institution, ils ont constaté que les patients à risque de malnutrition consomment plus de médicaments que les patients ayant un statut nutritionnel correct. La population n'est pas strictement identique entre les deux études puisque seule une minorité des patients de notre étude (4,1 %) ne présente pas de malnutrition (versus 61 % dans l'étude de Griep) alors que près de la moitié de notre population (49 %) présente une malnutrition sévère (versus 2 %).

En milieu hospitalier, les médicaments sont généralement administrés au moment des repas. Un grand nombre de médicaments ingérés par le sujet âgé en début de repas peut être à l'origine d'un effet "coupe-faim" et peut entraver la prise alimentaire. Dans ce cas, une meilleure répartition de l'administration des médicaments au cours de la journée, en limitant la prise de médicaments au moment des repas, pourrait être conseillée. La majorité des médicaments peuvent être pris indifféremment par rapport aux repas car ils sont bien tolérés sur le plan digestif et l'alimentation n'influence pas leur efficacité. Les restrictions relatives à la prise du médicament par rapport aux repas reposent sur deux principes : l'amélioration de la tolérance digestive ou la garantie de l'efficacité du médicament. Dans ce dernier cas, le repas peut influencer les paramètres pharmacocinétiques des médicaments, ce qui peut modifier la biodisponibilité et peut retentir sur l'efficacité du médicament. D'autre part, certains médicaments doivent être pris pendant ou en dehors des repas pour des raisons pharmacologiques (anti-acides, enzymes digestives, antifongiques locaux) (annexes 12 et 13).

2- Concernant la xérostomie

Un nombre important de patients (39 patients, soit 40,6 % de la population) ressentent une sensation de sécheresse buccale. Ce résultat est à rapprocher de ceux

obtenus dans 2 études où 40 % des personnes âgées de plus de 65 ans non hospitalisées et 52 % des sujets âgés hospitalisés déclarent souffrir de ce symptôme (12, 22). Par contre, Loesche *et al* (46) rapportent une prévalence de la sécheresse buccale de 72 % chez des patients hospitalisés ou vivants en institution. Cette différence pourrait être expliquée par l'état de santé général ou par la prise de médicaments xérostomiants.

La sensation de sécheresse buccale s'accompagne généralement d'une diminution du flux salivaire. Dormenval *et al* (22) rapportent que les patients qui se plaignent de sécheresse buccale durant la journée présentent une diminution du flux salivaire par rapport aux sujets qui ne ressentent pas ce symptôme. Cependant Sreebny et Schwartz (73) affirment que la sensation de sécheresse buccale n'est pas toujours liée à la diminution du flux salivaire. Certains patients peuvent se plaindre d'une sécheresse buccale sans qu'il n'y ait forcément une diminution de la sécrétion salivaire et inversement. Dans notre étude, les patients ressentant une sécheresse buccale ne présentent pas forcément de xérostomie : parmi les 39 patients signalant une plainte fonctionnelle, une xérostomie n'a été objectivée que chez seulement 16 patients.

Indépendamment de leur classe, le nombre total de médicaments consommés est directement proportionnel à l'existence d'un syndrome sec : Gentric affirme que la corrélation est nette à partir de la prise journalière d'au moins 4 médicaments (27). Osterberg *et al* (56) dans une étude portant sur 1000 sujets âgés rapportent également que la sensation de sécheresse buccale augmente avec le nombre de médicaments consommés. D'autre part, dans une étude portant sur 600 patients, Nederfors *et al* (53) rapportent que la prévalence d'une sensation de sécheresse buccale est de 32,1 % chez des sujets ayant un traitement médicamenteux contre 16,9 % chez des sujets n'étant pas traités. Dans notre étude, le nombre de médicaments consommés en moyenne est plus important chez les patients qui présentent une plainte fonctionnelle par rapport à ceux qui ne signalent pas ce symptôme (9,3 versus 6,9).

La xérostomie est volontiers associée à la consommation de médicaments xérostomiants. D'après une étude de Schein *et al* (65) comportant 2481 personnes âgées de plus de 65 ans, dans plus de 60 % des cas, la sécheresse buccale peut être attribuée aux médicaments. Dans notre étude, le nombre de médicaments xérostomiants

consommés en moyenne par chaque patient est important (3,3 médicaments). Il est établi que la moitié des sujets âgés hospitalisés consomment au moins un médicament xérostomiant (42).

Les patients qui se plaignent d'une sécheresse buccale consomment en moyenne plus de médicaments xérostomiants que ceux qui ne signalent pas ce symptôme (4 versus 2,9). Ce résultat est à rapprocher de l'étude de Loesche *et al* (46), qui constatent que les patients consommant des médicaments xérostomiants signalent 2 fois plus souvent une sécheresse buccale que les individus ne consommant pas ces médicaments. Ces individus présentent de manière significative une diminution du flux salivaire stimulé (qui concerne les glandes salivaires principales), mais les médicaments xérostomiants ne semblent pas avoir d'effet sur les glandes salivaires mineures. Par contre, nos patients présentant une xérostomie ne consomment pas plus de médicaments xérostomiants que les autres. Cette discordance entre sécheresse buccale ressentie par les patients et xérostomie objectivée à l'examen clinique nécessiterait d'être approfondie. Il serait intéressant d'effectuer dans une prochaine étude, une mesure du flux salivaire, ce qui permettrait de préciser le rôle des médicaments sur la sécrétion salivaire.

D'après Sreebny et Schwartz (73), plus de 400 principes actifs possèdent la capacité de diminuer le flux salivaire. Sont citées les classes pharmacologiques suivantes : anorexigènes, anticholinergiques, antidépresseurs, antipsychotiques, sédatifs et hypnotiques, antihistaminiques, antiparkinsoniens, antihypertenseurs, diurétiques.

Les molécules le plus souvent responsables de xérostomie sont celles interférant avec le système nerveux parasympathique qui est responsable de la commande sécrétoire. D'autres médicaments peuvent entraîner une bouche sèche par action sur le système nerveux sympathique (agonistes dopaminergiques, β bloquants, α bloquants). Enfin certaines molécules agissent directement sur les glandes salivaires (rétinoïdes, interféron). Un certain nombre de molécules peuvent donner des hyposialies de mécanisme non précisé (baclofène, inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs calciques).

Osterberg *et al* ont montré que la sensation de sécheresse buccale était corrélée positivement avec la prise de molécules anticholinergiques, antihistaminiques, sédatives

et hypnotiques. Loesche *et al* dans l'étude citée précédemment, rapportent que 7 médicaments (ipatropium, triamcinolone, oxybutinine, amitryptiline, triazolam, sucralfate, ibuprofène) ont été associés de manière significative avec une plainte de sécheresse buccale.

Dans notre étude, nous n'avons étudié que les médicaments consommés par voie orale. Or, Loesche *et al* rapportent également que certains antiasthmatiques inhalés (ipatropium bromure, triamcinolone) sont significativement associés à une plainte de sécheresse buccale, cette sensation de sécheresse buccale étant probablement liée à un effet topique de ces molécules. Une étude englobant toutes les voies d'administration pourrait apporter des résultats complémentaires.

Quand on étudie les effets d'un principe actif sur la salivation, il est important de préciser si l'étude concerne la mesure objective de la dysfonction salivaire ou si elle concerne la plainte fonctionnelle (donc subjective). En effet, les médicaments peuvent causer une sensation de sécheresse buccale sans affecter les glandes salivaires (sucralfate), d'autres inhibent ou altèrent cette sécrétion salivaire. Peu d'études en double aveugle versus placebo ont été effectuées : Schubert et Izutsu (71) rapportent qu'une étude en double aveugle (astémizole versus placebo) réalisée en 1984 par Richards *et al* n'a pas révélé de différence sur la sécheresse buccale (respectivement 5 % contre 4,5 % des cas). Pourtant cette molécule est une molécule antihistaminique H₁ possédant des propriétés anticholinergiques. Cela ne signifie pas que cette molécule n'affecte pas la salivation mais ce cas illustre la nécessité de conduire des études contrôlées, afin de préciser les effets des molécules sur la fonction salivaire.

Les conséquences cliniques d'une xérostomie sont des douleurs buccales, des difficultés masticatrices, une diminution de la stabilité des prothèses dentaires. Peu d'études ont établi un lien entre xérostomie et malnutrition. Dormenval *et al* (22) signalent une corrélation entre l'association d'une xérostomie et d'une anorexie avec un indice de masse corporelle < 21 kg/m³. Marlaix-Argento constate que la sécheresse des muqueuses buccales est un facteur prédictif du score MNA (49).

Loesche *et al* (46) ont constaté que les patients qui se plaignent de xérostomie peuvent avoir des difficultés à se nourrir du fait des difficultés à mastiquer. Les patients évitent le plus souvent les aliments craquants (carottes) et les aliments collants (beurre de

cacahuète) et ont tendance à éviter les aliments secs tels que le pain. On peut donc suggérer qu'une xérostomie entraîne une modification de l'alimentation, et puisse à plus long terme contribuer à des carences nutritionnelles. Rhodus et Brown (61) signalent dans une étude conduite chez 67 personnes âgées vivant à domicile ou en institution que les sujets âgés présentant une xérostomie ont des déficits significatifs en fibres, potassium, vitamine B₆, fer, calcium et zinc ainsi qu'une diminution de l'indice de masse corporelle par rapport à des sujets témoins (sans xérostomie). La perception du goût est également modifiée chez ces sujets : en effet, la nourriture leur semble avoir un goût salé ou métallique. D'autre part, ils présentent une sensibilité augmentée à l'amertume et à l'acidité et une sensibilité diminuée au sucré, augmentant leur désir de nourriture sucrée. D'après Rhodus, la contribution potentielle de la xérostomie pourrait contribuer à la forte prévalence de la malnutrition des sujets âgés.

Loesche *et al* ont étudié l'effet de médicaments xérostomiants sur la sélection alimentaire. Par exemple, les patients traités par ipatropium ont évité la consommation d'aliments craquants ou mous. Or cette molécule cause une sensation de sécheresse buccale, sans réduire significativement le flux salivaire. Cette observation suggère que la sensation de sécheresse buccale entraîne par elle-même une gêne dans l'ingestion des aliments. Par contre, les patients traités avec des molécules réduisant de manière significative le flux salivaire (par exemple, triazolam, fluoxétine, trinitrine transdermique) n'ont pas sélectionné d'aliments particuliers exceptés les patients traités par amitryptiline qui ont évité les aliments mous. Ces auteurs suggèrent que la sensation de sécheresse buccale, plus que l'hyposalivation, est un facteur important à prendre en compte dans les préférences alimentaires des patients.

Les conséquences cliniques d'une xérostomie ne sont pas négligeables. Une xérostomie peut modifier le comportement alimentaire et participer à la malnutrition des patients. Les médicaments étant une cause fréquente de sécheresse buccale, il faut penser à vérifier les thérapeutiques des patients présentant ce symptôme et réduire voire supprimer dans la mesure du possible les médicaments inducteurs d'hyposalivie.

