

ANNEE 2004

N°55

THESE

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Emmanuelle IDIER

Présentée et soutenue publiquement le :24 septembre 2004

**TROUBLES DU GOÛT
D'ORIGINE IATROGENE**

Président : M. Le Professeur J.Y.PETIT, Professeur de Pharmacologie

**Membres du Jury : Mme C. BOBIN-DUBIGEON, Maître de Conférences de
Pharmacologie
M. G. BOSSARD, Pharmacien**

REMERCIEMENTS

A Monsieur J-Y. PETIT,
Professeur de Pharmacologie
Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.
Recevez toute ma gratitude.

A Madame C. BOBIN-DUBIGEON,
Maître de conférence de pharmacologie,
Pour m'avoir encadrée et soutenue toute
au long de cette thèse.
Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur G. BOSSARD,
Avec tous mes remerciements pour être
parmi le jury aujourd'hui.

A mes parents,

Pour leur présence, leurs encouragements dans les moments difficiles, leur aide permanente tout au long de ces années.
Toute mon affection et ma gratitude.

A Christophe,

Pour son aide, son soutien, pour être là à chaque moment.
Avec tout mon amour .

A mes frères,

Avec toute mon affection.

A mes amis ,

Pour les bons moments passés ensemble pendant ces six années d'études.

SOMMAIRE

<u>INTRODUCTION</u>	13
1^{ère} Partie - Anatomie et physiologie du système gustatif	14
<u>I-Anatomie de la cavité buccale</u>	14
1-Le palais	16
2-La langue	16
a-Anatomie externe de la langue	
b-Squelette de la langue	
c-Muscles de la langue	
d-L'innervation de la langue	
3-Les récepteurs du goût	22
a-Les papilles linguales	
b-Les bourgeons du goût	
<u>II- Physiologie du goût</u>	26
3-Les différentes saveurs	26
2-La salive	27
3-Mécanisme de transduction du signal gustatif	28
a-Mécanisme général	
b-Transduction de la saveur amère	
c-Transduction de la saveur sucrée	
d-Transduction de la saveur salée	
e-Transduction de la saveur acide	
f-Transduction de la saveur umami	
4-Les voies gustatives	36
5- Seuil d'excitation et adaptation des cellules gustatives	36

III-Les différents troubles du goût	37
-------------------------------------	----

IV-Les autres organes sensoriels et le goût	40
---	----

V- Exploration du goût	41
------------------------	----

1-Evaluation qualitative du goût ou étude de la parageusie	41
--	----

2-Evaluation quantitative du goût	42
-----------------------------------	----

a-La gustométrie chimique

b-L'électrogustométrie

2^{ème} Partie -Mécanismes des troubles du goût d'origine iatrogène et classes de médicaments associés	45
---	-----------

I –Troubles du goût par action sur la salive	47
--	----

1-Effet anticholinergique	47
---------------------------	----

2-Médicaments diminuant la salive	47
-----------------------------------	----

II-Troubles du goût provoqués par des irradiations	49
--	----

1-Principe du traitement par irradiation	49
--	----

2-Effets des radiations	50
-------------------------	----

3-Délai et dose d'apparition	50
------------------------------	----

III-Troubles du goût par carence	50
----------------------------------	----

1-Carence en zinc	51
-------------------	----

a-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

b-Les antithyroïdiens de synthèse

c-Les agents anti-infectieux

d-Les anti-ulcéreux

e-Les analgésiques et anti-inflammatoires	
f-Les antirhumatismaux	
g-Les anti-cancéreux	
h-Autres médicaments faisant baisser la zincémie	
2-Carence en cuivre	58
3-Carence en vitamine A	59
<u>IV-Troubles du goût par lésion de l'épithélium gustatif</u>	59
1-Les antibiotiques	60
a- Les pénicillines	
b- Les céphalosporines	
c- Tétracyclines	
d- Lincomycine et clarithromycine	
e- Autres	
2-Les anticancéreux	61
a- Modification de la perception des saveurs	
b- Saveurs fantômes	
c- Aversions alimentaires acquises	
3-Différents médicaments provoquant des stomatites ou des glossites	64
<u>V –Troubles du goût par interférences au niveau de la transduction</u>	66
1-Rappel du mécanisme général de la transduction du signal gustatif	66
2-Présentation des différents mécanismes interférant avec la transduction	67
a- Interférences avec les protéines G	
b- Interférence avec les canaux ioniques	

- c- Interférence avec la synthèse d'AMPc ou d'inositol triphosphate
- d- Inhibition du cytochrome P450

3-Principales classes de médicaments perturbant la transduction_____69

- a-Antibiotique, antifongiques, antiviraux
- b-Anti-inflammatoires
- c-Anti-asthmatiques, antihistaminiques et décongestionnants
- d-Cardiovasculaire
- e-Gastro-entérologie
- f-Neuro-psychiatrie
- g-Hypoglycémiants
- h-Antiparkinsoniens

3^{ème} partie – Traitements et prise en charge des troubles du goût77

I-Traitement de la carence en salive_____79

II-Traitement par le zinc_____79

1-Description du zinc_____79

2-Historique et substance utilisée_____80

3-Indication du traitement par le zinc_____80

4-Apport nutritionnel recommandé en zinc_____81

5-Sources alimentaires de zinc_____82

6-Précautions à prendre lors d'un traitement par le zinc_____83

- a-Apport maximal tolérable en zinc
- b-Effets secondaires
- c-Contre-indication

d-Interactions

III-Traitements et prise en charge des troubles du goût induits par radiothérapie et chimiothérapie 85

1-Prévention des aversions alimentaires acquises 86

2-Différentes pathologies de la bouche induites par chimiothérapie et radiothérapie et leurs traitements 86

a-Prévention

b-Bouche douloureuse

c-Bouche sèche

d-Mycose

e-Bouche sale, croutes et dépôts

f-Bouche ulcérée ou aphtes

3-Conseils pratiques 91

a-Conseils d'hygiène

b-Conseils alimentaires

CONCLUSION 95

BIBLIOGRAPHIE 96

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Dos de la langue_____	17
Figure 2- Face inférieure de la langue_____	18
Figure 3- Squelette fibreux de la langue_____	19
Figure 4- Muscles de la langue_____	21
Figure 5- Les papilles de la langue_____	23
Figure 6- Muqueuse de la langue_____	24
Figure 7- Bourgeon du goût_____	25
Figure 8- Saveurs perçues par la langue_____	27
Figure 9- Transduction de la saveur amère_____	30
Figure 10- Transduction de la saveur sucrée_____	33
Figure 11- Transduction de la saveur salée_____	34
Figure 12- Transduction de la saveur acide_____	35
Figure 13- Les différents types de troubles du goût_____	38
Figure 14- Les différents seuil de l'électrogustométrie_____	44
Figure 15- Le rôle de l'enzyme de conversion_____	51
Figure 16- Formule chimique du captopril=Lopril®_____	52
Figure 17- Mécanisme général de transduction du signal gustatif_____	66
Figure 18- Inhibition du signal gustatif_____	67
Figure 19- Sens des courants ioniques dans la cellule_____	68

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I- IEC faisant baisser la zincémie_____	53
Tableau II- Analgésiques et anti-inflammatoires faisant baisser la zincémie__	56
Tableau III- Autres médicaments faisant baisser la zincémie_____	58
Tableau IV- Céphalosporines altérant la synthèse des protéines et le renouvellement cellulaire_____	60
Tableau V- Antihistaminiques et troubles du goût_____	71
Tableau VI- Neuro-psychiatrie et troubles du goût_____	74
Tableau VII- Apport nutritionnel quotidien recommandé en zinc_____	81
Tableau VIII- Sources alimentaires de zinc_____	82
Tableau IX- Apport maximal tolérable en zinc_____	84
Tableau X- Conseils alimentaires en cas d'irritation de la bouche et de la gorge_____	93

LISTE DES ABREVIATIONS

%- Pourcentage

μ- micro

AC- Adényl cyclase

Ca²⁺- Calcium

DCI-Dénomination Commune Internationnnale

ENaC- Canal sodium

Gs et Gi- Protéine G stimulatrice et inhibitrice

Gy- Grey

H⁺- Hydrogène

IEC- Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IM- Intamusculaire

IP₃- Inositol triphosphate

IRS- Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

IV- Intraveineux

K⁺- Potassium

Mg- Milligramme

Na⁺- Sodium

NMDA- N Méthyl D Aspartate

PDE- Phosphodiésthérase

PKa- Protéine kinase A

PLC- Phospholipase C

PTU- Propylthiouracil

INTRODUCTION

La bouche est un organe très précieux de notre anatomie. En effet, par la bouche nous percevons le goût, les saveurs. C'est un organe de plaisir. Qui n'est jamais allé au restaurant, n'a jamais apprécié un bon gâteau ou un bon vin...

Malgré cela, le goût est probablement l'un de nos cinq sens qui suscite le moins d'attention de la part des cliniciens. Il est également un de ceux dont la physiologie est la moins bien connue. En effet, le goût est considéré comme un sens mineur attaché à la notion de plaisir, alors que la vision et l'audition sont des sens « nobles » indispensables pour les relations avec autrui. La perte de goût est considérée comme moins invalidante que la perte de l'ouïe ou de la vue. Néanmoins, les patients qui présentent ce trouble le ressentent comme un véritable handicap.

D'autre part, les troubles du goût qui sont d'origine iatrogène sont fréquents mais rarement traités car ils sont souvent méconnus. Un grand nombre de médicament est responsable de ces troubles du goût qu'ils soient transitoires ou définitifs. Il faut préciser que pour la plupart des médicaments, la notion de dysgueusies n'est pas indiquée dans les livres habituellement utilisés (Vidal, Dorosz...) . Les faibles données épidémiologiques en sont la principale cause.

Ce travail fait dans un premier temps un rappel anatomo-physiologique de l'organe du goût. Puis, nous exposerons les méthodes d'explorations du goût. Ensuite, nous expliciterons les différents mécanismes responsables de ces troubles ainsi que les médicaments associés. Enfin, nous terminerons par quelques conseils de prévention et les traitements de ces troubles du goût.

Première partie :

Anatomie et
physiologie du
système gustatif.

Cette première partie va permettre de mieux connaître l'anatomie de la cavité buccale ; son squelette, ses muscles, son innervation. Nous ferons également une étude plus approfondie des papilles et des bourgeons du goût. Nous présenterons ensuite la physiologie du goût et ses dysfonctionnements, enfin nous terminerons par ses méthodes d'explorations.

I-Anatomie de la cavité buccale [1]

La cavité buccale est limitée :

- en haut par la voûte ou palais dur et le voile du palais ou palais mou ;
- en bas par la langue et le plancher buccal ;
- en arrière par l'isthme du gosier, formé par les deux piliers postérieurs du palais ;
- latéralement par les joues.

1-Le palais [2]

Il est formé de deux parties :le palais dur qui constitue les 4 /5 antérieurs du palais et forme une structure osseuse recouverte d'une membrane muqueuse. Le palais mou est en continuation avec le palais dur, il se déplace en arrière contre la paroi pharyngienne pour fermer l'isthme de l'oropharynx durant la déglutition ou le parler.

2-La langue :

a- Anatomie externe de la langue [3]

Le dos de la langue qui se situe face au palais présente au niveau de son 1/3 postérieur le sillon terminal (le V linguale) et au niveau antérieur un sillon médian longitudinal (Figure 1). La pointe du V linguale est appelée « *foramen caecum* » .

- 1-épiglotte
- 2-vallécule épiglottique
- 3-pli glosso-épiglottique médian
- 4-m.palato-pharyngien
- 5-tonsille palatine
- 6-m.palato-glosse
- 7-foramen caecum
- 8-sillon terminal
- 9-papilles foliées
- 10-sillon médian
- 11-corps
- 12-bord
- 13-pli glosso-épiglottique latéral
- 14-racine
- 15-pli triangulaire
- 16-arc palato-glosse
- 17-tonsilles linguale
- 18-papilles circumvallées
- 19-papilles coniques
- 20-papilles filiformes

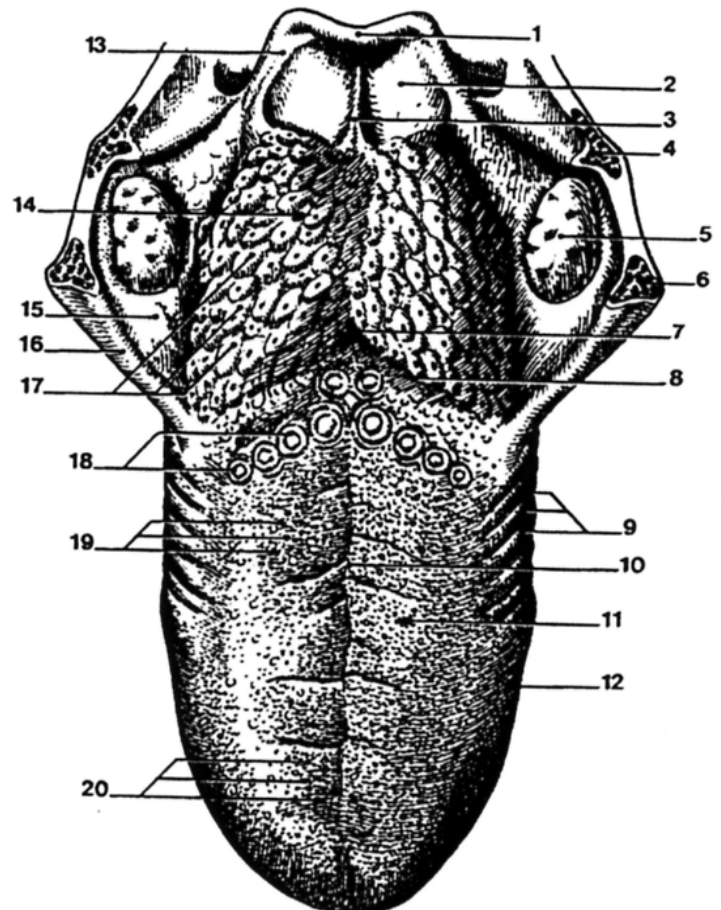


Figure 1 : Dos de la langue (extrait de[3])

Comme nous le montre la Figure 2, la face inférieure de la langue présente un sillon médian qui se confond avec le frein de la langue. De chaque côté de ce sillon, les veines sublinguales transparaissent sous la muqueuse. Des plis frangés recouvrent toute la face inférieure de la langue.

Les bords latéraux de la langue font face aux arcades dentaires.

La racine, large et épaisse, se fixe sur l'os hyoïde et la mandibule.

- 1-lèvre supérieure
- 2-frein de la langue
- 3-commissure des lèvres
- 4-caroncule sublinguale
- 5-pli sublingual
- 6-lèvre inférieure
- 7-veine linguale profonde

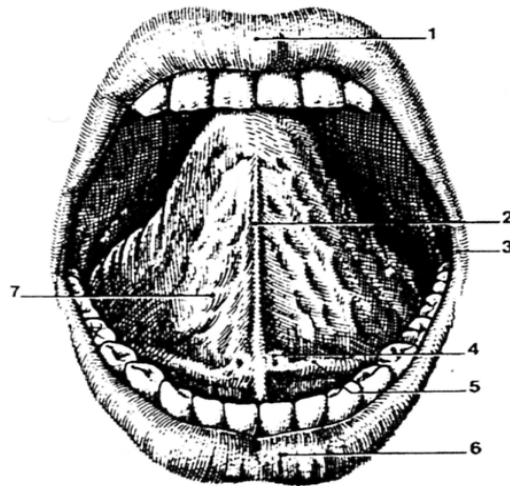


Figure 2 : Face inférieure de la langue (extrait de [3])

b- Squelette de la langue [4]

La langue est constituée par un squelette ostéofibreux sur lequel s'insèrent les muscles. L'os hyoïde est situé dans la concavité de l'arc mandibulaire à la hauteur de la 4^e vertèbre cervicale, il a une forme de fer à cheval (Figure 3).

La membrane hyo-glossienne est une lame fibreuse, haute d'environ 1cm. Elle part du bord supérieur du corps de l'os hyoïde pour se perdre dans l'épaisseur de la langue.

Le septum lingual est une lame fibreuse falciforme à direction sagittale, qui s'insère en arrière au milieu de la membrane hyo-glossienne et qui se termine au niveau de la pointe linguale.

- 1-langue
- 2-septum lingual
- 3-os hyoïde
- 4-membrane hyo-glossienne

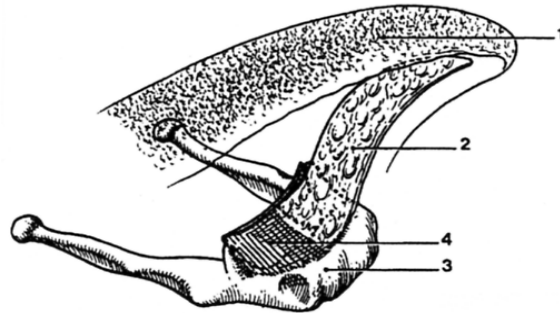


Figure 3 : Squelette fibreux de la langue (extrait de [3])

C -Muscles de la langue :

Les muscles de la langue sont au nombre de dix-sept. On distingue les muscles extrinsèques des muscles intrinsèques. A la différence des muscles intrinsèques qui sont internes à la langue, les muscles extrinsèques naissent des organes ou des os voisins pour se terminer dans l'épaisseur de la langue.

Les muscles extrinsèques (les principaux) [3 ; 4](Figure 4)

-Le muscle *génio-glosse*, il longe le septum lingual, il s'étale en éventail. Ses fibres antérieures vont à la pointe de la langue, ses fibres moyennes à la face profonde de la muqueuse dorsale et ses fibres postérieures au bord supérieur de l'os hyoïde. Il abaisse la langue et la plaque contre le plancher buccal.