En gériatrie, les médicaments inducteurs d'hyposalivie les plus souvent prescrits sont les psychotropes et les médicaments à visée cardiovasculaire (diurétiques en particulier). Les indications de ces molécules devraient être rediscutées au cas par cas et une

substitution par des molécules moins "xérostomiantes" devrait être proposée. Nous pouvons prendre à titre d'exemple, le cas des antidépresseurs dont l'effet anticholinergique est variable en fonction de la classe : les imipraminiques possèdent un effet anticholinergique important, par rapport aux inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine dont l'effet anticholinergique est moindre. C'est dans ce contexte qu'une collaboration étroite entre médecin et pharmacien paraît essentielle afin de garantir l'efficacité et la sécurité selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés et d'anticiper certains risques iatrogènes.

3- Concernant les perturbations du goût

Il est très difficile de parler du goût sans parler de l'odorat, c'est pourquoi nous évoquerons ces deux sens en même temps.

Le goût et l'odorat sont des facteurs essentiels modulant l'appétit et dont on oublie trop souvent l'évaluation chez les sujets âgés. L'altération de ces deux sens peut perturber l'alimentation et placer l'individu dans une situation à risque nutritionnel (70).

Les personnes âgées se plaignent fréquemment de perturbation du goût et/ou de l'odorat. D'après Schiffmann et Graham (69), le sens du goût n'est pas totalement absent chez le sujet âgé mais il est soit réduit (hypoguesie) soit perturbé (dysguesie). Une élévation des seuils de détection du goût et de l'odorat, une diminution de la capacité à identifier les odeurs et les goûts, une distorsion de ces deux sens sont constatés. L'hyposmie et l'hypoguesie deviennent perceptibles vers l'âge de 60 ans, bien qu'ils puissent survenir plus tôt. La perte de ces deux sens progresse plus rapidement après 70 ans. Dans notre étude, 24 % des patients relatent des troubles du goût, dans le sens d'une perte essentiellement. Une seule personne évoque une amertume buccale. Cependant, ces plaintes peuvent ne pas être liées uniquement à l'âge, mais peuvent être la manifestation de troubles systémiques ou cognitifs, ou être liées aux médicaments.

Le degré de perte sensorielle dépend de l'état de santé et du traitement médicamenteux de l'individu. Ainsi Schiffman et Graham rapportent que chez les sujets âgés en bonne santé n'ayant pas de traitement médicamenteux, l'augmentation des seuils

de détection du goût concernant le sucrose (goût sucré), le chlorhydrate de quinine (goût amer), le chlorure de sodium (goût salé) ou l'acide citrique (goût acide) sont modestes. Cependant, chez les personnes âgées consommant un nombre modéré de médicaments, une diminution plus importante de la sensibilité gustative (donc une augmentation plus importante des seuils de détection) ont été constatés. Ils signalent également que les pertes sensorielles sont encore plus sévères chez les patients hautement médiqués (à l'hôpital ou en institution).

Le dysfonctionnement des fonctions gustatives et olfactives peut influencer la qualité de vie, le comportement alimentaire et modifier le statut nutritionnel.

Selon Mattes *et al* (51) qui ont effectué une étude chez 118 patients présentant des troubles du goût et/ou de l'odorat, il semble que le dysfonctionnement de ces 2 sens puisse être associé à des altérations nutritionnelles importantes. Les patients rapportent une diminution de l'appétit, le développement d'aversion alimentaire, une augmentation de la consommation d'épices, une diminution du plaisir de s'alimenter, ces plaintes étant plus fréquentes pour les patients présentant une distorsion des sens (dysgueusies ou dysosmie) que chez ceux présentant une perte sensorielle (hyposmie, hypogueusie). D'autre part, ces premiers rapportent également plus fréquemment une perte de poids corporelle alors que les patients présentant une perte sensorielle rapportent plus fréquemment une prise de poids.

Les médicaments sont une cause commune de perturbation du goût avec plus de 200 molécules recensées (24). Après analyse des 100 prescriptions, nous avons recensé une cinquantaine de molécules ou de classes pharmacologiques susceptibles d'altérer le goût. Les médicaments les plus prescrits sont le paracétamol (40 prescriptions), le furosémide (25), les morphiniques (24), les fluoroquinolones (23), l'oméprazole (19), les benzodiazépines (17), les IEC (14), les antagonistes calciques (11), la zopiclone (10), les bêta bloquants (9). Parmi ces médicaments, seuls les IEC, les antagonistes calciques et la zopiclone sont des médicaments bien connus pour induire des troubles gustatifs. Les autres molécules sont citées dans la littérature mais leur effet sur le goût reste parfois à confirmer.

Dans une étude portant sur 305 observations de troubles gustatifs, Ratrema *et al* (59) ont recensé 412 médicaments pouvant être impliqués. Les principaux médicaments

ayant été suspectés dans au moins 3 observations et pour lesquels une réintroduction positive est mentionnée sont les IEC (14,7 % des observations), la terbinafine (10,2 %), la zopiclone (5,9 %), la D-pénicillamine (5,6 %), les imidazolés (3,9 %), les macrolides (3,6 %), les quinolones (3,6 %), le carbimazole (3,3 %), les inhibiteurs calciques (3,3 %). Dans la plupart des cas, l'imputabilité du (ou des) médicaments (s) est douteuse (72,6%), en raison d'un bilan étiologique sommaire devant un effet souvent considéré comme mineur.

La plupart des données concernant l'effet des médicaments sur le goût et l'odorat proviennent d'observations cliniques ponctuelles et souvent incomplètes, incluant un faible nombre de patients. Elles ne sont généralement pas basées sur des protocoles expérimentaux rigoureux. Dans la plupart des cas, ces effets sur le goût et/ou l'odorat apparaissent progressivement, sont dose-dépendants et disparaissent à l'arrêt de la molécule incriminée. Cependant ces perturbations peuvent persister pendant de longues périodes (plusieurs mois, voire des années).

Dans de nombreux cas, le mécanisme par lequel un principe actif peut entraîner une perturbation du goût et/ou de l'odorat est inconnu. Certains éléments de biologie moléculaire permettent de comprendre comment les médicaments peuvent altérer le goût. Les principaux mécanismes mis en cause sont des processus qui agissent soit sur l'environnement des cellules gustatives (salive), soit directement ou indirectement sur le développement et la multiplication des récepteurs (carence en oligo-éléments ou en vitamines, inhibition de la synthèse d'ADN, chélateurs du zinc...) ou qui empêchent une transmission de l'influx nerveux (inhibition du système on-off, inhibition du cytochrome P450, inhibition des canaux ioniques, action sur les seconds messagers).

Le goût est un sens "complexe" et subjectif. De plus, il est vulnérable et lié à l'odorat. Dans notre étude, nous n'avons pas distingué si les perturbations du goût signalées par les patients correspondaient à une réelle perte du goût ou s'il s'agissait de troubles de l'odorat. Il aurait fallu réaliser des tests par ingestion et par inhalation. Comme pour la xérostomie, de nombreux facteurs (physiologiques, pathologiques) peuvent perturber ce sens et ces facteurs sont souvent intriqués. D'autre part, la

population de cette étude est généralement malnutrie et la malnutrition est elle-même un facteur de troubles du goût, par diminution du renouvellement cellulaire des bourgeons gustatifs. De ce fait, il est très difficile d'imputer les médicaments dans la survenue de troubles gustatifs et d'évaluer le retentissement des dysgueusies d'origine iatrogène sur le statut nutritionnel des sujets âgés.

Les troubles du goût sont souvent considérés comme négligeables par rapport à d'autres atteintes sensorielles (auditive, visuelle). Ils n'engagent généralement pas le pronostic vital. Cependant, ils peuvent altérer la qualité de vie des patients. Ils peuvent modifier les habitudes alimentaires avec pour conséquences un amaigrissement (par diminution des apports) ou une prise de poids, ou entraîner le déséquilibre d'une pathologie sous-jacente (diabète, hypertension artérielle). Devant une perte d'appétit présentée par une personne âgée, il serait opportun de rechercher systématiquement une perturbation du goût et de vérifier ses thérapeutiques médicamenteuses qui seront exclues si elles ne s'avèrent pas indispensables. Le goût chez la personne âgée doit être préservé afin d'éviter la monotonie de l'alimentation et l'anorexie.

A travers l'étude de deux symptômes pouvant avoir une origine iatrogène et dont les répercussions cliniques ne sont pas forcément négligeables, il est important de souligner l'intérêt d'une collaboration entre médecin et pharmacien, afin de favoriser l'évocation systématique d'un effet médicamenteux en présence d'événements cliniques et biologique de faible gravité mais aussi de prévenir des complications iatrogènes médicamenteuses de gravité plus importante. La pertinence et la qualité thérapeutique des prescriptions, en particulier dans les services de gériatrie, doivent être reconsidérées régulièrement.

CONCLUSION

MEMOIRE SOUTENU PAR : **Anne-Sophie RHODES**

TITRE : ETUDE DESCRIPTIVE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS ET DE LEURS EFFETS INDESIRABLES, EN TERME DE SECHERESSE BUCCALE ET DE PERTURBATION DU GOUT, SUR L'ETAT NUTRITIONNEL DE SUJETS AGES HOSPITALISES

CONCLUSION :

La relation entre les médicaments et l'état nutritionnel du sujet âgé est peu étudiée. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'influence des médicaments et leurs effets indésirables bucco-dentaires (en terme de xérostomie et de dysgueusie) sur l'état nutritionnel de personnes âgées hospitalisées.

L'étude repose sur une enquête descriptive réalisée du 20/03/2000 au 15/06/2000 dans le département de Médecine gériatrique et communautaire du CHU de Grenoble, auprès de 100 personnes âgées hospitalisées soit en unité de Médecine aiguë à orientation gériatrique ou court séjour (50 patients), soit en unité de Soins de Suite et Réadaptation (50 patients). L'étude a été réalisée à partir de l'analyse des prescriptions de chaque patient et de données cliniques concernant l'état nutritionnel des patients (évalué par le score MNA), l'interrogatoire des patients basé sur la présence de symptômes bucco-dentaires désagréables et la présence ou non d'une sécheresse des muqueuses buccales objectivée par un examen clinique. Le nombre de médicaments prescrits par voie orale, le nombre de médicaments xérostomiants et le nombre de médicaments susceptibles de perturber le goût ont été recueillis pour chaque prescription.

Cette étude montre une importante médication des patients puisqu'ils consomment en moyenne 7,8 médicaments par voie orale. Les patients hospitalisés en unité de soins de suite et réadaptation en consomment en moyenne davantage que ceux hospitalisés en court séjour (respectivement 9,1 et 6,5 médicaments). 94 % et 95 % des patients consomment respectivement au moins un médicament xérostomiant ou susceptible de perturber le goût.

Les principales molécules xérostomiantes recensées à partir de l'analyse des prescriptions sont à visée neurologique (psychotropes, antiparkinsoniens) et cardiovasculaire (antihypertenseurs, antiarythmiques). Les principaux principes actifs susceptibles d'altérer le goût recensés sont à visée neurologique (carbamazépine, zopiclone, lévodopa) et cardiovasculaire (antagonistes calciques, IEC) mais aussi à visée anti-infectieuse (fluoroquinolones, nitro-imidazolés).