-Le muscle *hyo-glosse*, est un quadrilatère, il naît sur l'os hyoïde. Il se dirige verticalement pour se terminer sur le bord latéral de la langue. Il abaisse et rétracte la langue.

-Le muscle *stylo-glosse*, long et mince, il prend son origine au niveau du processus styloïde de l'os temporal, il s'insère sur le côté et la face inférieure de la langue. Il porte la langue en haut et en arrière contre le voile du palais.

-Le muscle *palato-glosse*, s'insère en haut sur la face inférieure de l'aponévrose du voile du palais et se termine dans la face dorsale de la langue. Il attire la langue en arrière et rétrécit l'isthme du gosier.

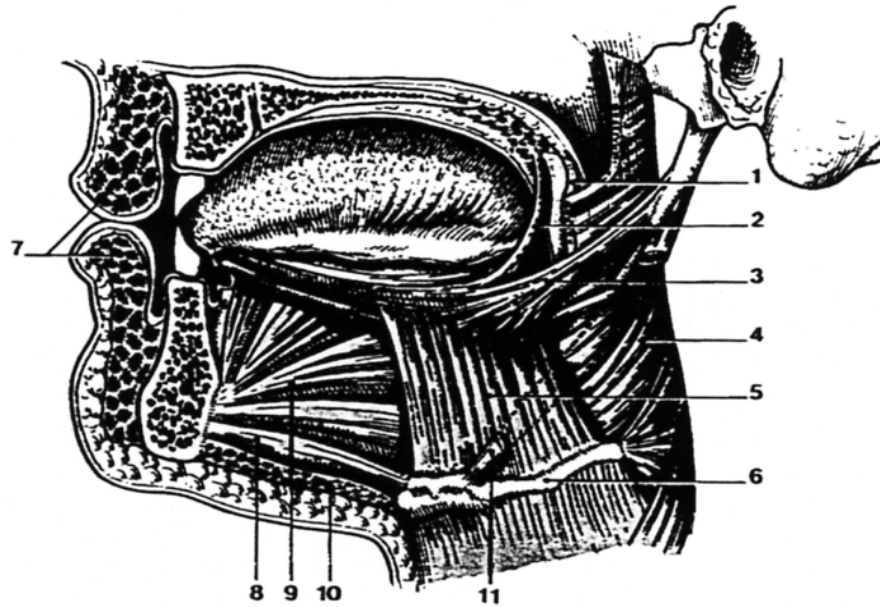
Les muscles intrinsèques : Ils sont situés dans la langue et constituent sa majeure partie (Figure 4). Ils modifient l'aspect pointu de la langue. [3 ; 4]

-Le muscle lingual supérieur

-Le muscle lingual inférieur

-Le muscle transverse

-Le muscle vertical



- 1-m.palato-pharyngien
- 2-m.palato-glosse
- 3-m.stylo-glosse
- 4-m.constricteur du pharynx
- 5-m.hyoglosse
- 6-os hyoïde
- 7-m.orbiculaire
- 8-m.génio-hyoïdien
- 9-m.génio-glosse
- 10-m.mylo-hyoïdien
- 11-m.stylo-hyoïdien

Figure 4 : Muscles de la langue (extrait de [3])

d-L'innervation de la langue [3]

L'innervation sensitive est assurée, en avant du sillon terminal par le nerf lingual et en arrière du sillon terminal par le nerf glosso-pharyngien.

L'innervation motrice est assurée par le nerf facial qui innerve les muscles stylo-glosse et palato-glosse et par le nerf hypoglosse qui innerve les autres muscles de la langue.

En ce qui concerne **l'innervation sensorielle** (gustative), la région située en avant du sillon terminal a une sensibilité véhiculée successivement par le nerf lingual, la corde du tympan et le nerf facial. La région située en arrière du sillon a une sensibilité transmise par le glosso-pharyngien.

3-Les récepteurs du goût [4, 5,6]

Les récepteurs gustatifs sont logés dans les bourgeons gustatifs. Il y a environ 2000 bourgeons du goût sur la langue, mais on en trouve aussi sur le palais mou et dans la gorge. Les bourgeons gustatifs sont logés dans des élévations de tissu conjonctif sur la langue : **les papilles**.

a-Les papilles linguales (Figures 5 et 6)

La muqueuse linguale présente à la surface dorsale de la langue est irrégulière et couverte par de nombreuses excroissances, les papilles. Il y a cinq types de papilles linguales :

-Les papilles caliciformes ou circumvallées sont volumineuses (1 à 3 mm de diamètre) et peu nombreuses (6 à 12), elles ont une forme circulaire et sont disposées en une rangée formant un V renversé, à la partie postérieure de la langue.

-Les papilles fongiformes ou fungiformes sont en forme de champignons, elles sont plus nombreuses (150 à 200). Elles sont rapprochées au niveau de la pointe et s'écartent vers l'arrière pour apparaître à l'œil nu comme des petites granulations rouges.

-**Les papilles filiformes** sont des structures en formes de fil recouvrant les deux tiers antérieurs de la langue, elles sont les plus nombreuses. Elles ont un rôle mécanique en réduisant le glissements des aliments lors de la mastication et en rendant la surface linguale plus ou moins râpeuse.

-**Les papilles foliées** sont situées sur les bord latéraux de la langue (environ 300).

-**Les papilles coniques.**

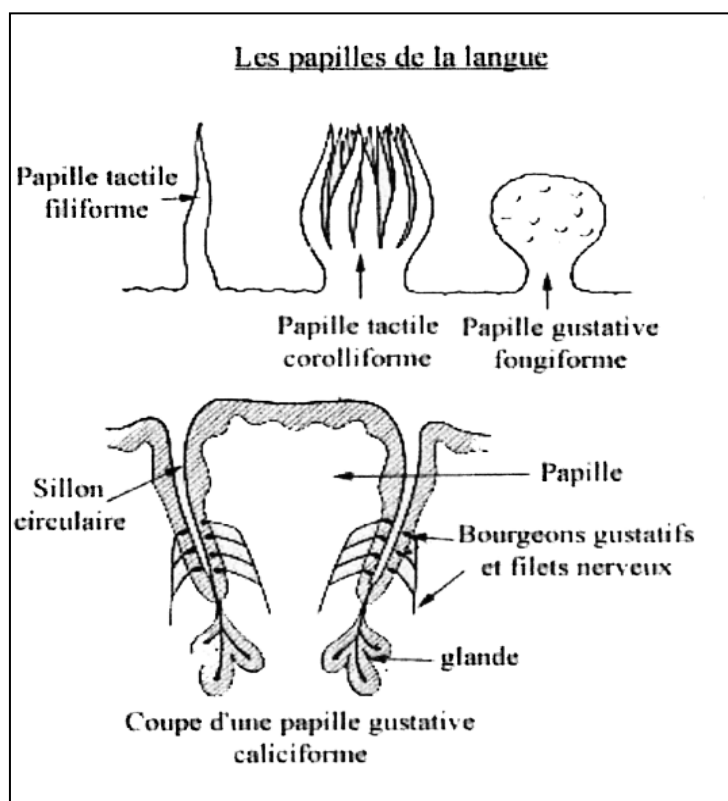
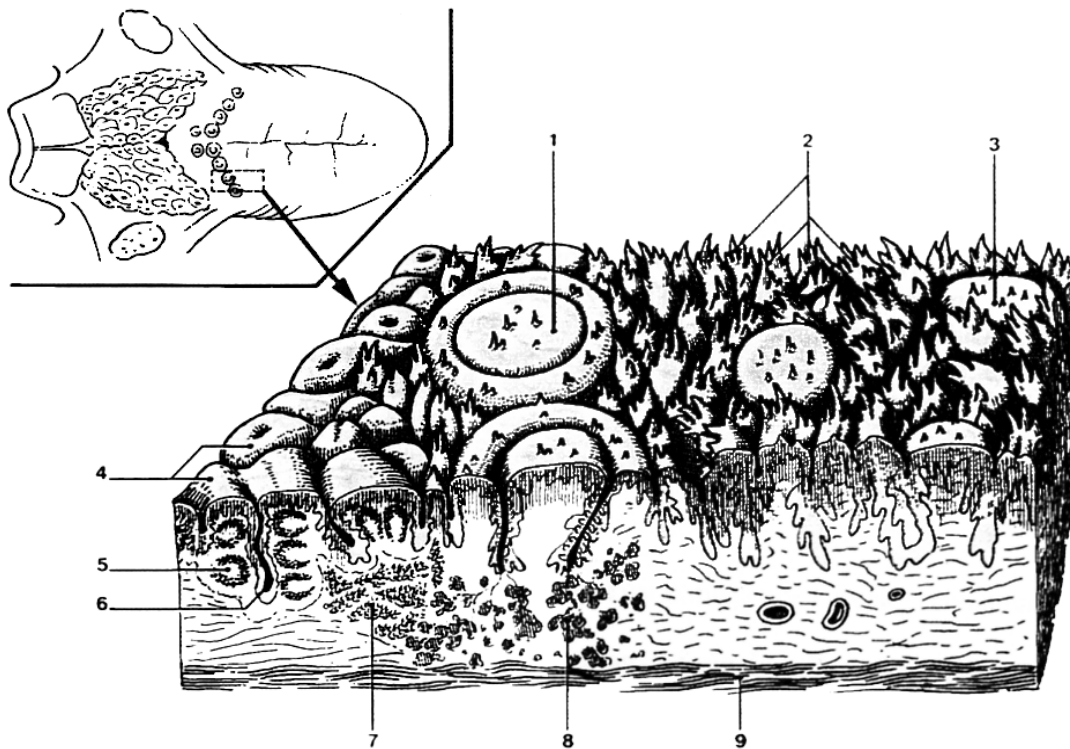


Figure 5 : Les papilles de la langue (extrait de [9])

Toutes les papilles caliciformes et la plupart des papilles fongiformes et foliées renferment des bourgeons gustatifs, les papilles filiformes en contiennent rarement.

La représentation suivante (Figure 6) nous montre l'organisation de la muqueuse de la langue.



- 1-papilles caliciformes
- 2-papilles filiformes
- 3-papilles fungiformes
- 4-tonsille palatine
- 5-follicule lymphatique
- 6-conduit glandulaire
- 7-glandes muqueuse
- 8-glandes linguales supérieures
- 9-muscles de la langue

Figure 6 : Muqueuse de la langue (extrait de [3])

b-Les bourgeons du goût [7,8]

Les récepteurs du goût sont situés dans les bourgeons du goût (Figure 7). Il en existe environ 10 000 chez l'adulte, ils sont plus nombreux chez l'enfant et se raréfient chez la personnes âgée. Ceux-ci ont une structure ovoïde formée de trois types de cellules épithéliales :

- Les cellules de soutien
- Les cellules gustatives
- Les cellules basales

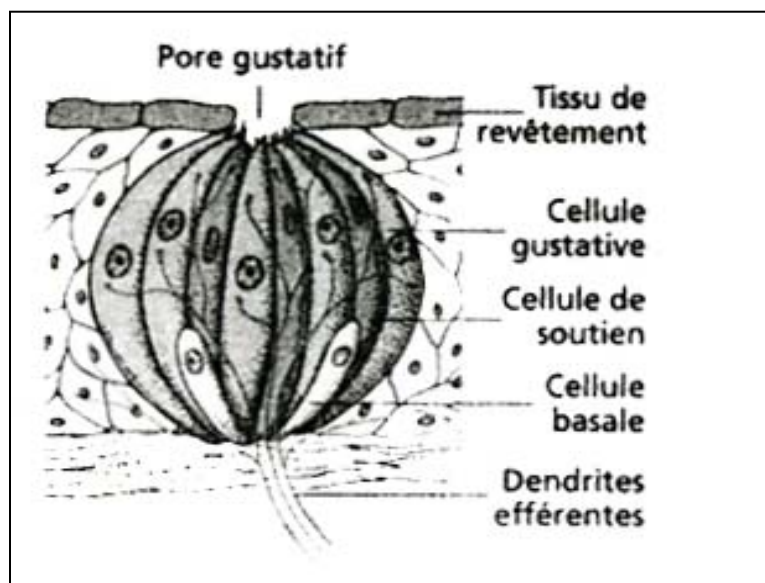


Figure 7 : Bourgeon du goût (extrait de [12])

Les cellules de soutien entourent une cinquantaine **de cellules gustatives**. Une longue microvillosité émerge de chaque cellule gustative, passe par une ouverture appelée **pore gustatif** et atteint la surface de l'épithélium. **Les cellules basales**, situées à la base du bourgeon gustatif, se transforment en cellules de soutien, et celles-ci se muent en cellules gustatives ayant une durée de vie d'environ 10 jours. La base des cellules gustatives fait synapse avec les dendrites de neurones grâce auxquelles les stimuli sensoriels seront transmis (Figure 7).

II- Physiologie du goût :

1-Les différentes saveurs [8, 10,11]

La saveur est un mélange complexe d'informations sensorielles du goût, de l'odeur et du sens tactile activé lors de la mastication. Bien que le mot goût désigne fréquemment la saveur, le terme ne s'applique au sens strict qu'aux sensations reçues par les cellules gustatives de la bouche. Le goût des substances dissoutes dans la salive est perçu selon 4 modalités :

- le salé
- le sucré
- l'amer
- l'acide

Toutefois, nous pouvons ajouter une cinquième saveur récemment décrite et admise : « l'umami », d'un mot japonais qui signifie délicieux. L'umami est une sensation produite par le mélange de 3 substances, le glutamate monosodique, le guanylate disodique et l'inosinate disodique. Cette saveur est présente en abondance dans certains végétaux, poissons, crustacés, viandes et fromages.

D'autre part, la langue ne perçoit pas toutes les saveurs au même endroit (Figure 8).

- le salé est perçu par les bords et la pointe de la langue
- le sucré est perçu par la pointe de la langue
- l'amer est perçu par les papilles caliciformes du V lingual
- l'acide est perçu par les bords latéraux de la langue

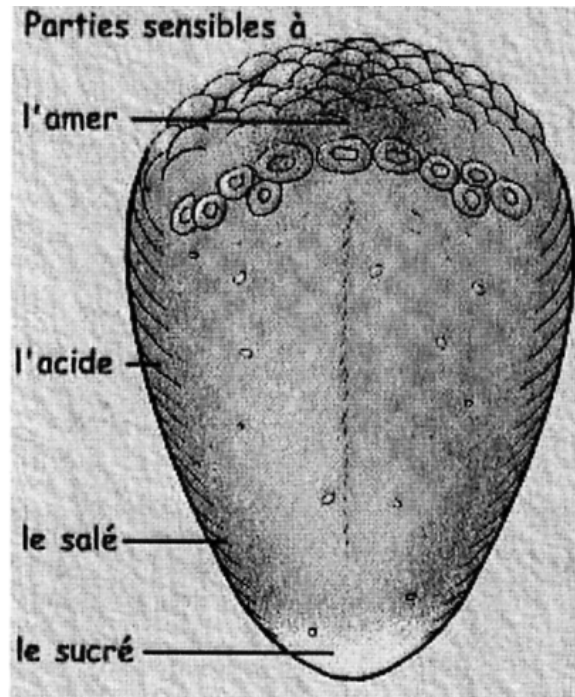


Figure 8 : Saveurs perçues par la langue (extrait de [12])

2- La salive [15] :

La salive est produite par trois glandes majeures (parotide, submandibulaire et sublinguale) et par des glandes mineures (labiale, linguale, buccale et palatine). La salive forme un gel visqueux qui adhère sur l'épithélium buccal permettant ainsi un meilleur contact avec les papilles gustatives. De plus, la salive est un élément clé dans le maintien du milieu extérieur des récepteurs du goût.

Il a été démontré qu'un changement qualitatif ou quantitatif de la salive, affecte la sensibilité gustative pendant le processus initial de la stimulation du goût.

Le transport des substances du goût est facilité par la salive, ces substances doivent d'abord y pénétrer. Ce processus comprend la solubilisation des substances du goût dans la salive, puis l'interaction chimique entre les substances du goût et les composants de la salive et enfin la diffusion et la dilution dans la salive.

Le taux de dissolution des substances du goût dans la salive diffère suivant les différentes propriétés des aliments. En effet, les aliments aqueux sont plus rapidement dissous dans la salive que les aliments secs. Donc, le taux de dissolution des substances du goût a une influence directe sur le taux de stimulation des récepteurs du goût.

D'autre part, la perception de différents stimuli comme la vue de bon aliments, de bon vin, déclenche une libération de salive importante dans la bouche. A l'inverse, des odeurs nauséabondes, de la nourriture au goût désagréable inhibent la sécrétion de salive et donc assèchent la bouche.

3-Mécanisme de transduction du signal gustatif [10, 11,13,18]

a- Mécanisme général

Les bourgeons du goût portent à leur sommet des microvillosités qui font saillie à travers un pore gustatif. La gustation fonctionne uniquement en milieu liquide. Les substances sapides contenues dans la nourriture ingérée doivent d'abord être dissoutes par la salive avant d'atteindre et d'interagir avec les cellules gustatives. Les substances sapides interagissent avec deux types de molécules : des récepteurs gustatifs et des canaux ioniques.

Au niveau des cellules gustatives il y a des charges ioniques qui correspondent aux arômes, de part et d'autre de la membrane des cellules gustatives, il y a une concentration en ions différente. Cette différence de concentration en ions impose une différence de potentiel : la charge interne résultante est négative, tandis que la charge externe est positive.

Les substances sapides font augmenter la concentration en ions positifs à l'intérieur de la cellule gustative, ce qui fait diminuer le potentiel. Cette dépolarisation provoque la libération de neurotransmetteurs, vers les neurones qui entourent la base des cellules gustatives. Ces neurones reconnaissent les neurotransmetteurs, ce qui crée des signaux électriques, propagées vers le cerveau.

Il est important de noter que les mécanismes de transduction des saveurs amère, sucrée, salée et acide sont tous différents.

b- Transduction de la saveur amère

La substance amère vient se fixer sur un récepteur gustatif couplé à une protéine G, activant une phospholipase C, cela entraîne la formation de diacylglycérol et d'inositol triphosphate (ou IP3) (Figure 9). L'IP3 entraîne la libération de calcium du réticulum endoplasmique. Parallèlement ou alternativement, la substance amère active, soit le même récepteur, soit un autre récepteur couplé à la gustducine. Cela active une phosphodiésterase qui entraîne la transformation de l'ATP et du GTP en AMPc et GMPc. L'AMPc et le GMPc provoquent l'ouverture d'un canal calcium et l'entrée de calcium au niveau intracellulaire.

D'autre part, la substance amère, inhibe un canal potassium et donc empêche la sortie du potassium intracellulaire.

De ces trois mécanismes résultent une augmentation du calcium et du potassium intracellulaire, donc une augmentation de la charge positive, d'où une dépolarisation. Les cellules libèrent alors des neurotransmetteurs et le signal électrique est transmis via les fibres nerveuses.

Remarques : les récepteurs des substances amères sont de la famille T2Rs (Taste 2 Receptor). Ils sont exprimés sur toutes les papilles du goût, en particulier sur les papilles caliciformes et foliées.

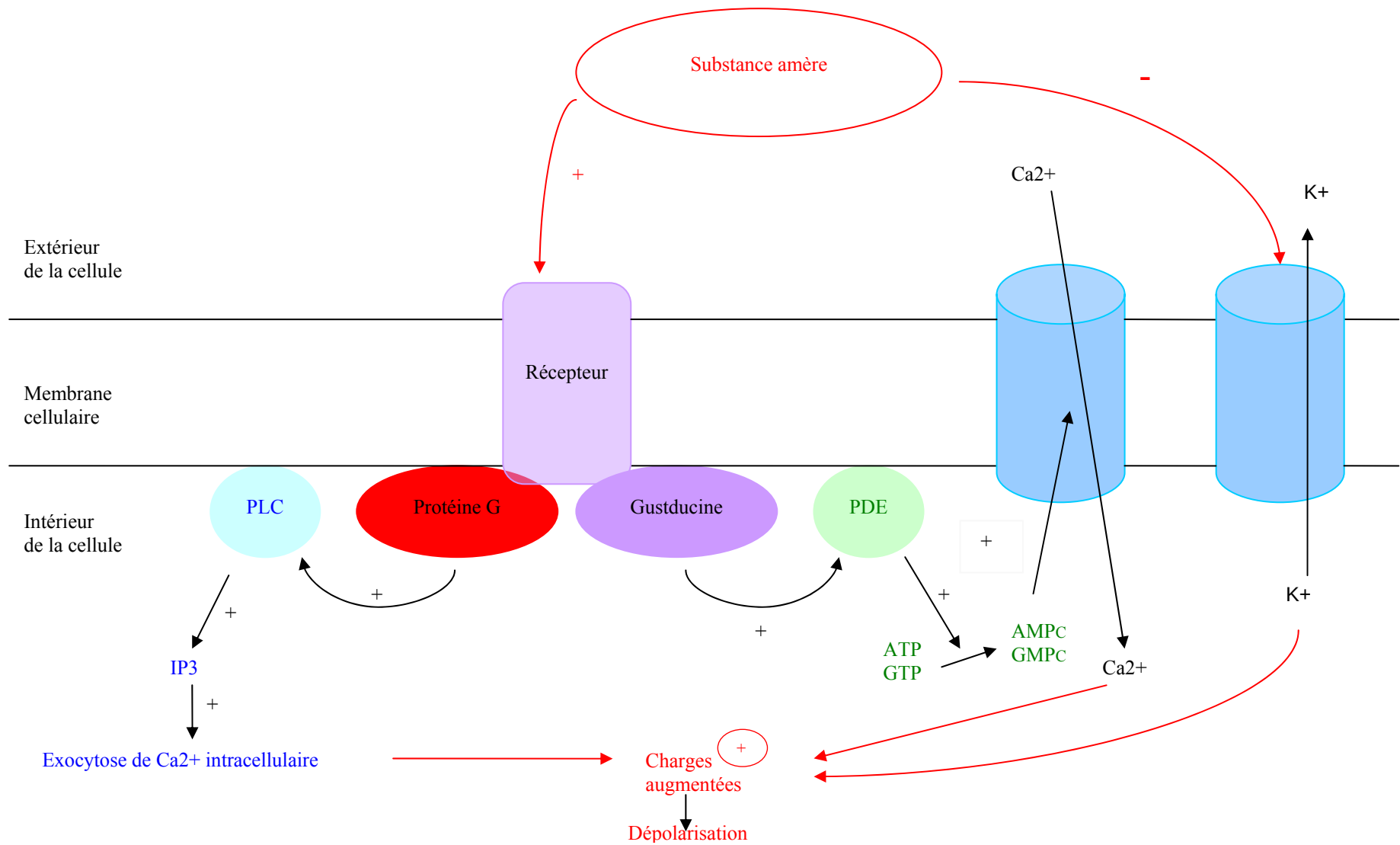


Figure 9 : Transduction de la saveur amère

c- Transduction de la saveur sucrée (Figure 10)

Il y a deux voies de transduction du message sucré. La substance sucrée va activer un récepteur couplé à une protéine G, celle-ci active une phospholipase C qui dégrade le phosphatidyl inositol biphosphate en deux second messagers : le diacylglycérol et l'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 provoque la libération de calcium du réticulum endoplasmique.

La substance sucrée peut aussi activer un autre récepteur couplé à une protéine G qui va activer une adényl-cyclase (AC). L'AC transforme l'ATP en AMPc qui active une protéine kinase A. Cette protéine kinase A inhibe le canal potassium par phosphorylation.

De ces deux mécanismes résultent une augmentation de la charge positive au niveau intracellulaire, d'où une dépolarisation. Les cellules libèrent alors des neurotransmetteurs et le signal électrique est transmis via les fibres nerveuses qui sont les fibres sensibles afférentes.

Remarques : Les récepteurs des substances sucrées sont de la famille T1R. Les récepteurs T1R1 sont exprimés sur les papilles fongiformes ; les T1R2 sur les papilles caliciformes et foliées et les T1R3 sur 30% des papilles du goût.

d- Transduction de la saveur salée (Figure11)

La transduction du goût salé se fait par un influx direct de cations au niveau des récepteurs du goût (canal sodium ou ENaC). La saveur salée, c'est à dire les ions sodium, passe à travers le canal sodium vers le milieu intracellulaire, cela provoque une dépolarisation par augmentation des charges positives au niveau intracellulaire.

Cette dépolarisation provoque un potentiel d'action qui permet l'entrée d'ions calcium au niveau intracellulaire via les canaux calcium. Il y a donc augmentation des charges positives au niveau de la cellule, donc libération de neurotransmetteurs et transmission du signal électrique.

e- Transduction de la saveur acide (Figure 12)

La transduction du goût acide se fait par un influx direct de cations au niveau des récepteurs du goût. Ces récepteurs sont de trois types :

- un canal hydrogène
- un canal sodium
- un canal potassium

La saveur acide, c'est à dire les ions hydrogènes bloquent les canaux potassiques. Il y a donc une diminution de la sortie d'ions potassium du milieu intracellulaire.

D'autre part, les ions H^+ activent le système de transport d'hydrogène au niveau intracellulaire, il y a donc augmentation d'ions H^+ au niveau intracellulaire.

La saveur acide active également le canal sodium et augmente la charge en sodium au niveau intracellulaire.

De ces trois mécanismes résulte une augmentation de la charge positive au niveau intracellulaire d'où une dépolarisation. Cette dépolarisation provoque un potentiel d'action qui permet l'entrée d'ions calcium au niveau intracellulaire via les canaux calcium. Il y a donc augmentation des charges positives au niveau de la cellule, dépolarisation donc libération de neurotransmetteurs.

f- Transduction de la saveur umami[11]

Plusieurs types de récepteurs seraient impliqués dans cette transduction :

- Des récepteurs de type NMDA couplé à un canal ionique
- Des récepteurs de type gustducine couplé à une protéine G

La transduction du signal provoque une augmentation de la concentration en ions calcium intracellulaire. Il y a soit, activation des canaux calcium et donc passage d'ions Ca^{2+} au niveau intracellulaire soit, libération d'ions Ca^{2+} du réticulum endoplasmique.

Cette augmentation de charge positive au niveau intracellulaire provoque une dépolarisation puis libération de neuromédiateurs et enfin le signal est transmis par une fibre nerveuse.