Concernant les symptômes bucco-dentaires ressentis par les patients, la sensation de sécheresse buccale est corrélée au nombre de médicaments consommés (au total) ainsi qu'au nombre de médicaments xérostomiants consommés. Par contre, aucune corrélation n'est retrouvée entre les médicaments et la sécheresse des muqueuses objectivée à l'examen clinique. Les patients se plaignant de dysgueusie consomment davantage de médicaments que les patients ne ressentant pas ce symptôme mais ils ne consomment pas plus de médicaments susceptibles d'induire des troubles du goût.

La population est d'une manière générale sévèrement malnutrie avec un score MNA moyen inférieur à 17. Ce score est d'autant plus faible que le nombre de médicaments consommés est élevé. Par contre, aucun lien n'est mis en évidence entre la consommation de médicaments xérostomiants ou de médicaments susceptibles de modifier le goût et l'état nutritionnel des patients.

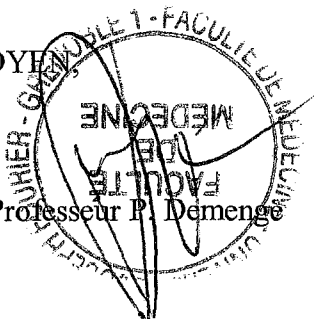
Le nombre de médicaments consommés est un facteur à prendre en compte dans l'évaluation de l'état nutritionnel des sujets âgés. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer plus précisément le retentissement des effets indésirables médicamenteux (sur le goût ou la sécrétion salivaire) sur le statut nutritionnel de ces patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 06 juin 2002

LE DOYEN

M. le Professeur P. Démengé



LE PRESIDENT DU MEMOIRE,

M. le Professeur J. Calop

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ABULI F., FAUCOURNIER C.
L'anorexie chez le sujet âgé : la part du problème iatrogène.
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine, Bordeaux, 1992.
- 2- ACKERMAN BH., KASKEBAR N.
Disturbances of taste and smell induced by drugs.
Pharmacotherapy 1997 ; 17(3) : 482-96.
- 3- ALDERMAN CP.
Adverse effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitors.
Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 55-61.
- 4- ANONYME.
Les carences nutritionnelles du grand âge.
Actualités pharmaceutiques 1996 ; 342 : 19-20.
- 5- ARLET P.
Pathologies iatrogènes.
Masson, Paris, 1998.
- 6- BEGAUD B., EVREUX JC., JOUGLARD J., LAGIER G.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Thérapie 1985 ; 40 : 111-8.
- 7- BELMIN J.
Dénutrition du sujet âgé.
Presse Med 2000 ; 29(39) : 2169.
- 8- BERGER L., MAILLOUX-POIRIER D.
Personnes âgées : une approche globale, démarche de soins par besoins.
Maloine, Poitiers, 1994.
- 9- BERMAN JL.
Dysomia, dysgeusia and diltiazem.
Ann Intern Med 1985 ; 102(5) : 717.
- 10- BERRUYER S.
Influence des médicaments sur la perception du goût et de l'odorat.
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, Rennes, 1998.
- 11- BIAM.
Banque de données sur les médicaments.
<http://www.biam2.org>
- 12- BILLINGS RJ., PROSKIN HM., MOSS ME.
Xerostomia and associated factors in a community-dwelling adult population.
Community Dent Oral Epidemiol 1996 ; 24(5) : 312-6.

- 13- BOSSY J., BASTIDE G., GODLEWSKI G. *et al.*
Neuroanatomie, Collection Anatomie clinique.
Springer-Verlag, Paris, 1990.
- 14- BROMLEY SM.
Smell and taste disorders : a primary care approach.
Am Fam Physician 2000 ; 61(2) : 427-36.
- 15- CEDERHOLM T., JAGREN C., HELLSTROM K.
Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients.
Am J Med 1995 ; 98 : 67-74.
- 16- CHEVREL JP., DUMAS JL., GUERAUD JP., LEVY JB.
Anatomie générale.
Masson, Paris, 2000.
- 17- COLLEGE NATIONAL DES ENSEIGNANTS DE GERIATRIE.
Corpus de gériatrie, tome 1.
2M2, Montmorency, 2000.
- 18- CONSTANS T., ALIX E., DARDAINE V.
Malnutrition protéino-énergétique : méthodes diagnostiques et épidémiologie.
Presse Med 2000 ; 29(39) : 2171-6.
- 19- DELEAU V., ZAWADZKI E.
Dysgueusies iatrogènes.
J Pharm Clin 1999 ; 18(3) : 203-12.
- 20- DEMANGE C.
Médicaments et alimentation
In : GIRAUD C., SARRUT B. Table d'utilisation des médicaments. 4^{ème} éd., Frison-Roche, Paris, 1998 : 14-16.
- 21- DICTIONNAIRE VIDAL.
Editions du Vidal, Paris, 2000.
- 22- DORMENVAL V., MOJON P., BUDTZ-JORGENSEN E.
Associations between self-assessed masticatory ability, nutritional status, prosthetic status and salivary flow rate in hospitalised elders.
Oral Dis 1999 ; 5 : 32-8.
- 23- DUKES M.N.G.
Meyler's side effects of drugs.
11^{ème} ed, Elsevier Science, 1988.
- 24- DUXBURY AJ., OLIVER R., PEMBERTON MN.
Persistent impairment of taste associated with terbinafine.
Br Dent J 2000 ; 188(6) : 295-6.

- 25-FERRY M., ALIX E., BROCKER P., CONSTANS T., LESOURD B., VELLAS B.
Nutrition de la personne âgée : aspects fondamentaux, cliniques et psychosociaux.
Berger-Levrault, Paris, 1996.
- 26-FRANK ME., HETTINGER TP.
The sense of taste : neurobiology, aging and medication effects.
Crit Rev Oral Biol Med 1992 ; 3(4) : 371-93.
- 27- GENTRIC A.
Syndromes secs du sujet âgé.
Rev Prat 2001 ; 51 : 177-80.
- 28- GOLKA K., ROTH E., HUBER J., SCHMITT K.
Reversible ageusia as an effect of clopidogrel treatment.
Lancet 2000 ; 355 : 465-6.
- 29- GRIEP MJ., METS TF., COLLYS K., PONJAERT-KRISTOFFERSEN I.,
MASSART LD.
Risk of malnutrition in retirement homes elderly persons measured by the "Mini-nutritional assessment".
J Gerontol 2000 ; 55(2) : 57-63.
- 30- GRIFFIN JP.
Drug-induced disorders of taste.
Adverse Drug React Toxicol Rev 1992 ; 11(4) : 229-39.
- 31- GUYTON AC.
Neurosciences : neuroanatomie et neurophysiologie.
Piccin, Padoue, 1996.
- 32- HALFORD JC., BLUNDELL JE.
Pharmacology of appetite suppression.
Prog Drug Res 2000 ; 54 : 25-58.
- 33- HAMILTON SMITH C., BIDLACK WR.
Dietary concerns associated with the use of medications.
J Am Diet Assoc 1984 ; 84(8) : 901-14.
- 34- HEERINGA M., VAN PUIJENBROEK EP.
Reversible dysgeusia attributed to losartan.
Ann Intern Med 1998 ; 129(1) : 72.
- 35- HENKIN RI.
Drug-induced taste and smell disorders.
Drug Saf 1994 ; 11(5) : 318-77.
- 36- HENKIN RI., SCHECHTER PJ., FRIEDEWALD WT.
A double blind study of the effects of zinc sulfate on taste and smell dysfunction.
Am J Med Sci 1976 ; 272 : 285-99.

- 37- HEYNEMAN CA.
Zinc deficiency and taste disorders.
Ann Pharmacother 1996 ; 30 : 186-7.
- 38- HUFFMANN GB.
Evaluating and treating unintentional weight loss in the elderly.
Am Fam Physician 2002 ; 65(4) : 640-50.
- 39- HUGUES FC., LE JEUNNE CI., BRION N.
Médicaments et associations pathologiques. Les prescriptions difficiles.
Frison-Roche, Paris, 1997.
- 40- KIRK JK.
Significant drug-nutrient interactions.
Am Fam Physician 1995 ; 51(5) : 1175-1182.
- 41- KORSTANJE MJ.
Drug-induced mouth disorders.
Clin Exp Dermatol 1995 ; 20 : 10-18.
- 42- KREHER JM., GRASER GN., HANDELMAN SL.
The relationship of drug use to denture function and saliva flow rate in a geriatric population.
J Prosthet Dent 1987 ; 57(5) : 631-8.
- 43- LESOURD F., MATHIEU AM., ANKRI J. *et al.*
Iatrogénie médicamenteuse hospitalière évitable et personnes âgées: revue de la littérature.
Ann Med Interne 2002 ; 153(1) : 13-20
- 44- LEVENSON JL., KENNEDY K.
Dysomia, dysgeusia and nifedipine.
Ann Intern Med 1985 ; 102(1) : 135-6.
- 45- LINDEN RWA.
Taste.
Br Dent J 1993 ; 175 : 243-53.
- 46- LOESCHE WJ., BROMBERG J., TERPENNING MS. *et al.*
Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups.
J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 : 401-7.
- 47- LOIZEAU E.
Diagnostics et prévalence de la dénutrition chez le patient âgé hospitalisé.
In : RAPIN CH. Des années à savourer, nutrition et qualité de vie de la personne âgée. Payot Lausanne, Dijon, 1993 : 119-30.
- 48- MADINIER I., JEHL-PIETRI C., MONTEIL RA.
Les hyposialies d'origine médicamenteuse.
Ann Med Interne 1997 ; 148(5) : 398-405.

- 49- MARLEIX-ARGENTO S.
Etude descriptive des pathologies de la cavité buccale et problèmes prothétiques chez le sujet âgé hospitalisé et leurs conséquences nutritionnelles.
Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Médecine, Grenoble, 2001
- 50- MARTINDALE, THE EXTRA PHARMACOPOIEA.
32^{ème} ed. The Pharmaceutical Press, London, 1999.
- 51- MATTES RD., COWART BJ., SCHIAVO MA. *et al.*
Dietary evaluation of patients with smell and/or taste disorders.
Am J Clin Nutr 1990 ; 51 : 233-40.
- 52- MATYSIAK M.
La gustation.
Actualités Odonto-Stomatologiques 1982 ; 138 : 259-71.
- 53- NEDERFORS T., ISAKSSON R., MORNSTAD H., DAHLOF C.
Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population, relation to age, sex and pharmacotherapy.
Community Dent Oral Epidemiol 1997 ; 25(3) : 211-6.
- 54- NIKOLAUS T., BACH M., SIEZENS S., VOLKERT D., OSTER P., SCHLIERF G.
Assessment of nutritional risk in the elderly.
Ann Nutr Metab 1995 ; 39: 340-5.
- 55- NORES JM., BIACABE B., BONFILS P.
Troubles olfactifs et pathologie générale.
Rev Med Interne 2000 ; 21 : 95-104.
- 56- OSTERBERG T., LANDAHL S., HEDEGARD B.
Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-years-old men and women : correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment.
J Oral Rehabil 1984 ; 11(2) : 157-70.
- 57- PRESCRIRE REDACTION.
Effets indésirables de l'oméprazole : un bilan.
Revue Prescrire 1997 ; 17(169) : 38-9.
- 58- RAPIN CH, LESOURD B.
La malnutrition protéino-énergétique chez le malade âgé hospitalisé.
Rev Prat 1990 ; 16 : 1490-4.
- 59- RATREMA M., GUY C., NELVA A. *et al.*
Troubles du goût d'origine médicamenteuse : analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance et revue de la littérature.
Thérapie 2001 ; 56 : 41-50.