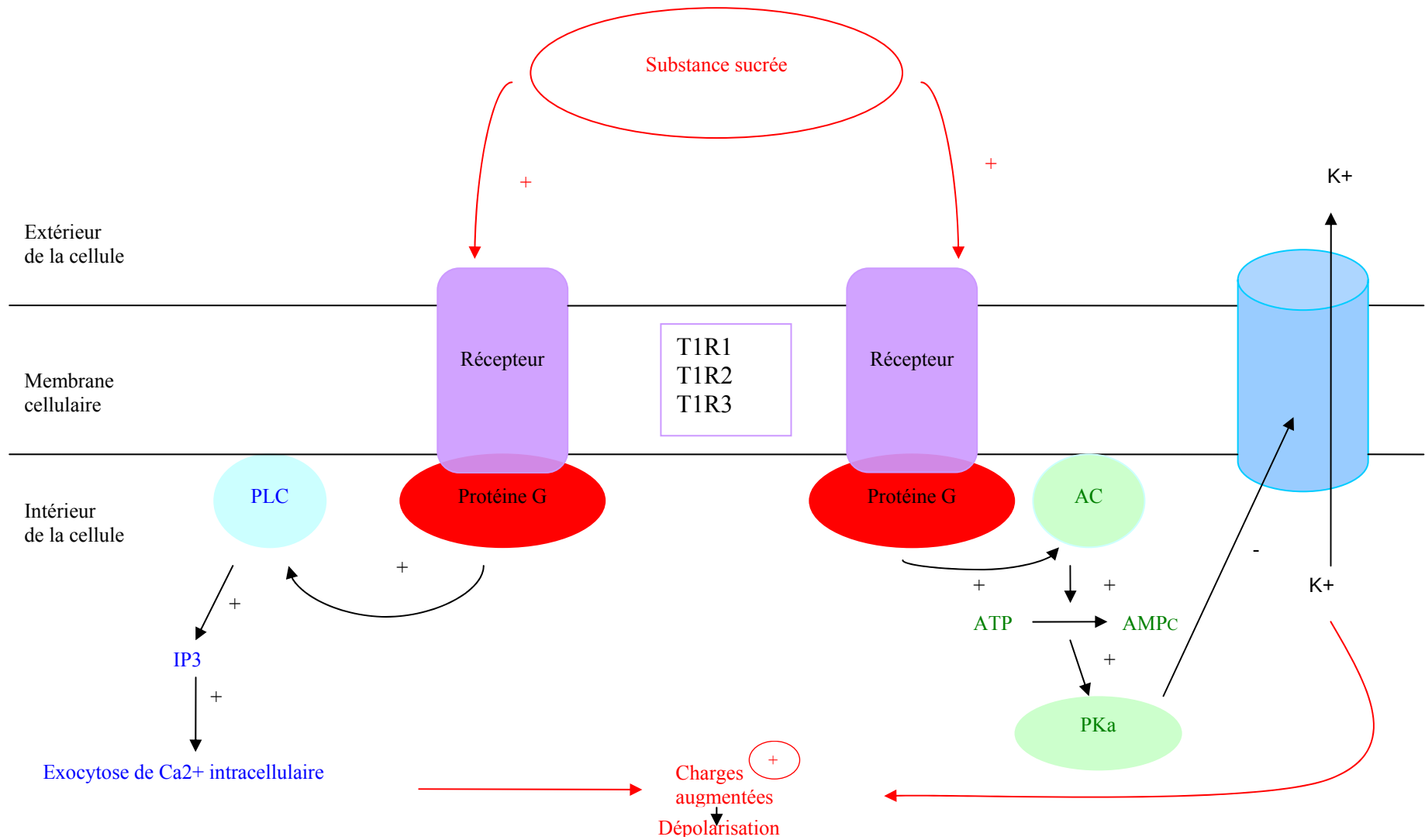


Figure 10 : Transduction de la saveur sucrée

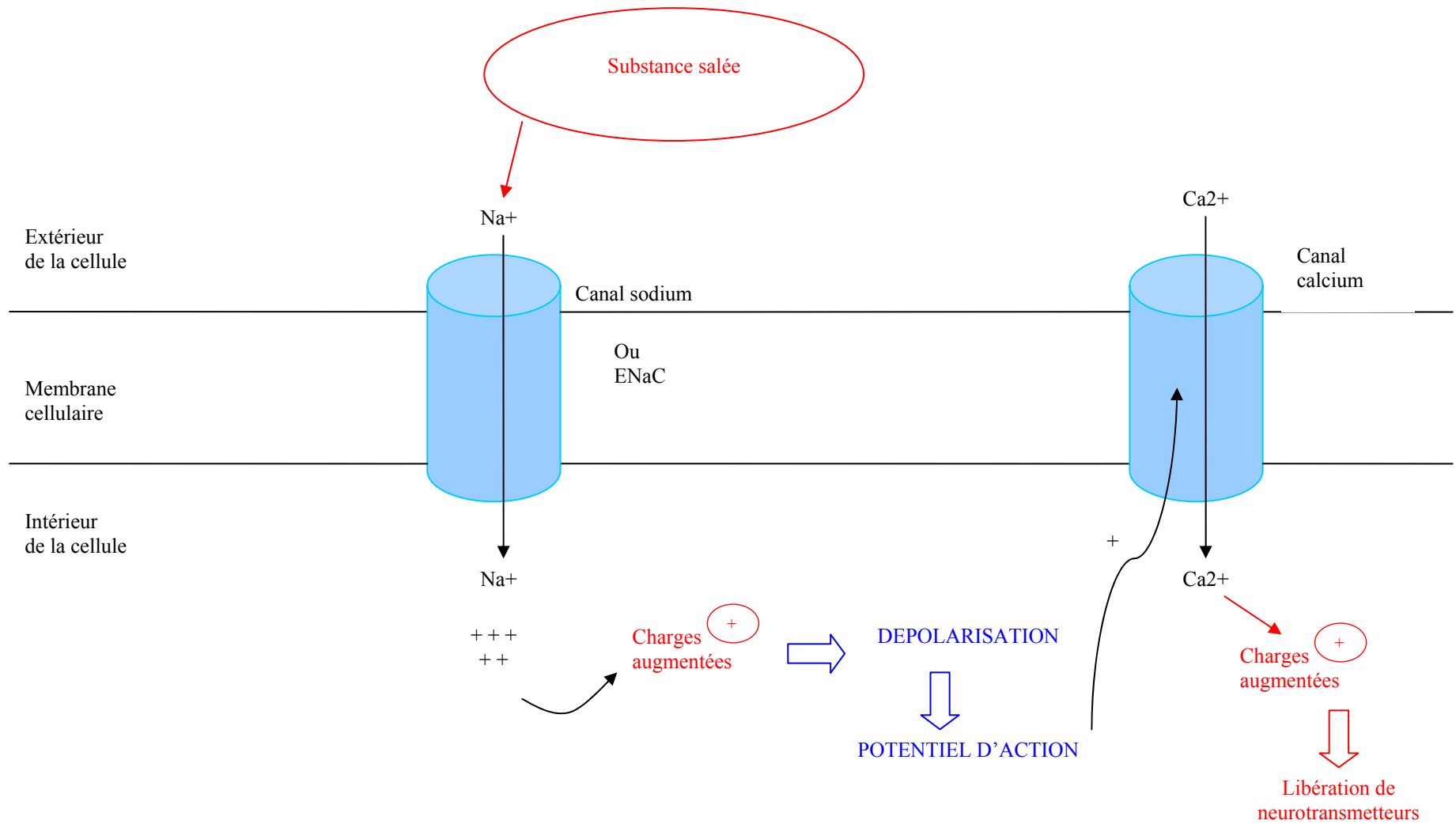


Figure 11 : Transduction de la saveur salée

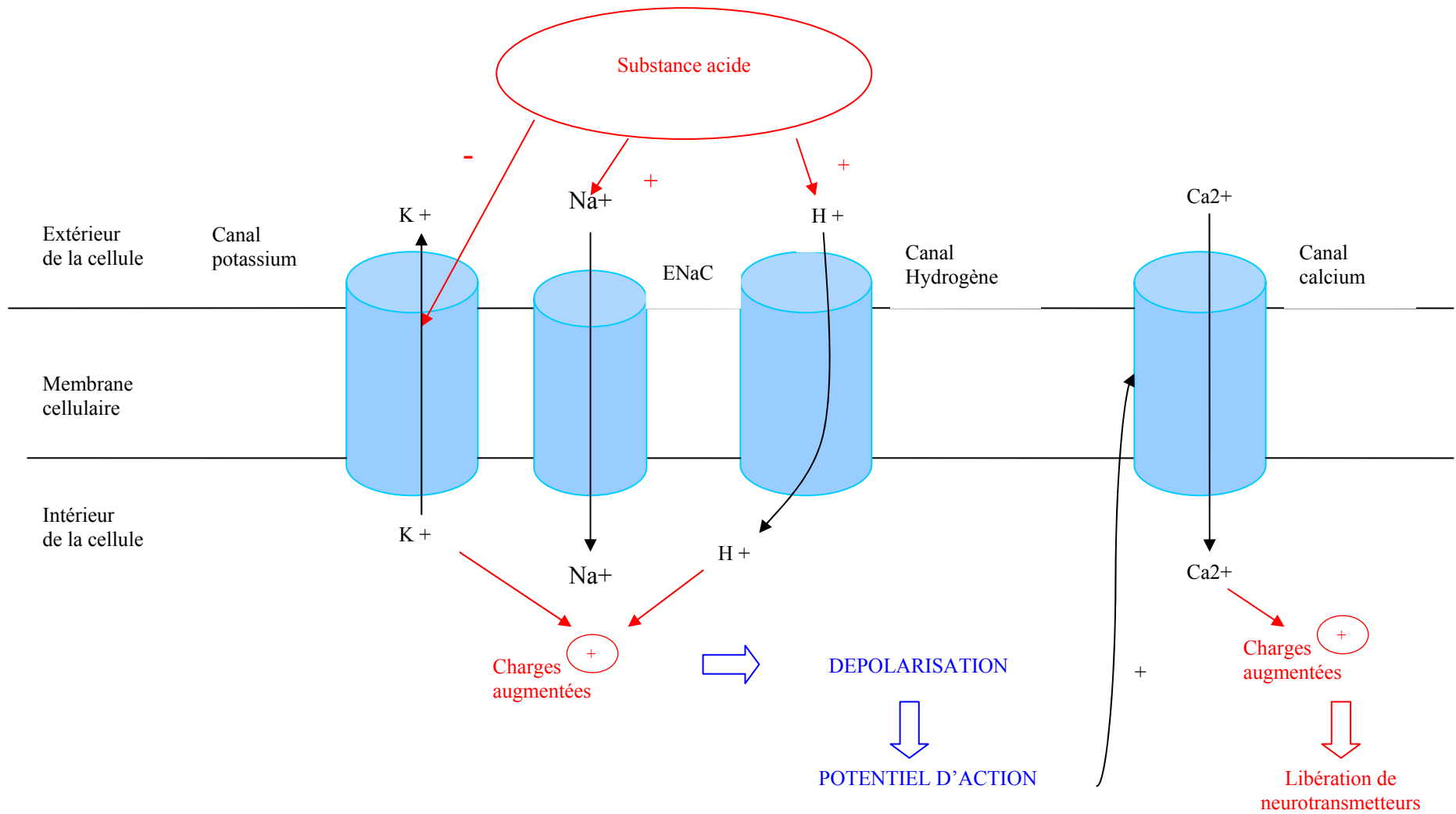


Figure 12 : Transduction de la saveur acide

4-Les voies gustatives [6,12]

Les bourgeons gustatifs reçoivent des fibres afférentes de plusieurs nerfs crâniens.

- le nerf facial (VII) qui innerve les 2/3 antérieurs de la langue
- le nerf glosso-pharyngien (IX) qui innerve le 1/3 postérieur de la langue
- le nerf pneumogastrique (X) qui innerve la gorge et l'épiglotte

L'influx gustatif qui provient des cellules gustatives des bourgeons du goût est transmis via ces nerfs au bulbe rachidien, puis au thalamus. L'information est ensuite transmise vers l'aire gustative primaire du cortex cérébral, située dans le lobe pariétal.

Indépendamment de l'innervation des bourgeons du goût, la langue possède une innervation propre aux sensations tactiles qui empruntent les fibres du nerf trijumeau (V).

5-Seuil d'excitation et adaptation des cellules gustatives [6,8]

Le seuil d'excitation des cellules gustatives varie selon les saveurs fondamentales, chaque saveur fondamentale est testée à l'aide d'une substance de référence :

-le seuil d'excitation pour l'amer est le plus bas de tous, il se mesure à l'aide de la quinine.

On suppose que cette sensibilité a une fonction de protection étant donné que de nombreuses substances toxiques ont un goût amer.

-le seuil d'excitation pour l'acide est un peu plus élevé, il se mesure à l'aide de l'acide chlorhydrique.

-le seuil d'excitation du salé se mesure à l'aide du chlorure de sodium et celui du sucré à l'aide du sucrose. Ce sont les seuils d'excitation les plus élevés des 4 substances fondamentales.

L'adaptation au goût se fait rapidement, elle est totale après une stimulation continue de 1 minute à 5 minutes. Les récepteurs gustatifs s'adaptent rapidement durant les 2 ou 3 secondes suivant la stimulation, mais cette vitesse diminue par la suite. L'adaptation du goût se fait par l'adaptation des récepteurs gustatifs mais aussi par l'adaptation des récepteurs olfactifs. Ces deux mécanismes font intervenir une adaptation psychologique du système nerveux central.

III-Les différents troubles du goût [4, 11,14]

Les troubles du goût peuvent avoir des origines héréditaires et acquises. Les causes acquises sont locales (buccales), générales (endocriniennes, métaboliques, neurologiques ou médicamenteuses). On distingue les dysgueusies (ou troubles du goût) d'ordre qualitative de celles d'ordre quantitative (Figure 13).

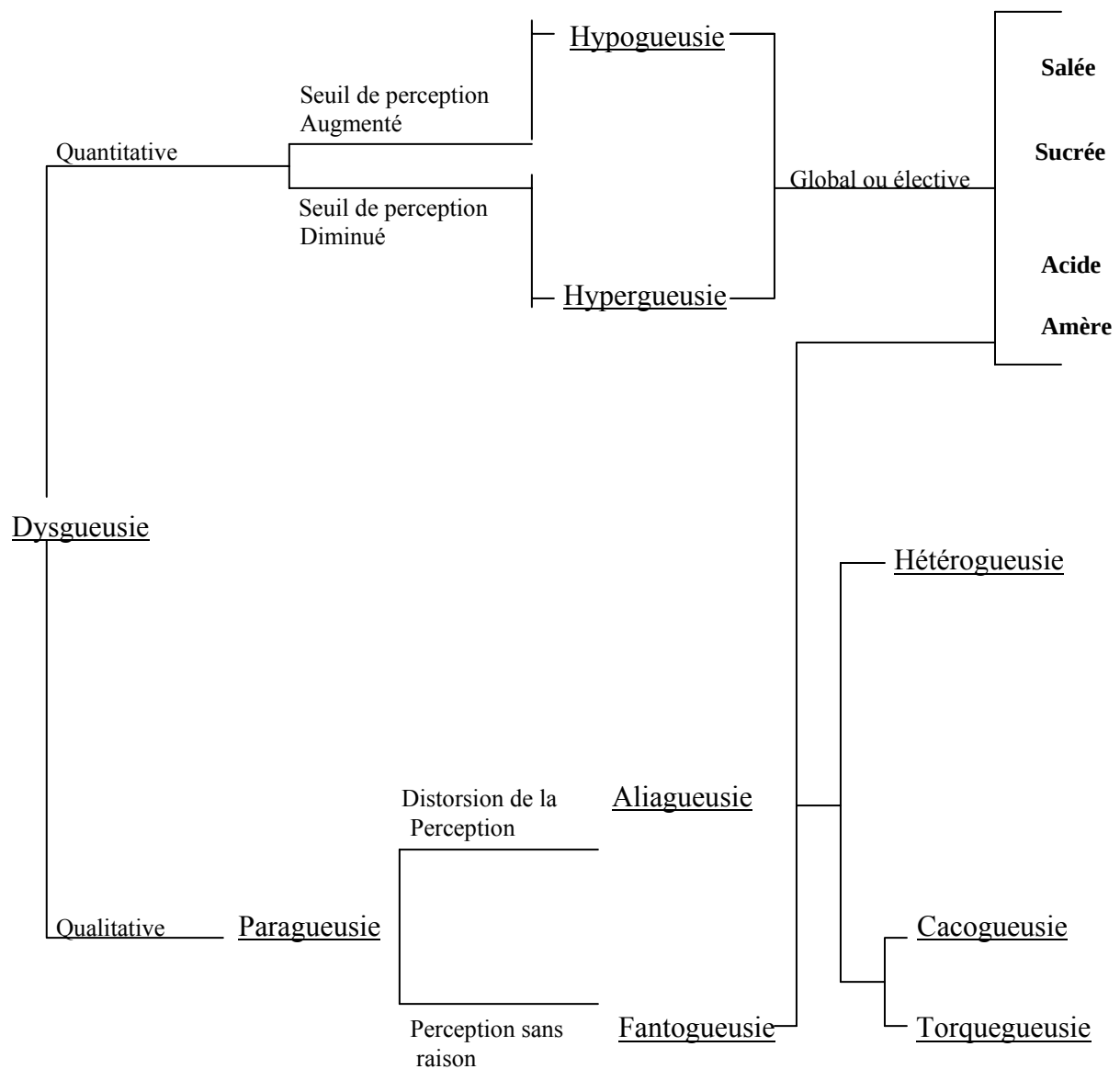


Figure 13 : Les différents types de troubles du goût (d'après [11])

Afin de mieux comprendre le schéma précédent (Figure13), voici les définitions des différents troubles du goût :

-Dysgueusie : distorsion de la fonction gustative.

-Ageusie : perte totale du goût ou inaptitude à détecter ou reconnaître toute sensation gustative.

-Hypogueusie : augmentation du seuil de reconnaissance de certaines saveurs d'où diminution de la faculté à reconnaître et à détecter les goûts. Il y a trois types d'hypogueusies :

Type1 : perte de la reconnaissance du goût, mais préservation de la détection

Type 2 : diminution de la reconnaissance et de la détection.

Type 3 : difficulté à mesurer l'intensité du goût.

-Hypergueusie : diminution du seuil de reconnaissance de certaines saveurs.

-Paragueusie : anomalie ou perversion du sens du goût.

-Aliagueusie : Trouble du goût au moment des repas.

-Fantoguesie : Trouble du goût à n'importe quel moment de la journée.

-Hétéroguesie : perception d'une modalité gustative à la place d'une autre.

-Cacoguesie : perception désagréable d'une substance considérée comme agréable ou présence d'un goût désagréable en l'absence de stimulus.

-Torqueguesie : perception anormale d'un goût métallique.

Il faut noter également que les troubles du goût ne sont pas toujours pathologiques. En effet, on observe une chute de l'acuité gustative et olfactive avec l'âge, ce qui s'explique par une perte tissulaire et sensorielle qui accompagne le processus de vieillissement.

IV-Les autres organes sensoriels et le goût[10,19]

La vue est le sens qui entre le premier en action dans le mécanisme du goût. En effet, elle nous délivre des messages sur l'état, la forme, la couleur et l'aspect des aliments. Elle suscite le désir.

Les stimulations s'appliquant au **toucher** sont d'ordre mécanique et thermique. Au niveau de la stimulation mécanique, la main renseigne sur la consistance des aliments, elle confirme les informations données par la vue. La bouche affine la perception, elle relève le filandreux, le fondant, le moelleux, le croustillant, le gluant... Les stimulations thermiques permettent de ressentir les aliments différemment en fonction de la température.

Avant même de goûter, les **odeurs** qui émanent d'un plat éveillent l'appétit. En effet, les particules odorantes des aliments sont transmises par l'arrière gorge jusqu'aux fosses nasales, où se trouve la muqueuse olfactive. Les fosses nasales communiquent d'un côté avec l'extérieur, de l'autre avec l'intérieur, avec la partie supérieure du pharynx par deux orifices appelés choanes (entonnoir). Chaque constituant odorant de l'aliment émet une « tension de vapeurs »; toutes rassemblées, elles constituent l'arôme de cet aliment. Cette ambiance gazeuse est entraînée vers la fosse nasale selon deux mécanismes: par voie externe avec le courant normal de l'inspiration pulmonaire; par voie rétronasale, lorsque l'ambiance se trouve dans la bouche. Cette ambiance peut être très différente de celle perçue par voie directe, en effet, de nombreux changements sont intervenus: la température de l'aliment, la surface d'échange qui a pu être modifiée par une mastication, des modifications dues à des dissolutions dans la salive ou à des actions enzymatiques (amylases salivaires)...

V- Exploration du goût [4, 11,14]

Pour pouvoir déterminer un trouble du goût, il faut étudier les trois paramètres du stimulus gustatif.

Tout d'abord, il faut évaluer sa **qualité** qui est déterminée par les quatre saveurs fondamentales ; mais cette classification ne permet pas de classer tous les goûts, comme par exemple celui du réglisse. Il n'y a pas de véritable frontière entre chaque saveur et il est facile de passer de l'une à l'autre.

Ensuite, il faut déterminer son **intensité** qui va dépendre de la concentration du stimulus chimique.

Enfin, l'évaluation de sa **note hédonique**, c'est à dire si le goût est plaisant ou non.

1-Evaluation qualitative du goût ou étude de la parageusie:

L'étude de la parageusie qui est un trouble qualitatif du goût se fait facilement à l'aide d'un questionnaire. Il faut tout d'abord bien distinguer le trouble réel du goût d'un trouble de l'odorat. Il faut ensuite demander au patient s'il perçoit une distorsion du goût pour une substance ou s'il a des perceptions gustatives en dehors de tout stimulus.

Afin d'évaluer les troubles qualitatifs du goût et ainsi de diagnostiquer les parageusies, il est possible de séparer les aliments en 6 catégories [11] :

- les pains et céréales
- les fruits
- les légumes
- les viandes
- les laitages
- les aliments divers

Chaque catégorie d'aliments fait référence à une famille de récepteurs du goût, cela permet ainsi de cibler l'importance du trouble, en fonction du nombre de catégories d'aliments touchés. Il est ensuite possible de définir 4 types de parageusies en fonction de leur sévérité croissante :

-type I, quand il y a une paragueusie pour un seul aliment

-type II, lorsqu'il y a une paragueusie pour deux aliments ou plus, mais pas pour tous les aliments d'une même catégorie.

-type III, lorsqu'il y a une paragueusie pour tous les aliments d'une ou de plusieurs catégories.

-type IV, quand il y a une paragueusie pour tous les aliments.

Il existe une corrélation étroite entre le niveau de paragueusie et une perte d'appétit et de poids. En effet, plus le niveau de paragueusie est élevé, plus les patients perdent l'envie de manger. Il y a donc une diminution d'apport calorique et donc une perte de poids.

2-Evaluation quantitative du goût [11]

a-La gustométrie chimique :

C'est une méthode semi-quantitative d'étude des hypo ou hypergueusies. On détermine l'hypo ou l'hypergueusie pour les quatre saveurs fondamentales, pour cela on utilise le saccharose pour le sucré, le chlorure de sodium pour le salé, l'acide citrique pour l'acide et la quinine pour l'amer.

Chaque référence de substance du goût est dissoute dans de l'eau suivant 4 concentrations différentes (on obtient donc 16 solutions différentes).

La méthode consiste à rincer la bouche du patient avec un volume fixe d'une des 16 solutions contenant une des substances du goût à différentes concentrations. On effectue ensuite la même chose avec chaque solution pour déterminer le seuil de perception de chaque saveur par le patient.

Si l'on veut étudier une zone bien précise de la cavité buccale, on fait tomber une goutte de liquide sur la zone ou bien on utilise un buvard pour éviter la diffusion du liquide hors de la zone à tester (on peut tester les 4 saveurs fondamentales à des concentrations différentes).

Cette méthode est difficile à mettre en œuvre surtout si l'on veut étudier différentes zones de la langue séparément.

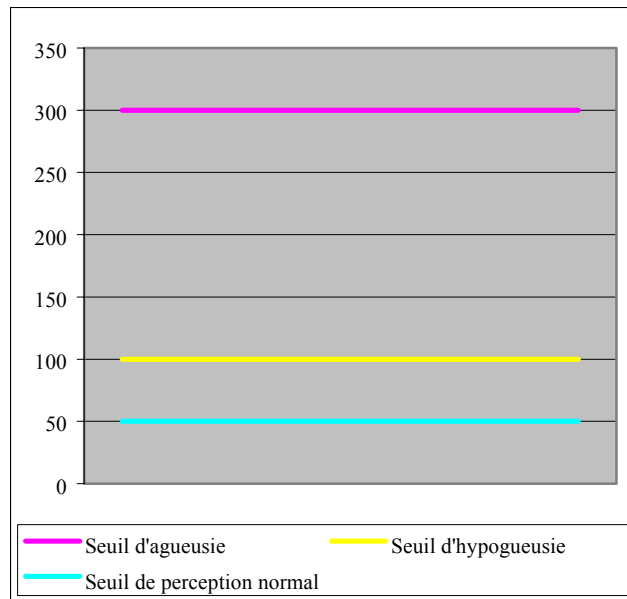
b- L'électrogustométrie :

L'électrogustométrie est une méthode simple, rapide et quantitative d'exploration du goût sur une zone localisée de la langue. Le but est de déterminer le seuil de perception d'un stimulus électrique constitué par un courant continu appliqué par une électrode sur la langue. Le seuil de perception est exprimé en microampères ou en unités électrogustométriques.

Les valeurs normales varient de 5 à 50 μA , le seuil d'hypoguesie est situé entre 50 et 100 μA et le seuil de l'agueusie est de 300 à 500 μA (Figure 14).

L'électrogustométrie permet de choisir avec précision la zone d'application du stimulus mais on ne peut pas faire d'étude séparée des différentes modalités gustatives. En effet, il est impossible de séparer la détection des saveurs sucrée, salée, amère et acide. Cette méthode est la méthode de choix pour l'étude des troubles du goût, de plus, elle a une très bonne corrélation avec la gustométrie chimique puisque ces deux méthodes se complètent.

(μA)



(Temps)

Figure 14 :Les différents seuil de l'électrogustométrie

L'ensemble de ces méthodes d'exploitation permet de mieux cibler le profil de chaque patient et ainsi de pouvoir proposer des traitements adaptés (voir la troisième partie).

Deuxième partie :

**Mécanismes des
troubles du goût
d'origine iatrogène et
classes de
médicaments associés.**

En général, l'altération du goût est peu étudiée par les cliniciens. Malgré cela, les troubles du goût d'origine iatrogène sont fréquents et ont un impact qui varie selon l'intensité, la sévérité et la durée du traitement. Même si ces troubles peuvent être supportables, à long terme ils affectent la qualité de vie du patient.

Les principaux mécanismes mis en cause sont des processus qui agissent soit sur l'environnement des cellules gustatives (sur la salive), soit directement ou indirectement sur la formation et l'activité des récepteurs gustatifs (carence en oligoéléments et vitamines, inhibition de la synthèse d'ADN, chélation du zinc...) ou qui empêchent la transmission de l'influx nerveux dans de bonnes conditions (inhibition du système dit « ON-OFF », inhibition du cytochrome P-450, inhibition des canaux ioniques, action néfaste sur les seconds messagers). Nous allons donc étudier chacun de ces mécanismes plus en détails.

I-Troubles du goût par action sur la salive

Lorsqu'il y a une modification qualitative ou quantitative de la salive cela provoque une modification de l'environnement des bourgeons gustatifs. Quand il y a une diminution de la salive, les substances du goût sont moins solubilisées, donc les récepteurs gustatifs sont moins stimulés. Il en résulte ainsi une modification du goût.

1- Effet anticholinergique :

Un certain nombre de médicaments ont une action antagoniste sur le système parasympathique. Cette action se traduit par un effet anticholinergique qui provoque une vasoconstriction des capillaires. Il y a également une action directe de l'acétylcholine sur la sécrétion salivaire. Il en résulte une diminution de la sécrétion de salive, donc une diminution de la solubilisation des substances sapides et donc une altération de la transduction du signal gustatif.

2-Médicaments diminuant la salive [14]

D'après des données extraites du CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament) 53 classes de médicaments sont susceptibles de provoquer une sécheresse buccale. En voici une liste non exhaustive :

-L'atropine

-Tiémonium ou Viscéralgine® (**spasmolytique**)

-Les anti-asthmatiques anticholinergiques :bromure d'oxytropium (Tergisat®)
ou bromure d'ipratropium (Atrovent®)

-Certains antidiarrhéiques : diphényloxyate (Diarsed®).

Ce produit est l'association d'un antidiarrhéique et d'atropine, pour éviter l'usage abusif. C'est l'atropine qui provoque une diminution de salive.

-Les antiparkinsoniens anticholinergiques, aggravent l'hyposialie par leur effet anticholinergique : trihexyphénidyle (Artane®), tropatépine (Lepticur®), bipéridène (Akineton retard®) .

-Les antidépresseurs présentent tous plus ou moins un effet anticholinergique. Les tricycliques, tels l'imipramine (Tofranil®), la clomipramine (Anafranil®) ou l'amitriptyline (Laroxyl®), présentent cet effet de façon importante et quelle que soit la posologie. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) telles la fluoxétine (Prozac®), la paroxétine (Deroxat®), la sertraline (Zoloft®) présentent cet effet secondaire de façon moins fréquente et dose-dépendante.

L'incidence est de 10% avec les IRS contre 60% avec les tricycliques. L'augmentation de l'apparition de l'asialie est corrélée à l'augmentation de posologie de ces molécules.

-Les neuroleptiques : l'asialie est rapportée quasi systématiquement et quelle que soit la famille

- Phénothiazine : chlorpromazine (Largactil®), alimémazine (Théralène®), lévomépromazine (Nozinan®)
- Butyrophénones : halopéridol (Haldol®)
- Neuroleptiques atypiques : clozapine (Leponex®)

-Certains antihistaminiques : hydroxyzine (Atarax®), cétirizine (Virlix®, Zyrtec®), bromphéniramine (Dimegan®), prométazine (Phénergan®).

-Certains anti-arythmiques : disopyramide (Rythmodan®)

-Certains diurétiques : bumétanide (Burinex®)

-Certains antiviraux : didanosine (Videx®)

-Certains hypnotiques : flunitrazépam (Rohypnol®)

-Certains anti-émétisants : granisétron (Kytril®), ondansétron (Zophren®)

-Certains antituberculeux : isoniazide (Rimifon®)

-Certains anti-ulcéreux : nizatidine (Nizaxid®)

-Certains anti-ischémiques : pentoxifylline (Torental®)

Le délai d'apparition d'un trouble du goût consécutif à la sécheresse buccale est variable en fonction des individus, ce délai reste cependant difficile à chiffrer, il dépend des posologies employées, de la durée des traitements et de chaque individu. La dysgueusie disparaît en général à l'arrêt du traitement, dès que la fonction salivaire est restaurée.

II-Troubles du goût provoqués par des irradiations [14,16,17]

Le traitement de patients ayant un cancer des voies aérodigestives avec des rayons X provoque des anomalies du goût et de l'odorat. Ces anomalies dépendent de la dose et de la localisation de l'irradiation. En fait, les radiations provoquent des lésions sur les récepteurs protéiques (en particulier les récepteurs du goût) et les glandes salivaires de la cavité buccale.

1-Principe du traitement par irradiation

La dose moyenne administrée chez un patient atteint d'un cancer des voies aérodigestives est de 50-70 Gy (Grey). Il y a administration de 180 cGy par semaine jusqu'à accumulation de la dose désirée. Les radiations sont composées de charges de particules qui perturbent la structure orbitale des électrons, des atomes des tissus.

2-Effets des radiations

Ces radiations provoquent une diminution de la synthèse des protéines, il en résulte une inhibition de la croissance et du développement des récepteurs gustatifs. Les effets qui apparaissent au niveau de la cavité orale sont en général une salive qui devient rare et très visqueuse, ainsi qu'une perte du pouvoir lubrifiant et du pouvoir solvant des substances sapides. Si l'irradiation se prolonge, cela peut engendrer une xérostomie (diminution ou perte de la salivation) sévère ou permanente par l'installation d'une fibrose de la glande salivaire et donc une perte définitive du goût.

3-Délai et dose d'apparition

En général, les troubles apparaissent avec une irradiation de 20 grey. Entre 20 et 40 grey, les troubles augmentent beaucoup. Au-delà de 60 grey, la perte du goût est quasi-totale. Il y a d'abord perturbation de la reconnaissance puis de la détection de l'amer et du salé, les perturbations de la détection de la saveur sucrée sont plus tardives.

Il y a des divergences entre la vitesse d'apparition des premiers troubles du goût et la détérioration des cellules du goût. En effet, la détérioration des cellules du goût apparaît 6-7 jours après l'irradiation, alors que la perte de goût est déjà ressentie 2-3 jours après l'exposition aux rayons.

La dose maximale tolérée avant apparition de xérostomie est de 4000-6500 cGy et de 5000-6500 cGy avant perte totale du goût.

III-Troubles du goût par carence [14, 17,20]

Une carence en zinc, en cuivre ou en vitamine A peut être à l'origine de troubles du goût. En effet, la diminution du taux normal dans l'organisme d'un de ces éléments peut perturber tout le mécanisme de transduction du goût.

1-Carence en zinc

Le zinc a un rôle important dans la fonction gustative. En effet, **il participe à la structure de nombreuses métallo-enzymes, sa présence dans la salive influence la saveur des aliments et enfin il est indispensable à la synthèse de la gustine qui est une zincoprotéine nécessaire au maintien de l'architecture des bourgeons du goût.**

Un certain nombre de médicaments peut faire baisser la zincémie et donc provoquer une dysgueusie.

a-Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion est une métallopeptidase qui fonctionne avec un atome de zinc. Cette enzyme permet la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II

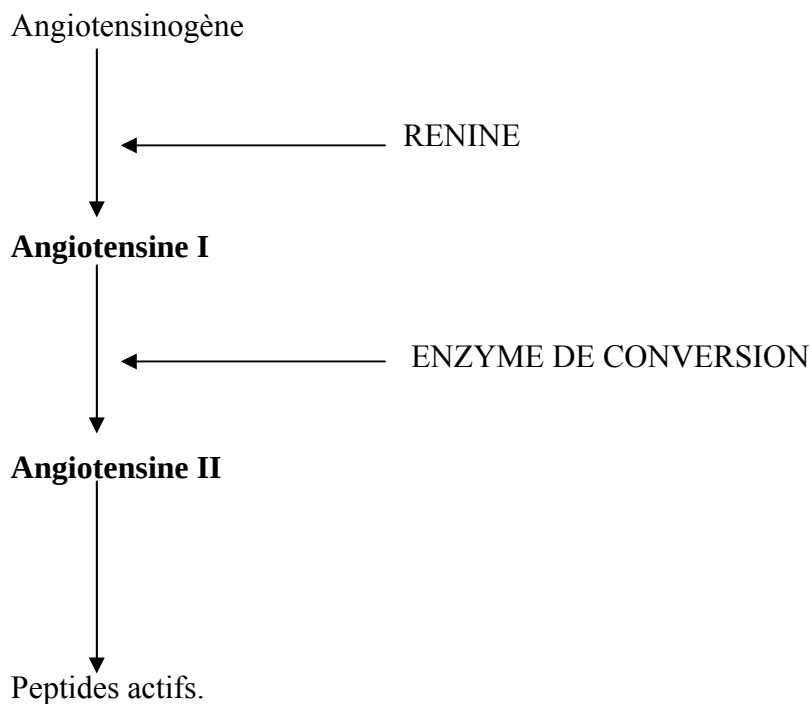


Figure 15 : Le rôle de l'enzyme de conversion

L'angiotensine II a un rôle vasopresseur. En effet, elle provoque une augmentation de la sécrétion d'aldostérone d'où une rétention d'eau et de sodium. Il y a donc augmentation de la pression artérielle.

Elle exerce également un rétrocontrôle sur la sécrétion de rénine.

L'enzyme de conversion se fixe sur l'angiotensine à différents niveaux. Le médicament Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) prend la place de l'angiotensine et se fixe sur l'enzyme de conversion provoquant une chélation du zinc.

Rappel : Les IEC ont une action vasodilatatrice puisqu'en inhibant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II, ils provoquent une diminution de la pression artérielle. Il y a diminution de la sécrétion d'aldostérone, augmentation de l'excrétion de sodium et augmentation du taux d'angiotensine I.

Donc, l'utilisation des IEC provoque une carence en zinc au niveau de l'organisme. Cette carence affecte les zincoprotéines comme la gustine, qui intervient dans la stimulation des récepteurs gustatifs.

Le captopril est l'IEC le plus décrit dans la littérature comme étant responsable de dysgueusie. La présence d'une fonction sulfhydryle dans la molécule facilite la liaison du captopril au zinc de l'enzyme de conversion.

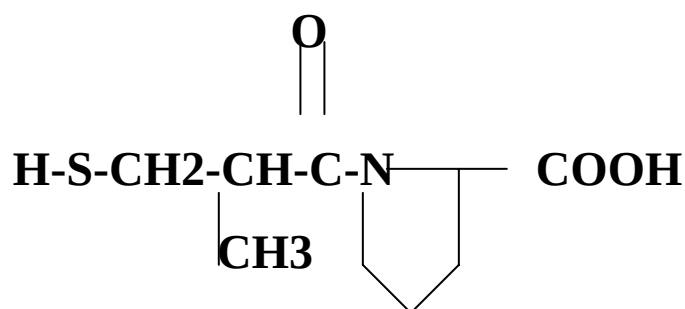


Figure 16: Formule chimique du captopril=Lopril®

L'hypozynguémie provoquée par le captopril® est également expliquée par une augmentation de l'excrétion urinaire en zinc (ces données sont difficiles à chiffrer).

D'autres IEC sont également responsables de troubles du goût (Tableau I).

Tableau I : IEC faisant baisser la zincémie (d'après [14])

Molécules	Troubles du goût	Incidence %	Dosage mg/j	Délai d'apparition	Retour à la normale	Mécanismes d'action
Captopril	Goût sucré, salé, hypoguesie	3 à 6	150-450	3-5 semaines	10 jours à 2 semaines à persistant	Chélation du zinc, Inhibition gustine
Enalapril	Trouble du goût, hypoguesie	1 à 5	2.5-5	3-8 semaines	1-3 semaines	Chélation du zinc, Inhibition gustine
Fosinopril	Trouble du goût, hypoguesie	1 à 5	10-80	3-5 semaines	1-3 semaines	Chélation du zinc, Inhibition gustine
Lisinopril	Trouble du goût, hypoguesie	1 à 5	10-40	2-4 semaines	1-2 semaines	Chélation du zinc, Inhibition gustine

Le tableau I reprend les principaux IEC responsables de troubles du goût. Les 4 molécules les plus couramment décrites sont le captopril, l'énalapril, le fosinopril et le lisinopril. Selon les auteurs, l'incidence de ces troubles pourrait varier de 1 à 20% (incidence maximale pour le captopril)[39]. Les dosages auxquels apparaissent ces troubles sont à peu près des doses usuelles. Ces troubles apparaissent 3 à 5 semaines après l'initiation du traitement et sont tous réversibles à l'exception du captopril. Le mécanisme mis en jeu est une chélation du zinc et une inhibition de la gustine. Il faut également préciser qu'il y a plus de recul sur le captopril que sur les autres molécules car il est commercialisé depuis plus longtemps, les données de pharmacovigilance sont donc plus nombreuses.

b-Les antithyroïdiens de synthèse[14,17,20]

Les antithyroïdiens de synthèse freinent la synthèse des hormones thyroïdiennes en bloquant l'incorporation de l'iode sur la thyroglobuline. Le propylthiouracile inhibe également la conversion périphérique de T4 en T3.

Le carbimazole (Néomercazole®), le benzylthiouracil (Basdène®) et le propylthiouracil (PTU), contiennent un groupement sulfhydryle S-H fortement électronégatif qui attire les métaux chargés positivement comme le zinc qui est alors chélaté. Il y a donc apparition d'une carence en zinc.

Ils provoquent essentiellement des hypoguesies qui apparaissent après 4 mois de traitement et persistent 6 semaines après l'arrêt du traitement. Ces dysguesies restent tout de même rarissimes.

c-Les agents anti-infectieux[14,17,20]

L'ethambutol (Dexambutol®, Myambutol®) et la lincomycine (Lincocine®) provoquent des hypoguesies et un goût métallique par déplétion du zinc et inhibition de la gustine (aucun mécanisme plus précis n'a été décrit). Les troubles apparaissent entre 1 et 14 jours après le début du traitement et disparaissent 5 à 21 jours après l'arrêt.

d-Les anti-ulcéreux[14,17,20]

Le misoprostol (Cytotec®) est un analogue synthétique de la prostaglandine E1. Il possède un effet antisécrétoire et protecteur de la muqueuse gastro-duodénale. Par chélation du zinc et inhibition de la gustine, il provoque des dysgueusies qui sont assez rare (moins de 1% d'incidence). Les troubles apparaissent pour une dose de 100 à 800 mcg en 1 à 3 semaines et disparaissent en 1 à 14 jours après l'arrêt du traitement.

Les hydroxydes d'aluminium et de magnésium en traitement au long court (plus de 30 jours) peuvent entraîner une diminution de l'absorption du zinc dans le tube digestif par chélation et donc provoquer des troubles du goût par carence en zinc.

e-Les analgésiques et anti-inflammatoires[14,17,20,39]

Beaucoup d'anti-inflammatoires sont associés à des troubles du goût. Ils agissent par inhibition de la cyclo-oxygénase (prostaglandine-synthétase). Ils provoqueraient des troubles du goût vraisemblablement par interférence avec le métabolisme du zinc. Ils provoquent une déplétion en zinc et donc une inhibition de la gustine. Le mécanisme n'est pas plus approfondit car l'incidence des troubles est de moins de 1%. Les dysgueusies sont également dues aux effets néfastes des anti-inflammatoires sur la muqueuse digestive, ils diminuent la sécrétion de mucus digestif et provoquent une xérostomie qui altère la fonction des récepteurs du goût. Voici un tableau récapitulatif des différents anti-inflammatoires et antalgiques.