- 60- RAYNAUD- SIMON A., LESOURD B.
Dénutrition du sujet âgé : conséquences cliniques.
Presse Med 2000 ; 29(39) : 2183-90.
- 61- RHODUS NL., BROWN J.
The association of xerostomia and inadequate intake in older adults.
J Am Diet Assoc 1990 ; 90(12) : 1688-92.
- 62- ROE DA.
Medications and nutrition in the elderly.
Prim Care 1994 ; 21(1) : 135-47.
- 63- SAMANIN R., GARATTINI S.
Neurochemical mechanism of action of anorectic drugs.
Pharmacol Toxicol 1993 ; 73(2) : 63-8.
- 64- SAULNIER JL., TALBERT M.
Médicaments, heure, tabac et alimentation.
2^{ème} éd, Frison-Roche, Paris, 1988.
- 65- SCHEIN OD., HOCHBERG MC., MUNOZ B. *et al.*
Dry eye and dry mouth in the elderly.
Arch Intern Med 1999 ; 159 : 1359-63.
- 66- SCHIFFMAN SS.
Taste and smell losses in normal aging and disease.
JAMA 1997 ; 278(16) : 1357-62.
- 67- SCHIFFMAN SS.
Taste and smell in disease (first of two parts).
N Engl J Med 1983 ; 308(21) : 1275-9.
- 68- SCHIFFMAN SS., ZERVAKIS J., WESTALL HL. *et al.*
Effect of antimicrobial and anti-inflammatory medications on the sense of taste.
Physiol Behav 2000 ; 69 : 413-24.
- 69- SCHIFFMAN SS., GRAHAM BG.
Taste and smell perception affect appetite and immunity in the elderly.
Eur J Clin Nutr 2000 ; 54 : 54-63.
- 70- SCHIP JA., DUFFY V., JONES JA., LANGMORE S.
Geriatric oral health and its impact on eating.
J Am Geriatr Soc 1996 ; 44 : 456-64.
- 71- SCHUBERT MM., IZUTSU KT.
Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction.
J Dent Res 1987 ; 66 : 680-8.

- 72- SMITH RG., BURTNER P.
Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs.
Spec Care Dentist 1994 ; 14(3) : 96-102.
- 73- SREEBNY LM., SCHWARTZ SS.
A reference guide to drugs and dry mouth.
Gerodontology 1997 ; 14(1) : 33-47.
- 74- SREEBNY LM., VALDINI A.
Xerostomia, a neglected symptom
Arch Intern Med 1987 ; 147 : 1333-7.
- 75- SZPIRGLAS H., BEN SLAMA L.
Pathologie de la muqueuse buccale.
EMC, Nancy, 1999.
- 76- TAUVERON I., THIEBLOT P.
Régression d'une dysgueusie au propylthiouracile avec traitement par le zinc.
Thérapie 1991 ; 46 : 409-11.
- 77- THERIAQUE
Banque de données sur les médicaments, CNHIM.
<http://www.theriaque.org>
- 78- TROVATO A., NUHLICEK DN, MIDTLING JE.
Drug-nutrient interactions.
Am Fam Physician 1991 ; 44(5) : 1651-8.
- 79- UZIEL A.
Physiologie de la gustation.
In : GUERRIER Y., UZIEL A. Physiologie neurosensorielle en ORL.
Masson, Paris, 1983 : 31-47.
- 80- UZIEL A.
Physiologie de l'olfaction.
In : GUERRIER Y., UZIEL A. Physiologie neurosensorielle en ORL.
Masson, Paris, 1983 : 1-27
- 81- VAUGEUIS JM., COSTENTIN J.
Nutrition et médicaments, dossiers de formation médicale continue du pharmacien.
Impact Pharmacien 1997 ; 20 : 23-30.
- 82- VELLAS B., ALBAREDE JL.
Nutrition et vieillissement.
Maloine, Toulouse, 1988.
- 83- VELLAS B., GUIGOZ Y., GARRY PJ *et al.*
The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients.
Nutrition 1999 ; 15(2) : 116-22.

84- VIDAL E., LIOZON E., SORIA P.

Bouche sèche.

Rev Prat 2001 ; 51 : 148-54.

85- VITAL-DURAND M.

Anosmie récurrente sous bêta-bloqueurs.

Presse Med 1985 ; 14(40) : 2064.

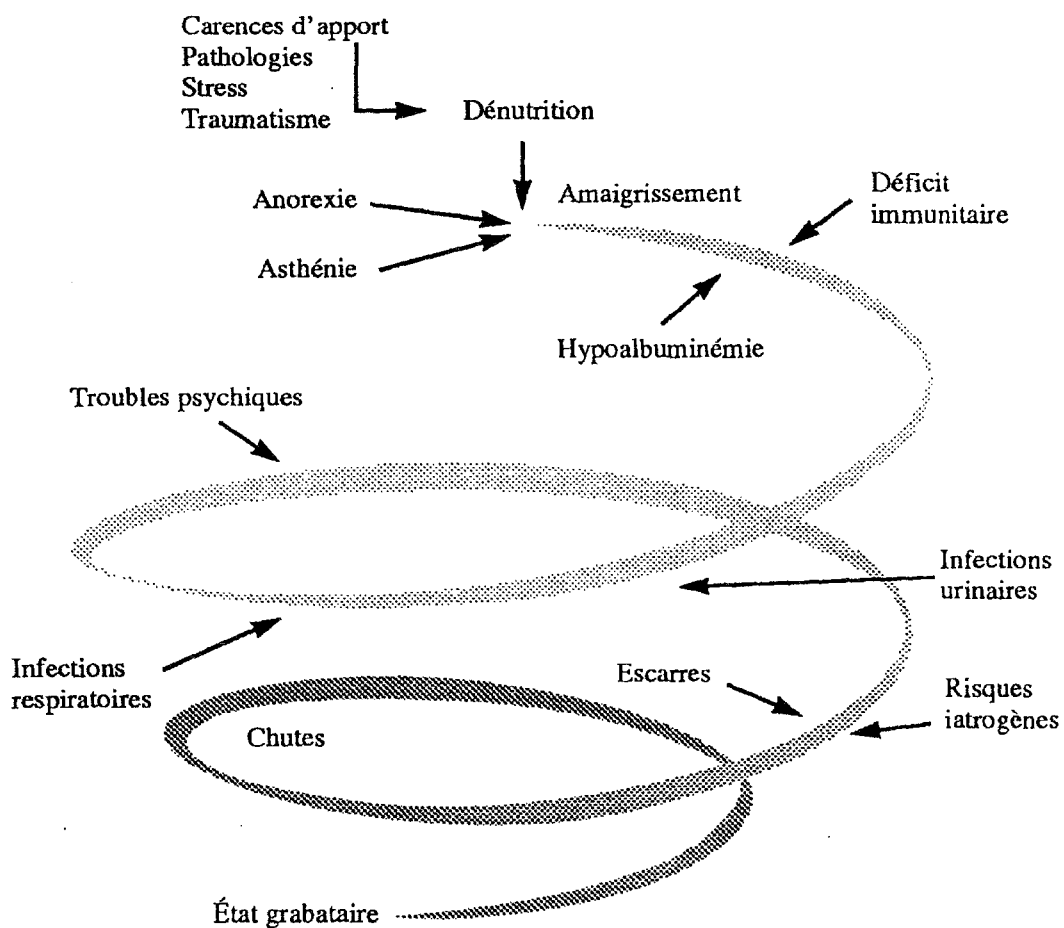
86- ZAZGORNIK J., KAISER W., BIESENBACH G.

Captopril induced dysgeusia.

Lancet 1993 ; 341(12) : 1542.

ANNEXES

Annexe 1 : la spirale de la dénutrition (25)



Annexe 2 : le Nutritional Risk Assessment Scale (25)

	Yes	No
1 Has the patient a gastrointestinal disorder?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Has the patient a chronic disease with pain?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Has the patient swallowing problems?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Has the patient difficulty in cutting food?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Has the patient a gait disorder?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Does the patient report an unexpected weight loss (> 5 kg during the last 6 months)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Does the patient complain of poor appetite or change in appetite?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Does the patient show poor oral health or chewing problems?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Is the patient taking five or more prescription drugs and/or has a high consumption of alcohol (> 3 drinks/day for a man, 1 drink/day for a women) or of cigarettes (> 10 cigarettes per day)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Does the patient show clinical evidence of mental/cognitive impairment?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 Does the patient show clinical evidence of depressive illness?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Does the patient suffer from social isolation?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 3 : le Mini Nutritional Assessment (MNA) (25)

ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL n°.....
(Mini Nutritional Assessment "MNA")

Nom Prénom Sexe Date

Âge Poids, kg Taille en cm Hauteur du genou, cm

<p>I INDICES ANTHROPOMÉTRIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Indice de masse corporelle ($IMC = \text{poids} / (\text{taille})^2$ en kg/m^2) 0 = $IMC < 19$ 1 = $19 \leq IMC < 21$ 2 = $21 \leq IMC < 23$ 3 = $IMC \geq 23$ <input type="checkbox"/> • 2. Circonférence brachiale (CB en cm) 0,0 = $CB < 21$ 0,5 = $21 \leq CB \leq 22$ 1,0 = $CB > 22$ <input type="checkbox"/>, <input type="checkbox"/> • 3. Circonférence du mollet (CM en cm) 0 = $CM < 31$ 1 = $CM \geq 31$ <input type="checkbox"/> • 4. Perte récente de poids (<3mois) 0 = perte de poids >3kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids <input type="checkbox"/> <p>II ÉVALUATION GLOBALE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5. Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/> • 6. Prend plus de 3 médicaments ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/> • 7. Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois ? 0 = oui 2 = non <input type="checkbox"/> • 8. Motricité 0 = du lit au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile <input type="checkbox"/> • 9. Problèmes neuropsychologiques 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence ou dépression modérée 2 = pas de problème psychologique <input type="checkbox"/> • 10. Escarres ou plaies cutanées ? 0 = oui 1 = non <input type="checkbox"/> <p>III INDICES DIÉTÉTIQUES</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11. Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ? (petit-déjeuner, déjeuner, dîner > à 2 plats) 0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas <input type="checkbox"/> 	<ul style="list-style-type: none"> • 12. Consomme-t-il ? - Une fois par jour au moins des produits laitiers ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> - Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> - Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille ? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui <input type="checkbox"/>, <input type="checkbox"/> • 13. Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes ? 0 = non 1 = oui <input type="checkbox"/> • 14. Présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ? 0 = anorexie sévère 1 = anorexie modérée 2 = pas d'anorexie <input type="checkbox"/> • 15. Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...) 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres <input type="checkbox"/>, <input type="checkbox"/> • 16. Manière de se nourrir 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté <input type="checkbox"/> <p>IV ÉVALUATION SUBJECTIVE</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17. Le patient se considère-t-il bien nourri ? (problèmes nutritionnels) 0 = malnutrition sévère 1 = ne sait pas ou malnutrition modérée 2 = pas de problème de nutrition <input type="checkbox"/> • 18. Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ? 0,0 = moins bonne 1,0 = aussi bonne 0,5 = ne sait pas 2,0 = meilleure <input type="checkbox"/>, <input type="checkbox"/> <p>TOTAL (maxi. 30 points): <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/>, <input type="checkbox"/></p>
---	--