**Tableau II:Analgésiques et anti-inflammatoires faisant baisser la zincémie
(d'après [14])**

Molécules	Trouble du goût	Incidence (%)	Dosage (mg/j)	Délai d'apparition	Retour à la normale	Mécanisme d'action
Paracétamol	Hypoguesie	≤1	1000-5000	4-8 semaines	2j-3mois	Déplétion Zinc-gustine
Piroxicam	Hypoguesie	≤1	20	1-2 semaines	1-14 jours	Déplétion Zinc-gustine
Diclofénac	Trouble du goût	≤1	100-200	2-6 semaines	1-14 jours	Déplétion zinc - gustine
Etodolac	Dysguesie	≤1	400-1200	2-10 jours	1-14 jours	Déplétion zinc - gustine
Flurbiprofene	Trouble du goût	≤1	200-3000	1-2 semaines	1-14 jours	Déplétion zinc - gustine
Ibuprofène	Hypoguesie	≤1	400-1600	1-14 jours	2-21 jours	Déplétion zinc, Inhibition gustine, xérostomie
Indométacine	Hypoguesie	≤1	25-200	4-8 semaines	2j-3 mois	Déplétion zinc - gustine
Kétoprofène	Hypoguesie	≤1	25-150	1-4 semaines	2-28 jours	Déplétion zinc, Inhibition gustine, xérostomie
Sulindac	Goût amer, métallique	≤1	200-400	4-8 semaines	-	Déplétion zinc - gustine

En général, les anti-inflammatoires et les antalgiques provoquent des troubles du goût avec une incidence inférieure à 1%. Dans la plupart des cas les troubles apparaissent aux doses usuelles en quelques semaines et disparaissent en moins de 14 jours après l'arrêt du traitement. Enfin, le mécanisme impliqué est toujours le même, il s'agit d'une déplétion en zinc avec inhibition de la gustine.

f-Antirhumatismaux[22]

La **D-Pénicillamine** ou Trolovol® est utilisée en traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde dans les formes sévères et évolutives résistantes aux autres traitements. Du fait de la présence d'un groupement sulfhydrile, il va chélater le zinc et donc provoquer une diminution de la concentration en zinc. Il va donc y avoir inactivation de la gustine qui est une zincprotéine d'où l'apparition de dysgueusie et d'hypogueusie.

Ces troubles du goût ont été rapportés chez 33% des patients traités par la D-pénicillamine. Les troubles apparaissent pour un dosage supérieur à 900 mg par jour au bout de 1 à 6 semaines. De plus, les troubles du goût sont parfois persistants même après arrêt du traitement.

Les **sels d'or** ou Allochrysine® ou Ridauran® sont utilisés dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Ils provoquent des goûts métalliques ou des goûts fantômes chez environ 12% des patients traités. Les sels d'or déplacent le zinc de son site de liaison sur la gustine, cette réaction chimique provoque une inhibition de l'activité de la gustine. Les effets apparaissent pour des doses de 10 à 100 mg par jour en 3-8 mois. Ces troubles du goût peuvent parfois persister après arrêt du traitement.

g-Les anti-cancéreux[14,17]

Le cisplatine et la doxorubicine sont responsables d'hypogueusie et de dysgueusie par chélation du zinc et inactivation de la gustine. Les troubles apparaissent en 1 à 2 jours et disparaissent 1 à 3 semaines après arrêt du traitement.

h- Autres médicaments faisant baisser la zincémie

D'autres médicaments qui font baisser la zincémie peuvent être responsables de troubles du goût. Le tableau III regroupe l'ensemble de ces médicaments.

Tableau III : Autres médicaments faisant baisser la zincémie (d'après [14])

Molécules	Trouble du goût	Incidence %	Dosage Mg/j	Délai d'apparition	Retour à la normale	Mécanisme d'action
Anticonvulsivant Diazépam	Hypoguesie	-	5 à 15	2-6 semaines	2-6 mois	Inhibition de la gustine
Anti-émétique Métoclopramide	Hypoguesie	-	10 à 60	1-7 jours	1-2 semaines	Chélation du zinc, inhibition de la gustine
Antiparkinsoniens Levodopa	Hypoguesie Goût fantôme	20-40	1000	2-8 semaines	1-6 semaines	Chélation du zinc
Désintoxication alcoolique Disulfiram	Goût métallique	0.1-1	500	1-2 semaines	Spontanément	Chélation du zinc, inhibition de la gustine
Immunosuppresseur Azathioprine	Goût fantôme	≤1	1-3 mg/kg	1-3 mois	-	Chélation du zinc, inhibition de la gustine

Outre le zinc, un certain nombre de substances peut influencer la perception du goût, c'est le cas du cuivre et de la vitamine A.

2-Carence en cuivre

Le rôle du cuivre n'est pas bien défini dans les troubles du goût, mais un certain nombre de médicaments comme la D-Pénicillamine, provoque des agueusies par carence en cuivre en plus de la carence en zinc. A chaque administration de Trolovol® les patients ressentent un goût métallique. En effet la D-Pénicillamine chélate le cuivre, il en résulte une carence en cuivre responsable de trouble du goût (il n'y a pas eu de recherche plus approfondit sur ce mécanisme).

Inversement, un tissu excessivement riche en cuivre peut induire des troubles du goût par remplacement du zinc au niveau de la gustine. Il en résulte une carence en zinc et donc une inhibition de la gustine qui est une zincoprotéine nécessaire au maintien de l'architecture des bourgeons du goût.

Les sels d'or et les anti-thyroïdiens de synthèse sont aussi impliqués dans les carences en cuivre.

3-Carence en vitamine A

En général, la carence en vitamine A provoque surtout des troubles olfactifs. Des dysgueusies ont tout de même été rencontrées avec la pravastatine (Vasten®, Elisor®) qui est un inhibiteur de la HMGCoA réductase, par diminution du taux de vitamine A (mécanisme non élucidé). Les troubles apparaissent au bout de 2 à 6 semaines de traitement et disparaissent 1 à 4 semaines après l'arrêt. Une dose usuelle de 10 à 20 mg par jour de pravastatine suffit à provoquer ces effets.

IV- Troubles du goût par lésion de l'épithélium gustatif [14,17, 20,26]

Le plus souvent la lésion de l'épithélium gustatif est liée à une perturbation du renouvellement cellulaire, elle se traduit par une irritation de la muqueuse gustative qui peut aller de la simple gêne à la mucite plus ou moins étendue. Différentes classes de médicaments peuvent provoquer ce type de lésion.

1-Les antibiotiques

a-Les pénicillines

Les pénicillines ont été associées à des dysgueusies de type hypogueusie. Les pénicillines comme l'amoxicilline, l'ampicilline, la pipéracilline, provoqueraient une inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs par inhibition de la synthèse d'ADN [14]. Les troubles apparaissent en 2 à 21 jours et disparaissent en 1 à 3 semaines après l'arrêt du traitement. L'incidence sur la population traitée par des pénicillines est inférieure à 5%.

b-Les céphalosporines

Beaucoup de céphalosporines de première génération provoquent non seulement des pertes de goût mais aussi différentes dysgueusies, principalement des phantoguesies. Ces molécules altèrent la synthèse des protéines par inhibition de la synthèse d'ADN donc perturbent le turn-over cellulaire [14], il n'y a donc plus régénération des récepteurs gustatifs. Les céphalosporines touchent non seulement les bourgeons du goût mais aussi les cellules olfactives ce qui engendrent des troubles du goût et de l'odorat chez 1 à 3% des patients traités. Voici un tableau récapitulatif des différentes céphalosporines incriminées.

Tableau IV :Céphalosporines altérant la synthèse des protéine et le renouvellement cellulaire(d'après [14])

Molécules	DCI	Incidence %	Dosage mg/j	Délai d'apparition	Retour à la normale
Céfadroxil	Oracéfal® Céfadroxil®	≤1	1000-2000	2-7 jours	2-3 semaines
Céfamandol	Kéfandol®	≤1	1000-2000	2-7 jours	
Cefpodoxime	Orelox®	≤1	1000	2-7 jours	
Ceftriaxone	Rocéphine®	-	300-1000	2-7 jours	
Céfalexine	Kéforal® Cefacet®	≤1	500-1000	2-3 semaines	

c-Tétracyclines[17]

Le mécanisme des tétracyclines dans l'inhibition de l'acuité gustative n'est pas très clair. Ces molécules interfèrent au niveau des récepteurs spécifiques des molécules du goût et de l'odorat. Il y a donc inhibition du stimulus sensoriel au niveau des récepteurs du goût. La molécule la plus souvent incriminée dans la survenue de trouble du goût, est la doxycycline. Elle provoque pour une dose de 100 mg/jour, des troubles en 5 à 7 jours et dans la plupart des cas ces troubles persistent après l'arrêt du traitement.

La minocycline provoque des troubles du goût de manière mécanique puisqu'elle provoque des glossites (*lésions inflammatoires de la langue, superficielles ou profondes, aiguës ou chroniques*).

d-Lincomycine et clarithromycine

La clarithromycine (Zeclar®, Naxy®) et la lincomycine (Lincocine®) provoquent des hypoguesies par diminution du renouvellement des récepteurs du goût par inhibition de la synthèse d'ADN. La lincomycine provoquerait également une déplétion en zinc [14], ce qui inhiberait l'activité de la gustine au niveau des récepteurs du goût. Deleau et Zawadzki [14] rapportent des troubles du goût pour une dose de 2 à 16 mg /jour. Les troubles apparaissent en 1 à 14 jours et disparaissent en 5 à 21 jours.

e-Autres

D'autres antibiotiques peuvent provoquer des troubles du goût, mais les mécanismes ne sont pas bien déterminés.

2-Les anticancéreux [14, 16,17]

Parmi les médicaments anticancéreux, les antimétabolites les plus souvent incriminés sont la bléomycine, le méthotrexate, l'actinomycine D, le carboplatine, la mithramycine, l'hydroxyurée, le 5-fluoro-uracile...

Les cellules sensorielles gustatives sont des cellules à renouvellement très rapide, elles sont donc une cible pour tous les anticancéreux qui altèrent le goût en raréfiant les bourgeons du goût donc en diminuant la surface susceptible de recevoir le stimulus gustatif.

Ces troubles du goût se manifestent de trois façons différentes :

- une modification de la perception des saveurs
- des saveurs fantômes
- une aversion alimentaire

a-Modification de la perception des saveurs

Lors d'une chimiothérapie par le 5-fluorouracile, on note, après 15 jours de traitement, une diminution des seuils de reconnaissance du sucré et de l'amer [27]. *Bruera et al* notent une augmentation de la saveur sucrée [28] alors que *Trant et al* ont noté aucune modification [29]. Cette modification de la perception des saveurs n'est donc pas bien définie.

Si des études plus systématiques devaient être faites, il serait souhaitable de tester les saveurs et les préférences de goût avant et après chaque chimiothérapie pour mieux apprécier ce qui peut être raisonnablement imputable au traitement.

Il a été montré que **la bléomycine** induit une perte de l'acuité gustative chez 10% des patients traités, une perte moyenne chez 4% et une perte sévère chez 2% des patients traités. La perte apparaît 2 à 5 semaines après l'initiation du traitement et revient à la normale 10 à 12 semaines après l'arrêt du traitement. Le mécanisme impliqué n'est pas très bien connu : la molécule se lie à l'ADN et provoque sa fragmentation ce qui engendre une inhibition du renouvellement des récepteurs gustatifs.

La vincristine qui est un poison du fuseau se fixe sur la tubuline et bloque les cellules en métaphase, elle arrête donc la mitose ce qui provoque, entre autres, une dégénération des cellules gustatives. Elle provoque également une inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines.

Le methotrexate est utilisé pour traiter certains cancers mais également le psoriasis. Le methotrexate est un analogue de l'acide folique qui agit comme faux substrat et inhibe compétitivement la dihydrofolate-réductase donc bloque la synthèse des bases puriques et pyrimidiques (substances azotés entrant dans la composition des nucléotides donc de l'ADN). Il en résulte des anomalies au niveau des récepteurs gustatifs d'où une hypoguesie.

b- Saveurs fantômes

Percevoir une saveur fantôme, c'est ressentir un goût à un moment donné, sans avoir mangé ou bu quelque chose.

Les patients traités pour un cancer du sein, un lymphome ou une maladie de Hodgkin perçoivent cette saveur fantôme une fois sur trois. En général, ils perçoivent une saveur plutôt amère. Fetting et al [30] ont pu étudier cette saveur amère chez des patients traitées aux doses normales par cyclophosphamide, 5-fluorouracile et méthotrexate : elle apparaît dans les 30 minutes après le début de la perfusion et dure environ 1 heure. La pathogénie de cette saveur fantôme est inconnue, elle ne semble pas liée au cancer ni à son extension ni à des vomissements. Il est par contre probable, que cette saveur résulte du passage des médicaments dans la cavité buccale, par la salive. En effet, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et salivaire des molécules anticancéreuses.

Un autre mécanisme [30] possible est celui de l'atteinte des bourgeons du goût. En effet, leur nombre diminue après une chimiothérapie et ceux qui restent sont en partie nécrotiques.

c-Aversions alimentaires acquises

Une aversion alimentaire acquise est définie comme étant l'acquisition du dégoût pour un aliment. Elle se rencontre vis-à-vis de certains aliments, lorsqu'il y a eu rencontre entre cet aliment et un symptôme chimio-induit, comme des nausées ou des vomissements. En effet, si un patient vomit après une chimiothérapie, il va imputer ces vomissements au dernier aliment ingéré et non au traitement.

Berstein a réalisé des études sur des enfants cancéreux traités par chimiothérapie émétisante (methotrexate, 5-fluorouracile...) [25]. Voici le protocole d'étude :

-14 enfants ingèrent 15 à 60 minutes avant une chimiothérapie émétisante, une crème glacée.

-15 enfants ingèrent 15 à 60 minutes avant une chimiothérapie non émétisante, une crème glacée.

-12 enfants représentent les témoins et n'ingèrent pas de crème glacée.

Lors de la cure de chimiothérapie suivante, la même crème glacée a été proposée :

- Dans le premier groupe 3 enfants sur 14 ont accepté d'en consommer de nouveau
- 11 sur 15 dans le deuxième groupe
- 8 sur 12 dans le troisième groupe

Cette aversion alimentaire est totalement indépendante des nausées et des vomissements induits par la chimiothérapie mais les enfants évitent cet aliment précis car ils l'associent à ces troubles digestifs. Il s'agit d'une aversion alimentaire acquise et spécifique à cette glace.

La même équipe a montré que des aversions alimentaires acquises peuvent aussi se développer chez l'adulte et vis-à-vis d'aliments usuels.

Il a été démontré que ces aversions alimentaires peuvent concerner toutes les catégories d'aliments, mais l'aversion est plus facilement acquise pour des aliments nouveaux que usuels.

L'existence de ces aversions alimentaires acquises a permis de mettre en évidence le rôle de leurre, de « bouc émissaire » de certains aliments, qui, consommés lors de la chimiothérapie, détournent ainsi vers eux l'aversion qui va survenir, empêchant qu'elle se développe à l'encontre de l'alimentation usuelle du patient. Ainsi certains aliments-leurre sont consommés avant la chimiothérapie pour prévenir de l'apparition d'aversion alimentaire. Nous développerons cet aspect dans la troisième partie de ce travail.

3- Différents médicaments provoquant des stomatites ou des glossites [20, 23]

Une **glossite** est le nom générique donné à toutes les lésions inflammatoires de la langue, superficielles ou profondes, aiguës ou chroniques.

Une **stomatite** est le nom générique donné aux inflammations de la muqueuse buccale.

Un certain nombre de molécules est responsable de stomatites et de glossites à l'origine de troubles du goût. En effet, ces lésions perturbent les bourgeons du goût, donc la perception des saveurs. Voici quelques molécules pour incriminés :

-Bléomycine	
-Captopril	
-Cephalosporine	
-Clarithromycine	
-Penicillamine	—————→
-Rivastigmine	
-Tacrine	
-Enalapril	
-...	
-Ciclosporine	
-Fluoxetine	
-Interférons	—————→
-Losartan	
-Indinavir	
-...	

Les stomatites secondaires à certains médicaments de chimiothérapie réduisent considérablement la surface des bourgeons du goût en les détruisant. Pour que les troubles disparaissent, il faut que la muqueuse buccale se régénère, ainsi de nouveaux bourgeons du goût se formeront et le goût pourra revenir. Mais dans le cas de cancer, l'altération du goût passe en second plan. En plus d'une perte de goût, il y a souvent des douleurs ou des brûlures dues à des aliments acides et des surinfections qui altèrent les préférences alimentaires.

V-Troubles du goût par interférences au niveau de la transduction [13,14,17,20]

Afin de clarifier les troubles du goût par interférences au niveau de la transduction, quelques rappels sont nécessaires.

1-Rappel du mécanisme général de la transduction du signal gustatif

La stimulation du récepteur gustatif va entraîner l'activation d'une protéine G, celle-ci active à son tour soit l'adényl cyclase, soit la phospholipase C. Il y a alors formation de second messager : l'AMPc ou IP3. Le second messager va entraîner une dépolarisation cellulaire par activation des canaux ioniques (Na^+ , Ca^{2+}). Cette dépolarisation est à l'origine de l'influx nerveux qui sera intégré par le système nerveux central. L'ensemble de ce mécanisme est donc sous la dépendance d'une protéine G régulatrice. Cette protéine est soit stimulatrice (G_s), soit inhibitrice (G_i) (Figures 17 et 18).

Dans 45% des cas, les troubles du goût sont dus à une interférence au niveau de la protéine G, des canaux ioniques ou de la synthèse d'AMPc ou IP3. Nous allons donc présenter ces différents mécanismes.

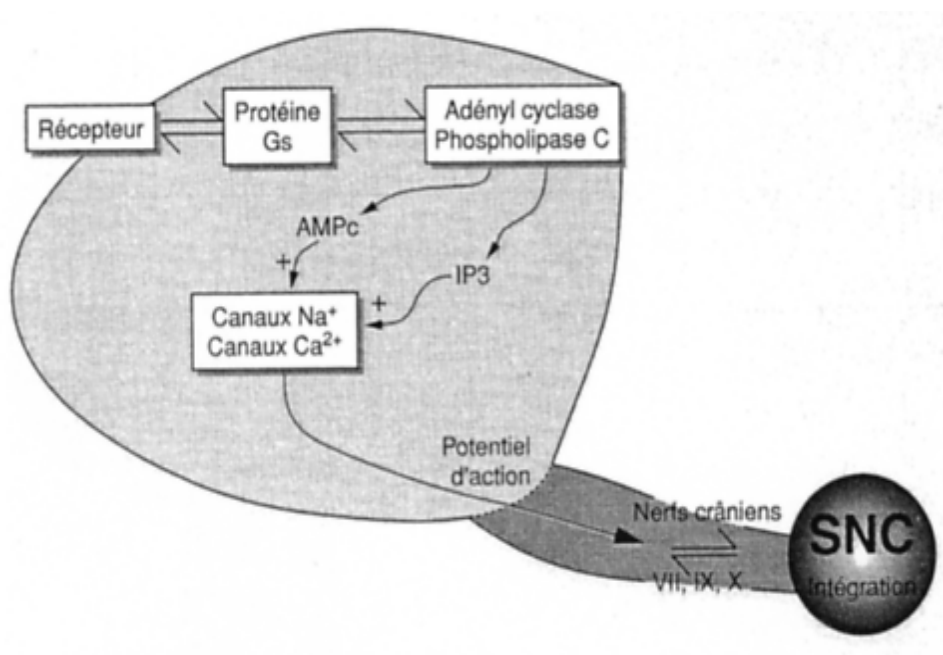


Figure 17 :Mécanisme général de transduction du signal gustatif (extrait de [14])

La molécule sapide se fixe au récepteur, ce qui active la protéine Gs 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.

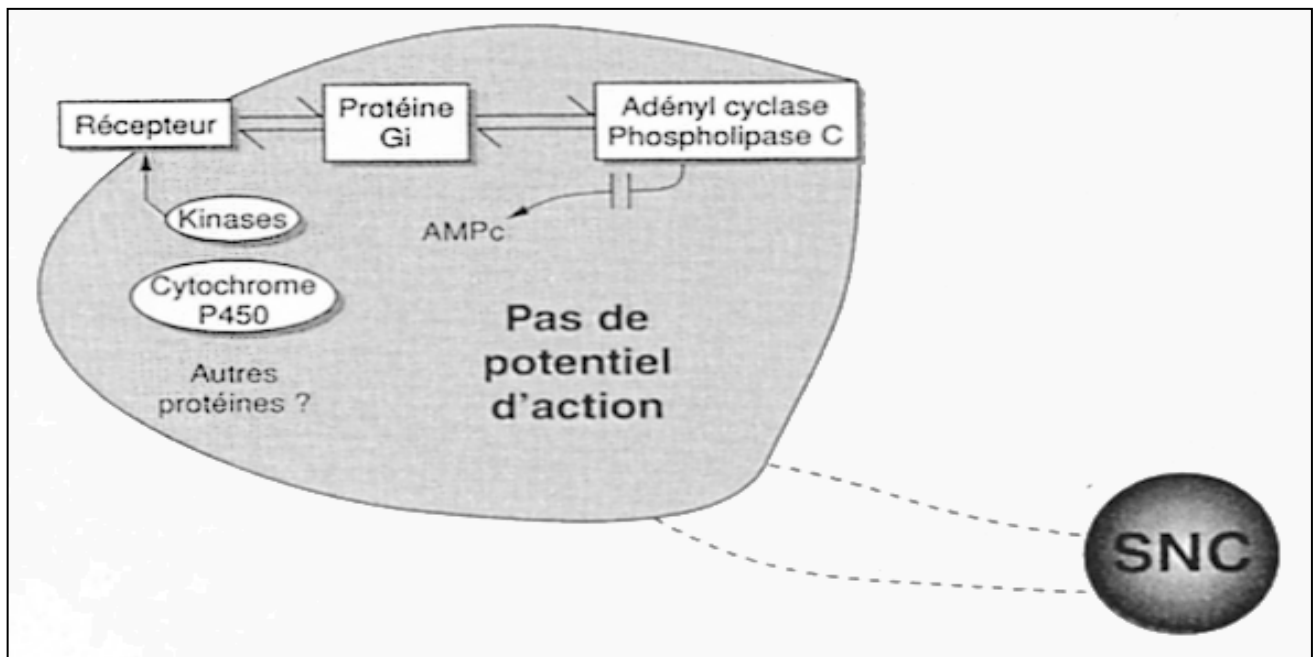


Figure 18 :Inhibition du signal gustatif (d'après [14])

Suite à la stimulation du récepteur, une protéine Gi est activée ainsi que des kinases qui vont inhiber le signal émanant du récepteur. D'autres protéines, dont le cytochrome P450, peuvent aussi être activées pour désensibiliser le récepteur (Figure 18).

2-Présentation des différents mécanismes interférant avec la transduction

a-Interférences avec les protéines G [13,14 ,17,20]

La protéine G est le premier acteur de la transduction du signal gustatif. On l'appelle le système ON-OFF, car il régule la transmission du signal à travers tout le système. Un certain nombre de molécules interfère avec la protéine G et donc bloque la cascade d'événement qui permet la formation d'un potentiel d'action transmis au système nerveux central.

b- Interférence avec les canaux ioniques

Un certain nombre de médicaments a la capacité de bloquer des canaux ioniques. Les canaux impliqués dans la transduction du signal gustatif sont les canaux calcium, sodium et potassium. Les molécules interfèrent surtout avec les canaux calcium et sodium en empêchant l'entrée de sodium et de calcium dans la cellule du goût. A l'intérieur de la cellule, les charges positives n'augmentent pas, il n'y a pas dépolarisation donc pas de potentiel d'action. La transduction de la saveur est bloquée.

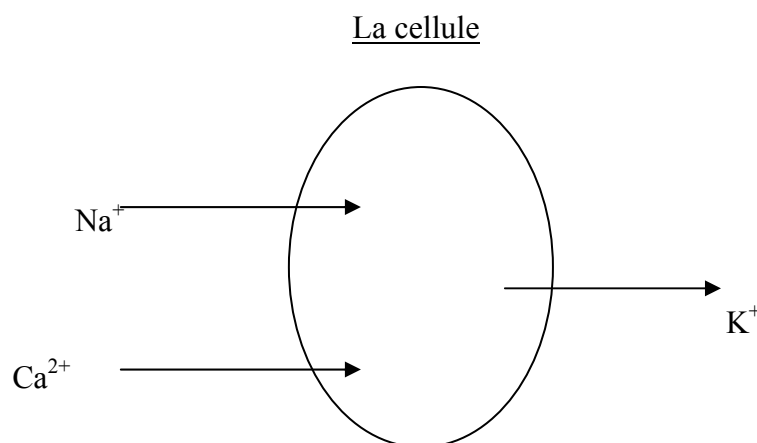


Figure 19 :Sens des courants ioniques dans la cellule

c-Interférence avec la synthèse d'AMPc ou d'inositol triphosphate

L'AMPc et l'inositol triphosphate sont des seconds messagers qui agissent au niveau de la transduction du signal (Figures 9,10,11,12).

En effet, l'AMPc qui provient de l'activation de l'adényl cyclase, active une protéine kinase qui inhibe le canal potassium, empêchant donc la fuite de potassium de la cellule. Il y a donc augmentation du taux de charge positive dans la cellule.

D'autre part l'IP3, qui provient de l'activation de la phospholipase C, provoque une exocytose de calcium intracellulaire et donc augmente le taux de charge positive dans la cellule.

L'inhibition de l'un de ces seconds messagers, bloque la dépolarisation donc le potentiel d'action transmis au système nerveux central.

d-Inhibition de la cytochrome P-450 réductase

Certaines protéines, dont le cytochrome P-450, peuvent être activées pour désensibiliser le récepteur des cellules gustatives et le rendre inactif. Elles empêchent donc la transduction du message du goût. Or ce cytochrome P-450 est en général inactivé par une enzyme, la cytochrome P-450 réductase. Certains médicaments par un mécanisme peu connu inhibent cette cytochrome P-450 réductase et donc provoquent des troubles du goût.

3-Principales classes de médicaments perturbant la transduction [14, 17,20]

a-Antibiotiques, antifongiques, antiviraux

Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones comme l'enoxacine (Enoxor®) ou l'ofloxacin (Oflocet®) sont responsables de troubles du goût à type de dysgueusies ou goûts fantômes. Le mécanisme impliqué est une inhibition de la cytochrome P-450 réductase [14]. Le cytochrome P-450 est donc actif et interfère avec les récepteurs gustatifs. Il y a aussi blocage de la transduction du signal gustatif. Les troubles apparaissent pour une dose de 200 à 800 mg/j en 1 à 2 semaines et disparaissent en moins de 3 semaines après l'arrêt du traitement.

Les tétracyclines comme la doxycycline ou la minocycline par inhibition des canaux ioniques provoquent des goûts métalliques.

Enfin le Pédiazole® (sulfafurazole et erythromycine) provoque un goût salé pour une dose de 1 000 à 2 000 mg/j. Il interfère avec le système ON-OFF c'est-à-dire avec la protéine G. Ces troubles qui apparaissent en 1 à 2 semaines peuvent durer 2-3 mois et même persister.

Beaucoup **d'antifongiques** sont associés à des dysgueusies et des hypoguesies. L'amphotéricine B (Fungizone®), la griséofulvine (Grisefuline®) et le kétoconazole (Nizoral®) induisent des dysgueusies alors que la terbinafine (Lamisil®) provoque des hypoguesies. L'ensemble de ces troubles du goût est provoqué par une inhibition de la cytochrome P-450 réductase (il n'a pas été montré de troubles du goût pour les autres inhibiteurs de la cytochrome P-450 réductase).

Les **antiviraux** inhibent la transmission du signal gustatif en interfèrent avec la protéine G (le mécanisme est mal connu)[17]. Les molécules impliquées sont le foscarnet (Foscavir®), la zalcitabine (Hivid®), la zidovudine (Rétrovir®) et l'interféron alpha (Roféron®). Ils provoquent surtout des dysgueusies.

b-Les anti-inflammatoires

Parmi les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, la phénylbutazone ou Butazolidine® a été rapportée comme possédant des propriétés dysgueusiques et hypoguesiques. La phénylbutazone serait à l'origine de goût amer dès 8 jours et au plus tard 12 semaines après le début du traitement pour une dose de 100 à 300 mg/jour. Ces troubles peuvent persister même après 36 semaines d'arrêt. Le mécanisme en cause serait une inhibition de la protéine G stimulatrice. Il y a donc blocage de la transmission du stimulus gustatif [14,17,20].

Les autres anti-inflammatoires provoquent des troubles du goût par une carence en zinc comme il est expliqué au début de ce chapitre.

c- Anti-asthmatiques, antihistaminiques et décongestionnant nasal[14,17]

Les bronchodilatateurs sont utilisés pour traiter l'asthme. Ils provoquent des dysgueusies et des pertes de goût chez 1 à 5% des patients traités. Le mécanisme d'action n'est pas clair, il y aurait probablement un effet sur les récepteurs du goût.

La bamifylline ou Trentadil® provoque pour une dose de 150 à 300 mg/j des goûts amers dans 66% des cas. Ces troubles apparaissent immédiatement et le retour à la normale se fait en 1 à 2 jours. La bamifylline inhibe le système ON-OFF au niveau du mécanisme de transduction, elle bloque donc la protéine G.

Voici un tableau sur les effets **des antihistaminiques** :

Tableau V : Antihistaminiques et troubles du goût (d'après [14])

Molécules	DCI	Trouble	Incid- ence %	Dosage mg/j	Délai d'apparition	Retour à la normale	Mécan- isme
Loratadine	Clarityne	dysgueusie	2	10-20	2-4 semaines	2-6 semaines	Inhibition de la cytochrome P450 réductase
Prométhazine	Phénergan	hypoguesie	1	25-30 IV- IM	1-2 jours	1-14 jours	Inhibition de la cytochrome P450 réductase

La Clarityne et le Phénergan par inhibition de la cytochrome P-450 réductase provoquent des troubles du goût suivant le mécanisme décrit précédemment. La littérature n'a pas décrit suffisamment de cas pour prévoir de façon claire le délai de survenue et de disparition de ces troubles du goût.

Au niveau des **décongestionnants**, la pseudo-éphédrine ou Sudafed® provoque des dysgueusies par inhibition du système ON-OFF. Les troubles apparaissent en 1 à 2 jours et disparaissent en 1 à 3 semaines. L'incidence de 1% reste faible.

d-Cardiovasculaire

Les inhibiteurs calciques comme l'amlodipine (Amlor®), la nifédipine (Adalate®) ou le diltiazem (Bi-Tildiem®) provoquent des agueusies, des dysgueusies ou des phantoguesies (sucré, salé, métallique) par blocage du canal calcique des récepteurs gustatifs. L'incidence de ces troubles (0,1 à 9 %) est assez importante car cette classe de médicaments est beaucoup utilisée. Les troubles apparaissent rapidement en 1 à 10 jours et disparaissent en moins d'une semaine.

Les antiarythmiques comme l'amiodarone (Cordarone®) ou le flecaïnide (la flécaïne®) inhibent le potentiel d'action des récepteurs gustatifs. Il en résulte des dysgueusies, des agueusies et des phantoguesies (amer). Pour l'amiodarone, les troubles apparaissent en 3 semaines et disparaissent en 1 à 2 semaines alors que pour le flecaïnide quelques jours suffisent.

Un certain nombre de **diurétiques** provoque des dysgueusies et des hypoguesies. Les mécanismes impliqués sont relativement variés :

L'acétazolamide ou Diamox® bloque la transduction du goût en inhibant l'anhydrase carbonique. 100% des patients qui ont pris cette molécule développent des torqueguesies de type amère. Les effets apparaissent 3 à 8 heures après la prise du médicaments et disparaissent 24 à 48 heures après l'arrêt. *Miller et al* a émis l'hypothèse [31] que ces troubles seraient dues à l'élimination de l'anhydrase carbonique par la langue mais le mécanisme reste très incertain.

L'amiloride ou Modamide® est un diurétique d'épargne potassique qui bloque la réabsorption tubulaire du sodium. Il provoque des hypoguesies par inhibition du canal sodium au niveau

des récepteurs gustatifs. L'incidence de cet effet est inférieure à 1% pour un dosage de 5 mg/j. Les troubles apparaissent en 1 à 7 jours et disparaissent en 2 à 10 jours.

La spironolactone ou Aldactone® est un diurétique d'épargne potassique agissant par antagonisme de l'aldostérone, ayant des propriétés natriurétiques modérées. Elle agit donc par inhibition du canal sodium. Elle provoque une hypoguesie en quelques heures pour une dose de 100 mg/j. Le retour à la normale se fait en 48 heures maximum.

Le furosémide ou Lasilix® est un diurétique qui inhibe la réabsorption du sodium et du chlore au niveau de l'anse de Henlé. Il provoque une sensation de goût sucré en 1 à 2 semaines pour une dose de 80 mg/j. Le mécanisme impliqué serait une inhibition du système ON-OFF. Il y a donc blocage de l'ensemble du mécanisme de transduction du goût.

e-Gastro-entérologie

Anti-émétique :

Le granisétron ou Kytril® est utilisé en prévention ou en traitement des nausées et des vomissements induits par les chimiothérapies et radiothérapies cytotoxiques. Le granisétron provoque chez 2% des patients traités des dysguesies. Le mécanisme impliqué serait une inhibition de la cytochrome P450 réductase [14].

Anti-ulcéreux :

Les anti H2 comme la cimétidine (Tagamet®) et la famotidine (Pepdine®) provoquent des dysguesies, des hypoguesies et même des goûts fantômes. Pour la cimétidine, il faut une dose de 600 à 1200 mg/j et pour la famotidine, il faut une dose de 20 à 40 mg/j. Ces anti-ulcéreux provoquent des troubles du goût par inhibition du système ON-OFF. Les troubles apparaissent en 4 à 6 semaines et ont tendances à persister après l'arrêt du traitement [14].

f-Neuro-psychiatrie

La plupart des classes de médicaments utilisés en neuro-psychiatrie provoque des troubles du goût. Voici un tableau récapitulatif de ces différentes classes.

Tableau VI: Neuro-psychiatrie et troubles du goût (d'après [14])

Classes	Troubles du goût	Incidence %	Délai d'apparition	Retour à la normale	Mécanismes d'action
Anxiolytiques /hypnotiques	Dysgueusie hypogueusie	0.1-1	1-4 semaines	1-2 semaines	Inhibition du système ON-OFF
Antidépresseurs	dysgueusie	2.5-9	1-4 semaines	2-4 semaines	Inhibition du système ON-OFF
Antipsychotiques	Goût fantôme ou amer	≤ 1	2-4 semaines	De quelques semaines à plusieurs mois	Inhibition du système ON-OFF
Thymorégulateur	Dysgueusie Goût métallique Goût salé	≤ 1	1-6 semaines	2-6 semaines à persistant	Inhibition du canal sodium
Anti-épileptiques	Goût amer Agueusies Dysgueusies	0.1-6	1-6 semaines	2-8 semaines	Inhibition du système ON-OFF
Antimigraineux	Dysgueusies glossites	≤ 1	1-2 jours	2-4 semaines	Inhibition du système ON-OFF
Myorelaxants	Dysgueusies	≤ 5	1-3 jours	1-2 semaines	Inhibition du canal calcium

La plupart des médicaments neuro-psychiatrique provoquent des troubles du goût. Ces troubles sont très variés : dysgueusie, hypogueusie, goût fantôme, goût amer, salé... Il n'est donc pas possible d'émettre une règle. L'incidence de ces troubles est faible et ils apparaissent tous en moins de 6 semaines de traitement. Les troubles disparaissent en général en quelques semaines, sauf pour les thymorégulateurs où ils peuvent persister. Le mécanisme impliqué est une inhibition du système ON-OFF.