SCORE
 ≥ 24 points : état nutritionnel satisfaisant
 de 17 à 23,5 points : risque de malnutrition
 < 17 points : mauvais état nutritionnel

Annexe 4 : l'autoquestionnaire de Brocker (25)

1	Vous sentez-vous toujours capable de faire les courses, de faire la cuisine ou de vous mettre à table ?	oui : 0	non : 1
2	Mangez-vous tous les jours : des fruits, des légumes verts et des laitages ?	oui : 0	non : 1
3	Avez-vous maigri de 2 kg ou plus dans le dernier mois ou de 4 kg et plus dans les six derniers mois	oui : 1	non : 0
4	Avez-vous une maladie ou un handicap qui vous gêne pour vous alimenter ?	oui : 1	non : 0
5	Avez-vous subi une intervention chirurgicale ou avez-vous eu une affection médicale aiguë durant le dernier mois ?	oui : 1	non : 0
6	Avez-vous une impression de dégoût, de manque d'appétit ou l'impression de n'avoir jamais faim au moment des repas ?	oui : 1	non : 0
7	Mangez-vous souvent seul(e) ?	oui : 1	non : 0
8	Buvez-vous plus de 3 verres de vin, de bière ou plusieurs alcools par jour ?	oui : 1	non : 0
9	Faites-vous 3 repas par jour ?	oui : 0	non : 1
10	Prenez-vous 3 médicaments ou plus par jour ?	oui : 1	non : 0
TOTAL : 1 score \geq 3 constitue un risque de malnutrition			

Annexe 5 : principales classes pharmacologiques susceptibles d'entraîner une anorexie à doses thérapeutiques ou en surdosage (77)

AINS

Aluminium dérivés

Amphétaminiques

Analogues de la LH-RH

Antiviraux inhibiteurs de protéase

Benzodiazépines (syndrome de sevrage)

Bêta-mimétiques (surdosage)

Calcium dérivés (surdosage)

Céphalosporines

Cytotoxiques alkylants

Cytotoxiques antimétabolites

Cytotoxiques dérivés du platine

Cytotoxiques intercalants

Cytotoxiques poisons du fuseau (vinca-alcaloïdes)

Digitaliques

Diphosphonates

Glinides

Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Inhibiteurs de la recapture de sérotonine

Interférons

Macrolides

Nitrofuranes

Pénicillines

Quinolones et fluoroquinolones

Rétinoïques

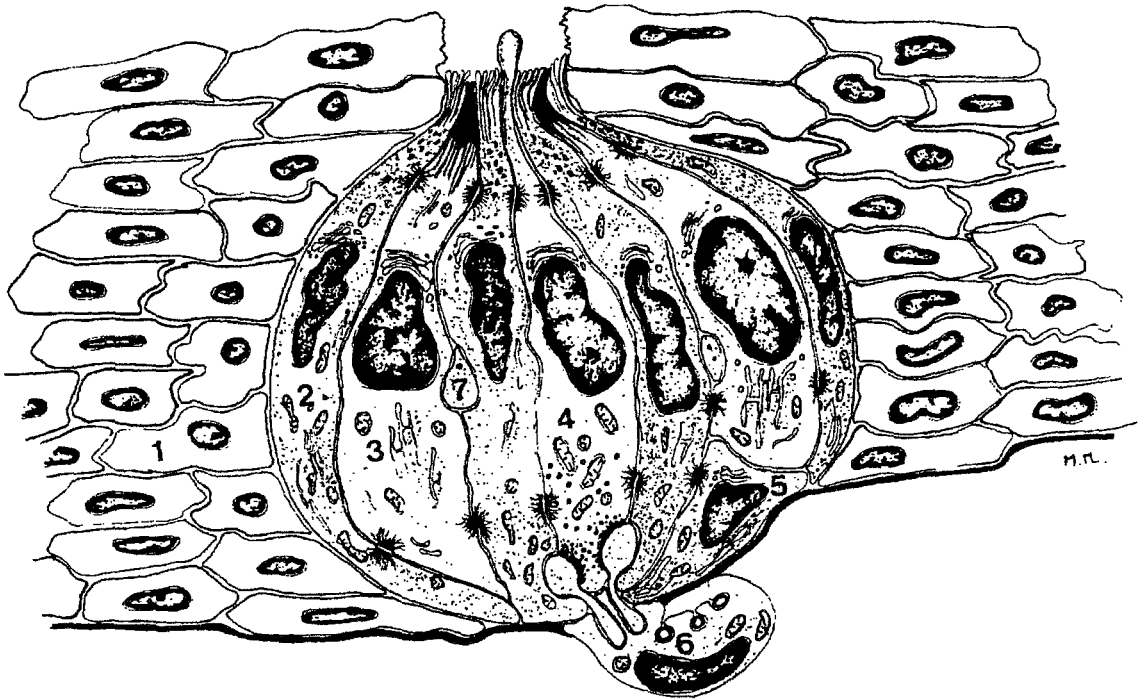
Sulfamides

Sulfonylurées

Tétracyclines

Vitamine D (surdosage)

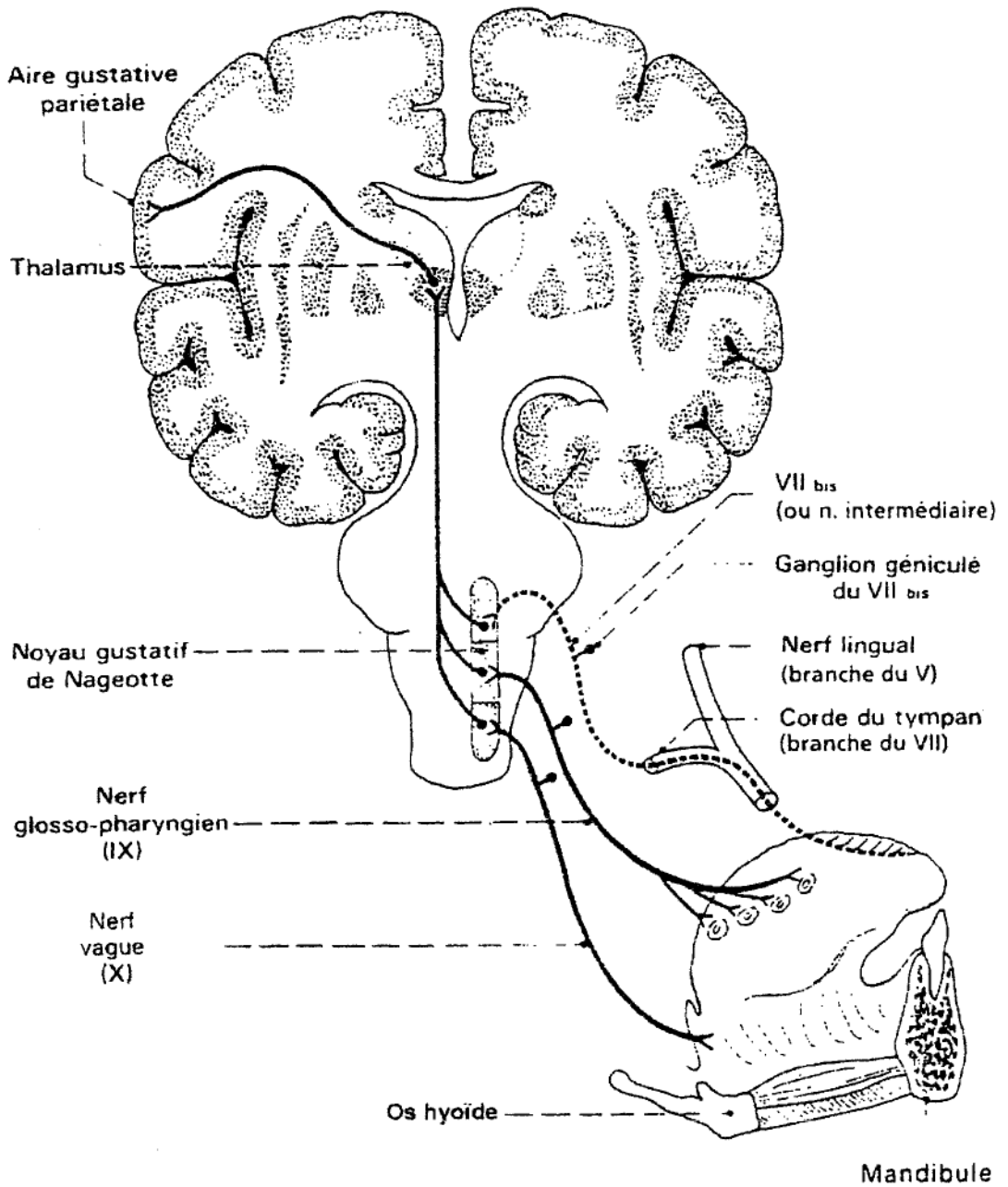
Annexe 6 : schéma d'un bourgeon gustatif vu en microscopie électronique (52)



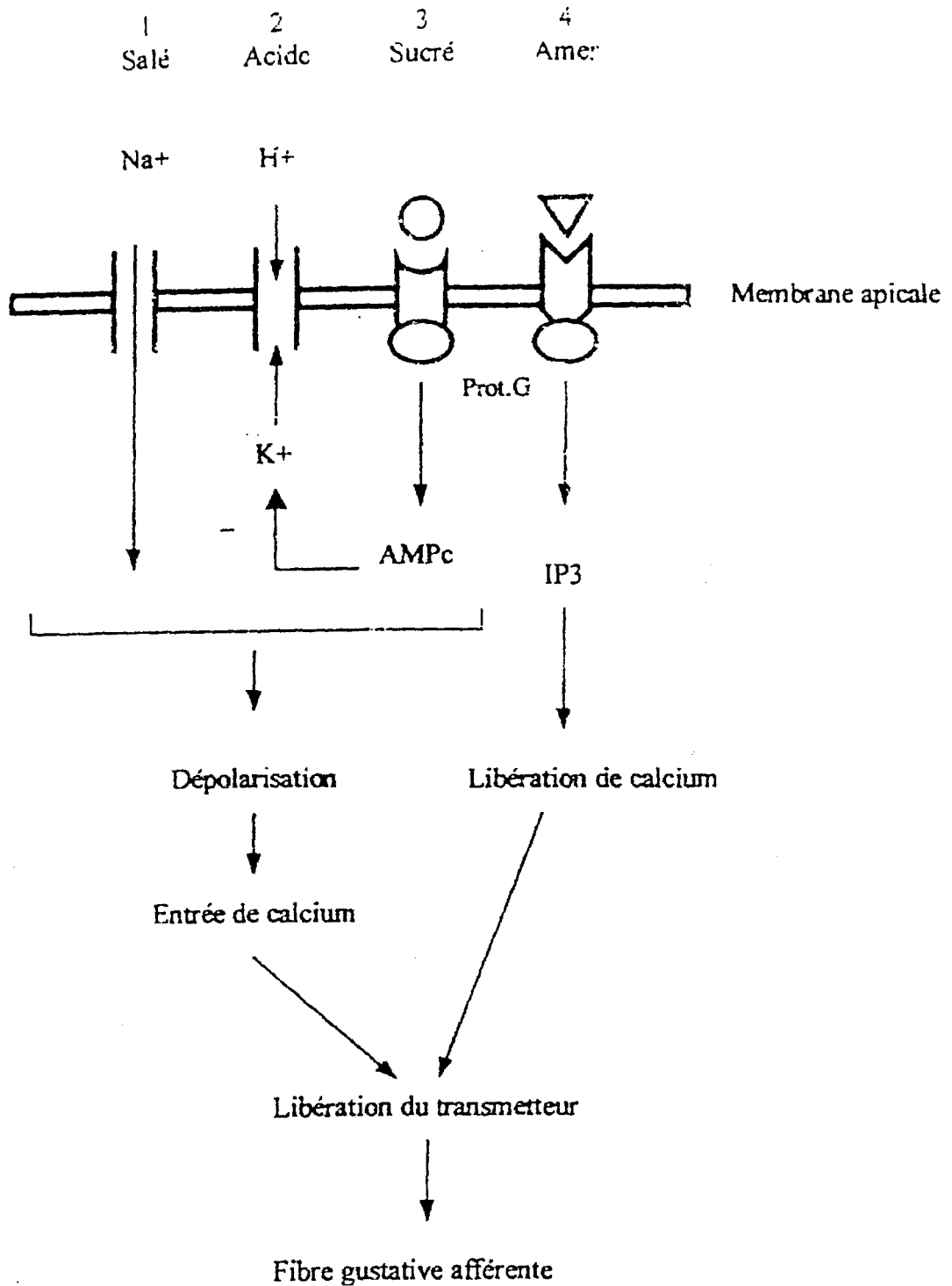
Légende:

- 1) cellule épithéliale
- 2) cellule sombre
- 3) cellule claire enlacée par des fibres nerveuses
- 4) cellule claire présentant des jonctions synaptiques
- 5) cellule basale
- 6) cellule de Schawnn

Annexe 7 : schématisation de l'appareil du goût (16)

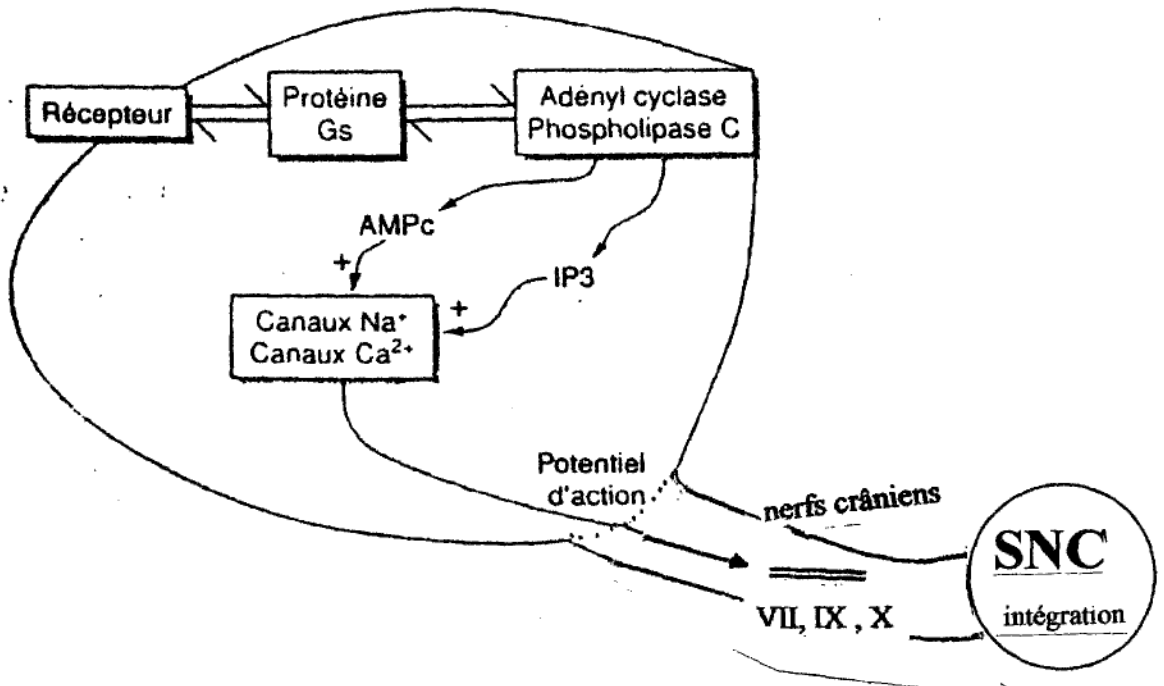


Annexe 8 : mécanismes de transduction de la cellule gustative (59)

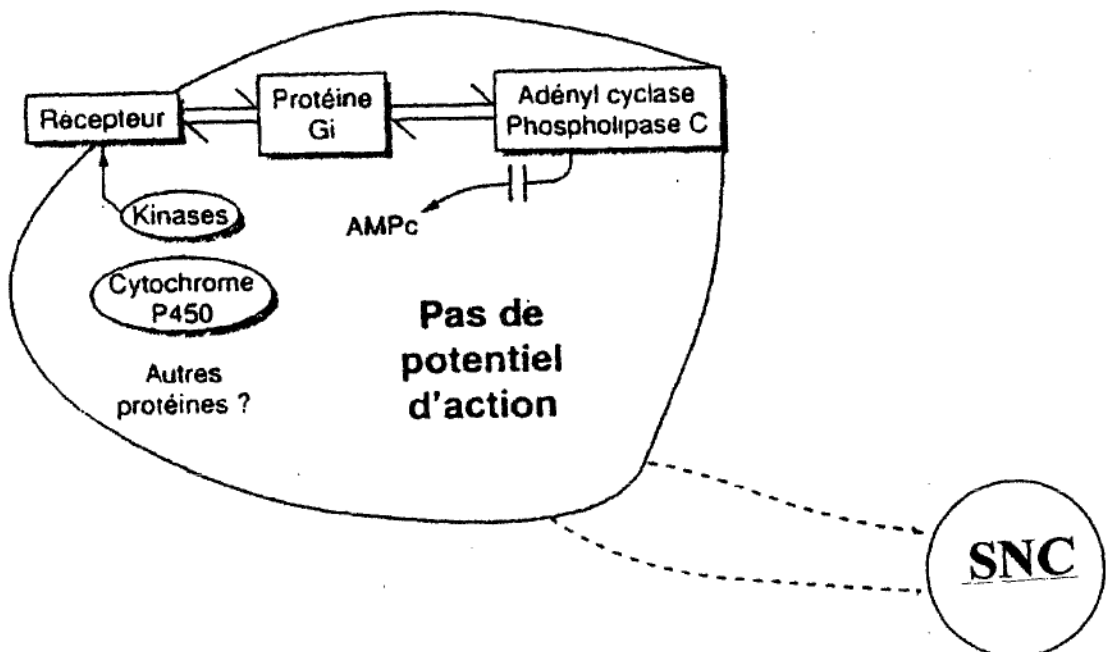


L'entrée des ions Na⁺ via les canaux sodiques (1) ou le blocage des canaux potassiques secondaire à l'entrée des ions H⁺ (2) entraînent une dépolarisation et l'entrée de Ca²⁺ via les canaux calciques voltage-dépendants. Les substances sucrées (3) et amères (4) se fixent à des récepteurs de la membrane apicale liés à des protéines G. Pour le sucré, il en résulte une activation de l'adénylcyclase et une augmentation de la synthèse d'AMPc. Il s'ensuit une inhibition des canaux potassiques, une dépolarisation et l'entrée de calcium. Pour l'amer, il en résulte une libération dans le cytoplasme du calcium intracellulaire sous l'action de l'inositol triphosphate (IP3).

Annexe 9 : régulation des mécanismes de transduction impliquant les protéines G (19)

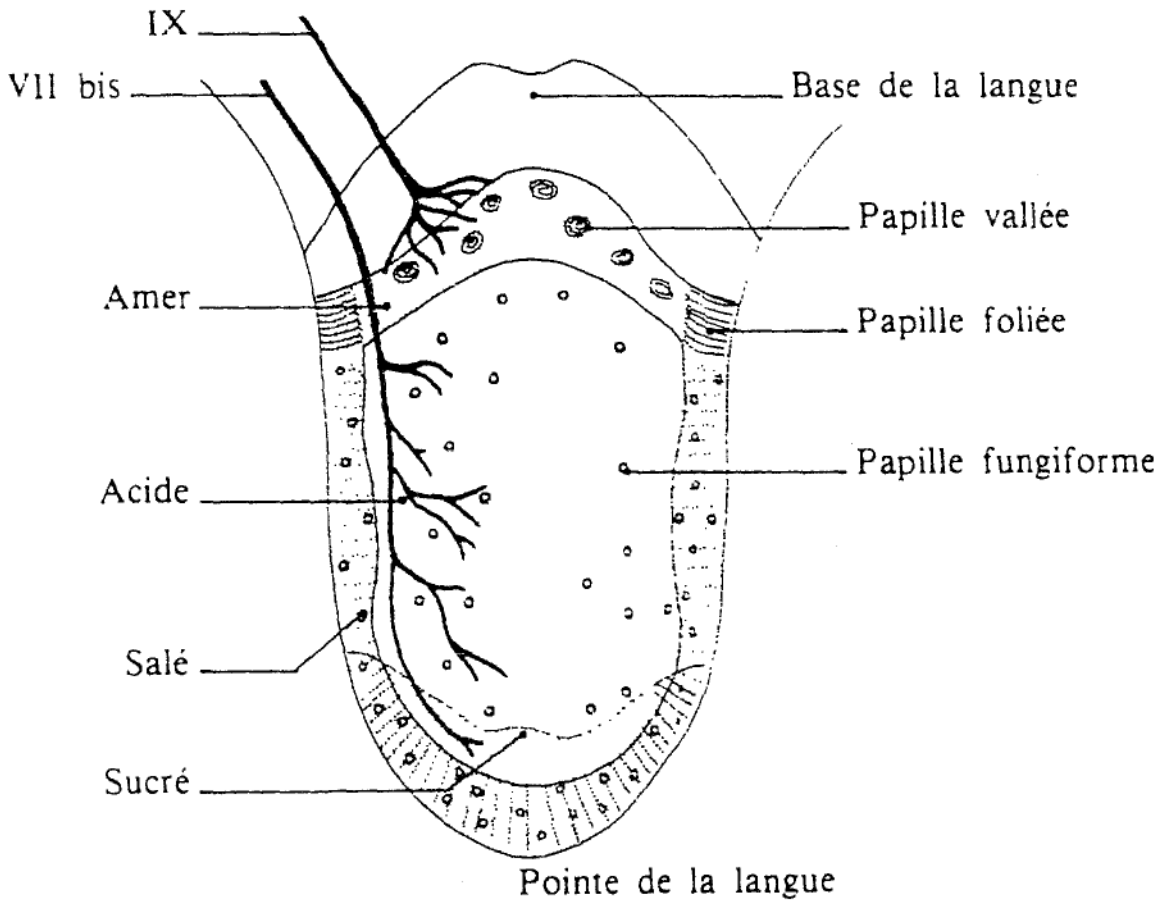


La molécule sapide se fixe au récepteur, ce qui active la protéine Gs (protéine de stimulation) ainsi que le système effecteur (adényl cyclase, phospholipase C) qui, par l'intermédiaire de l'AMPc ou de l'inositol triphosphate IP3, active les canaux ioniques responsables d'un potentiel d'action transmis au système nerveux central par les nerfs crâniens spécifiques afin d'être intégrés.

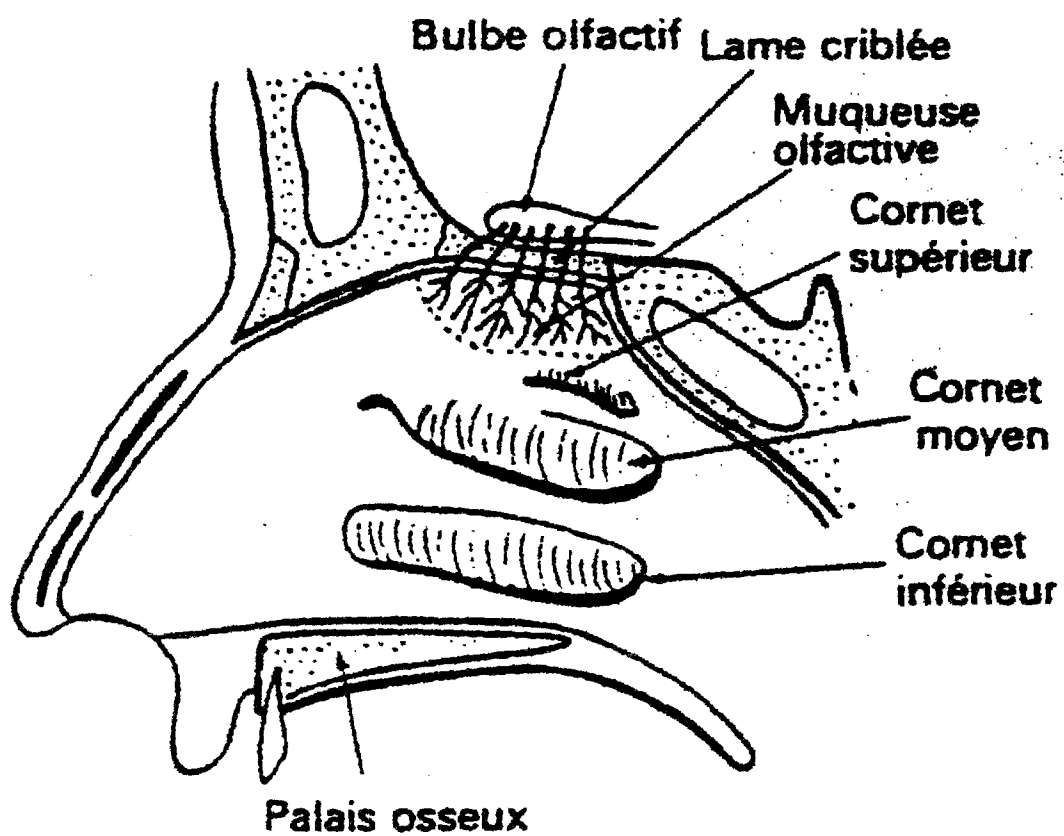


Suite à la stimulation du récepteur, une protéine Gi (protéine d'inhibition) est activée ainsi que des kinases, qui vont inhiber le signal émanant du récepteur. D'autres protéines dont le cytochrome 450, peuvent aussi être activées pour désensibiliser le récepteur.

Annexe 10 : les aires du goût (13)



Annexe 11 : anatomie de l'appareil olfactif (10)



Annexe 12 : liste de médicaments à prendre pendant, à la fin ou peu après le repas
(20,33,64,78)

DCI ou classe pharmacologique	Spécialité	Commentaires
Acarbose	GLUCOR	Prendre au tout début du repas (activité optimale)
Acide alginique	GAVISCON	Prendre juste après la fin du repas (effet optimal)
AINS		Prendre au cours du repas avec un grand verre d'eau (amélioration de la tolérance digestive)
Allopurinol	ZYLORIC	Prendre pendant ou après le repas (amélioration de la tolérance digestive)
Amoxicilline + a.clavulanique	AUGMENTIN	Prendre au cours du repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Bézafibrate	BEFIZAL	Prendre au cours du repas (amélioration de la tolérance digestive)
Carbamazépine	TEGRETOL	Prendre au cours du repas (effet optimal). Le repas augmente la résorption, en particulier avec les aliments gras
Carvédilol	KREDEX	Prendre au cours du repas (diminution du risque d'hypotension)
Cefpodoxime	ORELOX	Prendre au cours du repas
Cefuroxime	ZINNAT	Prendre 15 à 30 mn après le repas
Colchicine	COLCHICINE	Prendre au cours du repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Corticoïdes		Prendre au cours du repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Dextropropoxyphène	DI ANTALVIC PROPOFAN	Prendre au cours des repas (résorption optimale). Le repas diminue la vitesse mais augmente l'intensité de résorption
Dipyridamole	PERSANTINE	Prendre au cours des repas (amélioration de la tolérance digestive)
Doxycycline	VIBRAMYCINE	Prendre au cours du repas avec un grand verre d'eau (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Ergotamine	GYNERGENE	Prendre au cours des repas (amélioration de la tolérance digestive)
Extraits pancréatiques	CREON EUROBIOL	Prendre au début du repas (activité optimale)
Fénofibrate	LIPANTHYL	Prendre au cours des repas (amélioration de la tolérance digestive)
Ganciclovir	CYMEVAN	Prendre au cours du repas
Hydrochlorothiazide	ESIDREX	Prendre au cours du repas (activité optimale)
Itraconazole	SPORANOX gélule	Prendre immédiatement après le repas
Labétalol	TRANDATE	cf propranolol
Lithium	THERALITHE	Prendre de préférence au cours du repas (augmentation de l'intensité de résorption)
Metformine	GLUCOPHAGE	Prendre au cours du repas (amélioration de la tolérance digestive)
Métoprolol	LOPRESSOR	cf propranolol
Métronidazole	FLAGYL	Prendre au cours du repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Misoprostol	CYTOTEC	Prendre au cours du repas (diminution des phénomènes d'intolérance digestive)
Naftidrofuryl	PRAXILENE	Prendre au cours du repas avec un grand verre d'eau (amélioration de la tolérance digestive)
Ornidazole	TIBERAL	Prendre au cours du repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Phénytoïne	DI-HYDAN	Prendre au cours du repas ou juste après (effet optimal et amélioration de la tolérance digestive). Le repas augmente la résorption, en particulier avec les aliments gras
Pinavérium bromure	DICETEL	Prendre au cours du repas avec une quantité suffisante d'eau (risque d'irritation oesophagienne)
Potassium	DIFFU K KALEORID	Prendre pendant le repas avec un grand verre d'eau (amélioration de la tolérance digestive)
Propranolol	AVLOCARDYL	Les bêta-bloquants à effet de 1 ^{er} passage hépatique important doivent être pris en cours de repas (amélioration de la biodisponibilité)
Quinidine et dérivés	HYDROQUINIDINE LONGACOR	Prendre au cours des repas (atténuation des phénomènes d'intolérance digestive)
Spironolactone	ALDACTONE ALDACTAZINE	Prendre au cours du repas (activité optimale). Le repas augmente l'intensité de résorption par meilleure solubilisation

Annexe 13 : Liste de médicaments à prendre en dehors des repas
(20,40,78,81)

DCI ou classe pharmacologique	Spécialité	Commentaires
Acide acétylsalicylique	Nombreuses spécialités	Prendre à distance du repas dans un grand volume d'eau (effet plus rapide, meilleure solubilisation). En traitement d'entretien, la prise au cours des repas permet d'améliorer la tolérance digestive)
Alendronate	FOSAMAX	Prendre 30 mn avant le repas (eau uniquement)
Amiloride	MODAMIDE MODURETIC	Prendre à distance du repas (activité optimale) Idem pour l'association amiloride-hydrochlorothiazide
Amoxicilline	CLAMOXYL	Prendre à distance du repas (résorption optimale) si la tolérance digestive le permet
Amphotéricine B	FUNGIZONE (gélule, susp.buv.)	Prendre à distance du repas (activité optimale)
Antiacides		Prendre 1h à 1h30 après le repas (activité optimale)
Aténolol	TENORMINE	Prendre à distance du repas. Le repas diminue l'intensité de résorption et la biodisponibilité
Azithromycine	ZITHROMAX	Prendre 1h ou 2h après le repas. Le repas diminue sa biodisponibilité d'environ 40 %
Captopril	LOPRIL	Prendre 1/2 h à 1h avant le repas (effet optimal). Le repas diminue la biodisponibilité de 25 à 50%
Céfaclor	ALFATIL	Prendre à distance du repas (résorption optimale)
Céfélexine	KEFORAL	Prendre à distance du repas (résorption optimale)
Cisapride	PREPULSID	Prendre 15 mn avant le repas
Cloxacilline	ORBENINE	Prendre 30 mn avant le repas (résorption optimale)
Dompéridone	MOTILIUM	Prise pré-prandiale (1/4 h à 1/2 h avant le repas)
Erythromycine éthylsuccinate	ERYTHROCINE ERYCOCCI	Prendre avant le repas
Erythromycine propionate	ERY 500 PROPIOCINE	Prendre 45 mn avant le repas
Étidronate	DIDRONEL	Prendre 2 h avant ou 2 h après le repas
Fer	Nombreuses spécialités	Prendre à distance du repas (résorption optimale) si la tolérance digestive le permet
Isosorbide dinitrate (formes simples)	RISORDAN	Prendre à distance du repas (résorption optimale). Le repas diminue la vitesse et l'intensité de résorption
Isoniazide	RIMIFON	A prendre dans la matinée, à distance du repas, en une seule prise Le repas diminue la vitesse et l'intensité de résorption (diminution de la biodisponibilité de 50%)
Itraconazole	SPORANOX sol.buvable	Prendre à distance du repas. Ne pas boire immédiatement après la prise
Josamycine	JOSACINE	Prendre avant le repas
Lévodopa	SINEMET MODOPAR	Prendre à distance du repas (effet optimal) sauf en cas de troubles digestifs importants. Les acides aminés alimentaires diminuent l'intensité de résorption de la lévodopa au niveau des sites de de résorption.
L-thyroxine	LEVOTHYROX	Prendre de préférence en dehors du repas (le repas diminue l'intensité de résorption)
Métoclopramide	PRIMPERAN	Prise pré-prandiale (1/2 h avant le repas)
Oxacilline	BRISTOPEN	Prendre 30 minutes avant le repas (résorption optimale)
Paracétamol		Prendre de préférence en dehors du repas (effet plus rapide)
Péridopril	COVERSYL	Prendre avant le repas
Rifampicine	RIMACTAN RIFADINE	Prendre au moins 30 mn avant le repas. Le repas diminue la vitesse et l'intensité de résorption
Roxithromycine	RULID	Prendre 15 mn avant le repas
Sotalol	SOTALEX	Prendre à distance des repas. Le repas diminue la vitesse et l'intensité de résorption ainsi que la biodisponibilité.
Sucralfate	ULCAR	Prendre 1 h avant ou 2 à 3 h après le repas (effet optimal)
Sulfonylurées		Prendre 1h avant le repas (effet pharmacologique optimal) si la tolérance digestive le permet
Tamsulodine	JOSIR,OMIX	Prendre en dehors du repas
Théophylline	THEOSTAT EUPHYLLINE	A prendre avec une prise d'eau abondante à distance du repas (effet pharmacologique optimal)
Valproate de sodium	DEPAKINE	Prendre à distance du repas (effet optimal) si la tolérance digestive le permet

**TABLE DES
ABREVIATIONS**

- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- **ATS** : Antithyroïdiens de synthèse
- **AVK** : Antivitamine K
- **CRP** : Protéine C réactive
- **CS** : Court séjour
- **CYP 450** : Cytochrome P450
- **EIM** : Effets indésirables médicamenteux
- **IEC** : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- **IMAO** : Inhibiteurs des monoamines oxydases
- **IP₃** : Inositol triphosphate
- **ISRS** : Inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine
- **MNA** : Mini Nutritionnal Assessment
- **MPE** : Malnutrition protéino-énergétique
- **NO** : Monoxyde d'azote
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PTU** : Propylthiouracile
- **SNC** : Système nerveux central
- **SH** : Sulfhydrile
- **SSR** : Soins de Suite et Réadaptation

TABLE DES MATIERES

Liste des professeurs	p2
Remerciement	p4
Introduction	p7
Etude bibliographique	p10
<i>Nutrition du sujet âgé</i>	<i>p11</i>
A- Principaux facteurs de malnutrition chez le sujet âgé	p14
I- Les modifications physiologiques liées à l'âge	p14
1- Les modifications d'organes	p14
2- Les modifications des métabolismes	p16
II- Les insuffisances d'apports	p17
1- Les facteurs sociaux : précarité et isolement	p18
2- La diminution des capacités : maladies, sources de perte d'autonomie fonctionnelle	p18
3- Les facteurs psycho-comportementaux	p18
4- Les maladies du tube digestif	p19
5- Les erreurs diététiques et thérapeutiques	p19
III- Les syndromes d'hypercatabolisme	p20

B- Conséquences cliniques de la dénutrition	p22
I- Conséquences globales de la malnutrition protéino-énergétique	p22
1- Augmentation de la morbidité et de la mortalité	p22
2- Altération de l'état général	p22
3- Les troubles psychiques	p23
4- Epuisement des réserves de l'organisme : diminution de masse et de force musculaire	p23
II- Conséquences spécifiques de la malnutrition protéino-énergétique	p23
1- Conséquences immunitaires	p23
2- Conséquences digestives	p24
3- Conséquences osseuses	p24
4- Conséquences cardiaques	p25
5- Conséquences sur l'hydratation	p25
6- Conséquences sur la cicatrisation	p25
7- Conséquences métaboliques : hypoalbuminémie, troubles de la glycorégulation	p25
8- Conséquences hormonales	p26
III- Conséquences des carences nutritionnelles associées à la malnutrition protéino-énergétique	p26
IV- Conséquences humaines et économiques	p27
C- Dépistage de la malnutrition	p28
I- Evaluation diagnostique	p28
1- Mesures globales de masse corporelle	p28
2- Mesures anthropométriques	p29

3- Mesures biologiques	p29
4- Autres techniques	p30
5- Evaluation des ingesta	p30
II- Evaluation pronostique	p30
1- Le taux sanguin des lymphocytes	p31
2- Le PINI	p31
3- Le "up and go "tes	p31
4- Les échelles de dépistage	p31
<i>Médicaments et nutrition</i>	<i>p33</i>
A- Influence des médicaments sur l'état nutritionnel	p35
I- Interactions des médicaments avec les nutriments	p35
1- Interférence des médicaments sur l'absorption des nutriments	p35
2- Interférence des médicaments sur le métabolisme des nutriments	p39
3- Interférence des médicaments sur l'excrétion des nutriments	p41
4- Interférence des médicaments sur la balance hydro-électrolytique	p42
II- Médicaments modifiant l'appétit	p43
1- Médicaments augmentant l'appétit	p43
2- Médicaments diminuant l'appétit	p43
III- Autres mécanismes par lesquels les médicaments peuvent contribuer à perturber l'état nutritionnel	p44

B- Médicaments et sécheresse buccale	p45
I- Généralités	p45
1- Physiologie de la sécrétion salivaire	p45
2- Caractéristiques et composition de la salive	p46
II- Clinique	p46
1- Fréquence	p46
2- Signes fonctionnels	p47
3- Complications de l'hyposialie	p47
III- Diagnostic	p48
1- Test au sucre	p49
2- Mesure de la composition de la salive	p49
3- Scintigraphie salivaire	p49
4- Autres tests	p49
5- Examen histologique	p50
IV- Principales étiologies des hyposialies	p50
V- Mécanismes de l'action des médicaments sur la salivation	p51
1- Molécules agissant directement sur le parenchyme salivaire	p52
2- Molécules agissant sur le système nerveux parasympathique	p53
3- Molécules agissant sur le système nerveux sympathique	p53
4- Autres mécanismes d'action	p56
5- Molécules dont le mécanisme d'action sur la salivation n'est pas élucidé	p56
VI- Traitement de la sécheresse buccale	p56

C- Médicaments et troubles du goût	p59
I- Physiologie du goût et de l'odorat	p59
1- Physiologie du goût	p59
2- Physiologie de l'odorat	p62
II- Les troubles du goût et de l'odorat	p64
1- Les troubles du goût	p64
2- Les troubles de l'odorat	p69
III- Médicaments et troubles du goût	p71
1- Action sur la salive	p71
2- Action sur les récepteurs	p72
3- Interférence au niveau de la transduction	p77
4- Interférence avec les neuromédiateurs	p80
5- Interférence avec les hormones	p81
IV- Traitements des troubles du goût induits par les médicaments	p81
D- Influence de la dénutrition sur les médicaments	p84
I- Influence de la dénutrition sur la pharmacocinétique des médicaments	p84
1- Modifications de résorption	p84
2- Transport protéique	p85
3- Volume de distribution	p85
4- Métabolisme hépatique	p85
5- Elimination rénale	p86
II- Influence de la dénutrition sur l'activité ou la toxicité des médicaments	p86

Matériel et méthode	p87
A- Objectifs	p88
I- Objectif principal	p88
II- Objectifs secondaires	p88
B- Population et méthode	p88
I- Population	p88
II- Méthode	p89
III- Méthode statistique	p92
IV- Quelques définitions	p92
Résultats	p93
I- Caractéristiques de la population d'étude	p94
II- Les médicaments	p94
1- Médicaments consommés par voie orale	p94
2- Médicaments susceptibles d'induire une sécheresse buccale	p98
3- Médicaments susceptibles d'induire des troubles du goût	p103
III- Médicaments et symptômes bucco-dentaires	p108
1- Sécheresse buccale	p108
2- Perturbations du goût	p111

IV- Médicaments et état nutritionnel	p113
1- Données cliniques	p113
2- Nombre de médicaments et MNA	p114
3- Répartition par classe pharmacologique des médicaments en fonction de l'état nutritionnel des patients	p114
4- Nombre de médicaments xérostomiants et MNA	p116
5- Nombre de médicaments "dysgueusants" et MNA	p116
Discussion	p118
I- Introduction	p119
II- Résultats apportés par l'étude	p120
1- Concernant les médicaments	p120
2- Concernant les symptômes bucco-dentaires	p121
3- Concernant l'état nutritionnel des patients	p122
III- Limites de l'étude	p123
IV- Comparaison avec les données de la littérature	p124
1- Concernant la polymédication	p124
2- Concernant la xérostomie	p125
3- Concernant les perturbations du goût	p131
Conclusion	p135
Bibliographie	p138

Annexes	p147
- Annexe 1: la spirale de la dénutrition	p148
- Annexe 2 : le Nutritional Risk Assessment Scale	p149
- Annexe 3 : le mini Nutritional Assessment (MNA)	p150
- Annexe 4 : l'autoquestionnaire de Brocker	p151
- Annexe 5 : principales classes pharmacologiques susceptibles d'entraîner une anorexie à doses thérapeutiques ou en surdosage	p152
- Annexe 6 : schéma d'un bourgeon gustatif vu en microscopie électronique	p153
- Annexe 7 : schématisation de l'appareil du goût	p154
- Annexe 8 : mécanismes de transduction de la cellule gustative	p155
- Annexe 9 : régulation des mécanismes de transduction impliquant les protéines G	p156
- Annexe 10 : les aires du goût	p157
- Annexe 11: anatomie de l'appareil olfactif	p158
- Annexe 12 : liste de médicaments à prendre pendant, à la fin ou peu après le repas	p159
- Annexe 13 : liste de médicaments à prendre en dehors des repas	p160
Tables des abréviations	p161
Table des matières	p163
Serment des apothicaires	p172

**SERMENT DES
APOTHICAIRES**



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Anne-Sophie RHODES- Etude descriptive de l'influence des médicaments et de leurs effets indésirables, en terme de sécheresse buccale et de perturbation du goût, sur l'état nutritionnel de sujets âgés hospitalisés

Mémoire de D.E.S. Pharmacie hospitalière et des Collectivités - Grenoble I- 2002

RESUME :

La malnutrition chez le sujet âgé est un facteur de mortalité et de morbidité. Sa prévalence est particulièrement élevée à l'hôpital ou en institution. L'état de santé bucco-dentaire est un facteur important dans le maintien du statut nutritionnel des sujets âgés car il conditionne le comportement alimentaire. Parmi les différents problèmes bucco-dentaires constatés chez ces personnes, l'hyposalivation et les perturbations du goût sont fréquemment rapportées et peuvent avoir une origine médicamenteuse. Une étude concernant 100 personnes hospitalisées dans le département de Médecine gériatrique et communautaire du CHU de Grenoble a été réalisée afin de recenser les principales molécules susceptibles d'induire une xérostomie ou d'altérer le goût à partir de l'analyse des prescriptions de chaque patient, d'évaluer l'influence de ces médicaments sur ces symptômes bucco-dentaires désagréables signalés par les patients au cours d'un interrogatoire et d'évaluer l'influence de ces médicaments sur le statut nutritionnel des patients (évalué par le score MNA).

Devant deux symptômes souvent négligés chez le sujet âgé mais qui peuvent favoriser une anorexie et une malnutrition, une étiologie médicamenteuse devrait être systématiquement évoquée.

MOTS CLES :

- ☛ Malnutrition
- ☛ Personne âgée
- ☛ Médicaments
- ☛ Xérostomie
- ☛ Dysgueusie

JURY :

- ☛ Président : Monsieur le Professeur J. CALOP
- ☛ Membres : Monsieur le Docteur P. COUTURIER
Madame le Docteur C. BARJHOUX
Madame le Docteur J. GOUDABLE

DATE DE SOUTENANCE : 28 Juin 2002

ADRESSE DE L'AUTEUR :

[Données à caractère personnel]