Voici une liste des principales molécules impliquées dans chaque classe :

Anxiolytiques et hypnotiques :

- Estazolam ou Nuctalon®
- Oxazepam ou Sérésta®
- Triazolam ou Halcion®
- Zolpidem ou Stilnox®

Antidépresseurs :

- Clomipramine ou Anafranil®

Antipsychotiques :

- Fluphénazine ou Moditen®
- Risperidone ou Risperdal®

Thymorégulateurs

- Lithium ou Téralithe®

Anti-épileptiques :

- Carbamazépine ou Tégrétol®

Antimigraineux :

- Sumatriptan ou Imigrane®

Myorelaxants :

- Dantrolène ou Dantrium®

g-Hypoglycémiants :

La plupart des antidiabétiques provoque des troubles du goût par inhibition de l'AMPc. Il y a donc blocage de la transduction du goût.

Les **biguanides** comme le Glucophage® ou le Stagid® donnent des goûts métalliques et des hypoguesies. L'incidence de 3% est assez élevée et les troubles apparaissent en 4 à 6 mois.

Les **sulfamides hypoglycémiants** comme le Glibénese® ou le Minidiab® provoquent une altération sévère du goût en 1 à 7 jours. L'incidence de 1% est plus faible.

L'insuline provoque des aguesies (rare) pour une dose de 30 à 50 UI/jour.

h-Antiparkinsoniens[17,20]

La bromocriptine ou Parlodel® et la levodopa provoquent des dysguesies, des hypoguesies et des phantoguesies (amer) par inhibition de l'adényl cyclase. Il y a donc blocage de la transduction de la saveur. L'incidence varie de 0,1 à 40%. Les troubles apparaissent en quelques semaines à plusieurs mois et disparaissent en 1 à 6 semaines. Pour la levodopa, les troubles du goût peuvent parfois persister. Aucune étude ne permet d'étendre ce phénomène aux autres agonistes dopaminergiques.

En conclusion, il est important de remarquer qu'un grand nombre de mécanismes est supposé être à l'origine de troubles du goût. De plus, pour une même molécule, plusieurs mécanismes différents peuvent être incriminés. L'ensemble de la littérature ne permet pas d'émettre une règle, une grande partie des mécanismes reste encore floue.

Troisième partie :

Traitements et prise
en charge des
troubles du goût.

Après avoir étudié le système gustatif, les mécanismes des troubles du goût et les différentes classes de médicaments associées, nous allons aborder les possibilités de traitement et de prise en charge de ces perturbations du goût. Dans un premier temps nous évoquerons le traitement d'une carence en salive. Nous étudierons ensuite le traitement par le zinc et enfin, nous aborderons les traitements éventuels et la prise en charge des troubles du goût induits par radiothérapie et chimiothérapie.

I-Traitements de la carence en salive [38]

Comme nous l'avons étudié un certain nombre de trouble du goût est dû à une carence en salive. Celle-ci est souvent provoquée par des médicaments anticholinergiques. Voici deux médicaments en mesure de pallier à ces désagréments.

L'Artisial® est un substitut salivaire utilisé dans les hyposialies et les asialies dues à une irradiation des voies aéro-digestives supérieures. C'est une solution pour pulvérisations endo-buccales composée de chlorures de sodium, de potassium, de magnésium et de calcium ainsi que de phosphates dipotassique et monopotassique.

La posologie habituelle est de 4 à 8 pulvérisations par jour. Les effets indésirables sont très rares (picotements, brûlures, nausées...).

Le Sulfarlem S 25® ou anétholtrithione est un sialogogue utilisé dans les hyposialies induites par les traitements médicamenteux. Il se présente sous forme de comprimé à 25 mg et la prise quotidienne est de un comprimé avant chaque repas.

Ce médicament peut provoquer des selles molles et une coloration des urines sans conséquences.

Il est contre indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires, en cas de cirrhose hépatique et chez les moins de 6 ans.

II-Traitement par le zinc [14,20,32,33]

1-Description du zinc :

Le zinc est un oligo-élément, c'est-à-dire qu'on ne le retrouve qu'à l'état de traces dans l'organisme. Notre corps contient environ 2 g de zinc en tout, dont 65% se retrouve dans les muscles et 20% dans les os. Il est présent dans toutes les cellules, notamment dans les glandes surrénales, la peau, certaines zones du cerveau, le pancréas, des membranes de l'œil, la

prostate et le sperme. Il est nécessaire à une centaine de processus enzymatiques vitaux au sein du corps humain. Il participe à la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, aux processus immunitaires et de guérison des blessures, à la reproduction et à la croissance. Il intervient dans le processus de la coagulation sanguine, dans les fonctions des l'hormones thyroïdiennes et dans le métabolisme de l'insuline. Et enfin, il intervient au niveau de la vision, du goût et de l'odorat.

2-Historique et substance utilisée [33]

On a longtemps cru que le zinc était un oligo-élément sans grande importance. Durant les années 1920, on a découvert qu'il était essentiel à la croissance des animaux d'élevage. Il a fallu attendre les années 1960 pour que l'on se rende compte qu'il jouait aussi un rôle très important dans la santé humaine.

La substance utilisée dans les troubles du goût est le **sulfate de zinc**.

Formule chimique : **ZnSO₄**

La molécule de base est le **zinc**.

Les produits utilisées sont sur **liste II** .

3-Indication du traitement par le zinc [32,39]

Comme il a été vu dans la deuxième partie, un certain nombre de médicaments provoque des troubles du goût par carence en zinc. Dans un premier temps, il faut envisager l'arrêt de l'agent thérapeutique responsable de la perturbation du goût. Si cette mesure ne suffit pas, il faut proposer un apport supplémentaire en zinc. Toutefois, les essais pharmacologiques en ce sens sont peu nombreux. Une supplémentation en zinc peut s'avérer efficace pour les dysgueusies dont l'étiologie implique une déficience en zinc. Cependant, l'efficacité de cette approche est souvent imprévisible et est aussi discutable, puisque le zinc lui-même, peut induire des distorsions du goût.

4-Apport nutritionnel recommandé en zinc [32]

Le tableau VII récapitule les apports nutritionnels journaliers recommandés en zinc en fonction de l'âge et du sexe.

TableauVII :Apport nutritionnel quotidien recommandé en zinc (extrait de [32])

De 0 à 6 mois	2mg
De 7 à12 mois	3mg
De 1 à 3 ans	3mg
De 4 à 8 ans	5mg
De 9 à 13 ans	8mg
De 14 à 18 ans	11mg (garçons) 9mg (filles)
19 ans et plus	11mg (hommes) 8mg (femmes)
Femmes enceintes	12mg (18 ans et moins) 11mg (19 ans et plus)
Femmes qui allaitent	13mg (18 ans et moins) 12mg (19ans et plus)

Même si les quantités quotidiennes nécessaires à la bonne santé sont minimales, il est important de les prendre. Il semble qu'une légère carence en zinc soit courante dans notre société moderne. Chez les femmes, les adolescents, les enfants et les personnes âgées, l'apport se situe souvent sous la barre des minimums quotidiens en raison de leurs habitudes alimentaires ou de leurs besoins spécifiques.

Il n'est pas facile de consommer une quantité suffisante de zinc dans notre alimentation (nous n'absorbons qu'environ 20% à 40% du zinc des aliments) et il est nécessaire d'y accorder une certaine attention, d'autant plus que le zinc est en compétition avec le calcium, le phosphore, le cuivre et le fer au niveau de l'absorption. De plus, les techniques modernes d'agriculture ont tendance à appauvrir les sols en zinc et le raffinage réduit considérablement la teneur en zinc des céréales.

Comme les meilleures sources de zinc sont les aliments d'origine animale, les végétariens stricts devraient aussi s'assurer d'un apport suffisant en zinc en consommant suffisamment de céréales entières, de légumineuses, de noix et de graines.

Sans même, la prise de médicament, les carences en zinc sont fréquentes dans les pays en voie de développement et sont à l'origine de troubles du goût.

5-Sources alimentaires en zinc [32]

Le tableau VIII récapitule les aliments les plus riches en zinc.

Tableau VIII :Sources alimentaires de zinc (extrait de [32])

Aliments	Portion	Teneur en zinc
Huîtres (6 moyennes)	84g	76mg
Bœuf haché maigre	85g	4,6mg
Graines de citrouille et de courge	60g	4,5mg
Dinde	84g	3,7mg
Amendes rôties à sec	73g	3,6mg
Farine de blé entier	120g	3,5mg
Crabe en conserve	70g	2,5mg

Poulet	84g	2,4mg
Palourdes	85g	2mg
Arachides	28g	1,8mg
Fèves cuites en conserve	125g	1,8mg
Epinards	180g	1,3mg
Champignons cuits	156g	1,3mg
Lentilles	100g	1,2mg

6-Précaution à prendre lors d'un traitement par le zinc [32,33]

a-Apport maximal tolérable en zinc :

Il faut toujours consulter un professionnel de la santé avant d'entreprendre un traitement prolongé avec des doses élevées de zinc. Dans le cas d'un traitement à long terme, il est conseillé de prendre également un supplément de cuivre à raison de 1 à 3 mg par jour. En effet il a été démontré qu'une supplémentation prolongée en zinc peut provoquer une carence en cuivre.

Voici un tableau sur les apports quotidiens maximaux en zinc que l'on peut prendre de façon continue sans risque de souffrir d'effets secondaires (Tableau IX).

Tableau IX :Apport maximal tolérable en zinc (extrait de [32])

Âge	Quantité
De 0 à 6 mois	4mg
De 7 à 12 mois	5mg
De 1 à 3 ans	7mg
De 4 à 8 ans	12mg
De 9 à 13 ans	23mg
De 14 à 18 ans	34mg
19 ans et plus	40mg

b-Effets secondaires :

Mis à part de possibles troubles digestifs bénins, les suppléments de zinc ne présentent pas de toxicité notable aux dosages généralement recommandés. Cependant, de fortes doses (100mg et plus par jour), prises sur une période prolongée, peuvent causer une carence en cuivre, une diarrhée, une irritation gastro-intestinale, une nécrose des tubules rénaux et une néphrite interstitielle. De plus, de fortes doses en zinc peuvent provoquer des perturbations au niveau du système nerveux central et provoquer un déséquilibre des fonctions immunitaires.

c-Contre-indications :

Il n'y a aucune contre-indication au traitement par le zinc mise à part l'allergie ou l'hypersensibilité au zinc.

d-Interactions :

Certains médicaments réduisent le taux de zinc dans l'organisme, en voici une liste exhaustive :

- Les anticonvulsivants
- Certains vasodilatateurs
- Certains contraceptifs oraux
- Certains diurétiques
- Certaines hormones
- Certains anti-acides
- ...

Il faut donc éviter leur association au traitement par le zinc.

Il faut également prévoir deux heures entre la prise de suppléments de zinc et les produits suivant :

- Manganèse
- Calcium
- Cuivre
- Fer
- Anti-acide
- Fluoroquinolones
- Tétracyclines
- Pénicillamine

Ces substances provoqueraient une chélation du zinc.

III-Traitements et prise en charge des troubles du goût induits par radiothérapie et chimiothérapie [34,35,36,37]

Il n'y a pas réellement de traitement standard des modifications du goût chez le cancéreux. En effet les causes peuvent être multiples et les moyens d'y pallier sont très limités. Dans tous les cas, il faut mettre en place une prise en charge globale du patient, faisant intervenir les médecins, infirmiers, diététiciens et surtout la famille. Il existe peu de traitement des troubles

du goût induits par chimiothérapie et radiothérapie. Il faut surtout donner aux patients des conseils de prévention et de diététique.

1-Prévention des aversions alimentaires acquises :

Comme nous en avons fait référence dans la partie 2 (IV-2-c) les aversions alimentaires acquises suite à une chimiothérapie ou une radiothérapie sont fréquentes.

La prévention de ces aversions acquises apparaît actuellement bien codifiée aussi bien pour les adultes que pour les enfants.

Il s'agit d'ingérer un aliment nouveau (« un leurre »), d'importance nutritive négligeable, juste avant ou après la chimiothérapie émétisante, mais toujours avant l'apparition des premières nausées. Cet aliment servira à détourner l'aversion alimentaire vers celui-ci et non vers l'alimentation usuelle du patient. Cet aliment doit impérativement être nouveau car l'aversion ne se développe pas à l'égard d'une nourriture familière. Un aliment très parfumé ou sucré semble préférable car il détourne de façon plus efficace l'aversion. De plus, un jeûn de plus de 12 heures ne prévient pas l'apparition d'aversion alimentaires acquises, il est donc préférable de manger légèrement, puis d'être à jeun seulement 2 à 4 heures avant la chimiothérapie.

2-Différentes pathologies de la bouche induites par chimiothérapie et radiothérapie et leurs traitements [14,16,34]

Les traitements par chimiothérapie et radiothérapie provoquent des pathologies buccales à l'origine de troubles du goût. Dans la plupart des cas, une bonne prévention de ces pathologies permet de réduire considérablement l'importance des troubles.

a-Prévention

Il faut toujours veiller à une bonne hydratation du patient, on peut lui proposer ses boissons préférées ou de l'eau gélifiée lorsqu'il y a un risque de fausse route.

L'hygiène de la bouche est aussi très importante. Le patient doit se brosser les dents trois fois par jour et effectuer des bains de bouche à l'eau bicarbonatée à 1,4% 4 à 6 fois par jour. Cette solution favorise le contact des substances sapides avec les bourgeons gustatifs encore fonctionnels, elle permet donc de stimuler le goût.

Il faut également effectuer une humidification répétée de la bouche, pour cela le patient peut utiliser un brumisateur d'eau minérale, de l'eau gélifiée, humidifier l'air ambiant ou sucer des glaçons aromatisés.

b-Bouche douloureuse

Le traitement des cancers provoque souvent des douleurs au niveau de la bouche, ces douleurs perturbent le goût et l'appétit. Les médecins prescrivent des antalgiques locaux avant de recourir aux antalgiques par voie générale.

Plusieurs types d'antalgiques locaux sont utilisables :

- Xylocaïne en gel : ½ cuillère à café à la demande et ½ heure avant les repas.
- 1g d'Aspegic® dans l'eau en gargarisme
- Nifluril® en gel gingival

Si ce traitement local ne suffit pas, il faudra administrer un antalgique par voie générale en suivant les trois paliers de l'OMS et ne pas hésiter à prescrire de la morphine.

c-Bouche sèche

Un certain nombre de médicaments et la radiothérapie provoquent une sécheresse de la bouche à l'origine de dysgueusies et d'agueusies. Pour limiter ces désagréments, il est conseillé d'avoir une hygiène irréprochable de la bouche et d'assurer une hydratation (par humidification, brumisation) permanente.

En pratique il est également conseillé de manger le plus possible des aliments juteux (fruits, crème) , de boire beaucoup, de sucer des pastilles, des bonbons doux ou des glaçons aromatisés, d'avaler des petites quantités à la fois, de tremper les tartines pour faciliter la déglutition...

On peut également traiter cette sécheresse buccale par de la salive artificielle (Artisial®, Syaline®...) ou par le Sulfarlem® (Voir le chapitre précédent).

d-Mycoses

Les mycoses peuvent parfois être évitées à condition de veiller à une bonne hygiène buccale et dentaire et de consommer des aliments froids ou à température ambiante. Si, malgré ces précautions, une mycose apparaît, un traitement antalgique associé ou non à des anesthésiques locaux peut être prescrit.

Un antifongique comme le fluconazole ou Triflucan® est administré sous forme de suspension buvable à la dose de 50 à 100 mg par jour en cas de candidose avérée. Une formule de bains de bouche contenant une solution alcaline de sérum bicarbonaté, un antifongique et un antiseptique est souvent prescrit (ce bain de bouche à une limite d'utilisation de 3 jours). Voici l'exemple d'une ordonnance :

CENTRE HOSPITALIER DEPARTEMENTAL

SERVICE DE MEDECINE INTERNE ONCO HEMATOLOGIE

Docteur X
85xxxxxxx

Le 8 avril 2004,

MR Y

Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Solutés pour bains de bouche : 3 fois par jour.

- Xylocaïne 5% : 24ml
- Glyco Thymoline 55 : 100ml
- Bicarbonate de sodium 1.4% : 500ml

En alternance avec : 3 fois par jour.

- Nystatine suspension : 24 ml
- Eludril : 75ml
- Bicarbonate de sodium : 400ml

Renouvelable 3 fois.

Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIE INTERCURRENTES)

e-Bouche sale, croûtes et dépôts

Un certain nombre de traitement peut être envisagé pour traiter ces désagréments :

- De la vaseline liquide plus quelques gouttes d'alcool de menthe ou de citron.
- De la vaseline plus de l'eau oxygénée à 10% mélangée à 3 volumes de sérum physiologique (*application au doigt puis rincer*).
- De la bétadine jaune diluée à 50%.
- Du coca cola en petites quantités.
- De l'ananas frais.

Tous ces traitements peuvent être évités si une bonne prévention est assurée dès le départ.

f-Bouche ulcérée ou aphtes

Les plaies ulcéreuses ou aphtes dans la bouche apparaissent souvent après une radiothérapie ou chimiothérapie. Elles sont accentuées en cas de mauvaise hygiène de la bouche d'où l'importance d'une bonne prévention.

Plusieurs traitements sont possibles :

-Le sucralfate ou Ulcar® est un sel complexe d'aluminium. Il est actif dans les ulcérations du haut du tube digestif en formant une substance visqueuse et adhésive fixée par une liaison électromagnétique sélectivement sur les protéines constituant l'exsudat du cratère et les berges de l'ulcère. L'ulcère est ainsi isolé, ce qui favorise sa cicatrisation spontanée. L'Ulcar® est soit dilué dans l'eau, soit directement appliqué sur les lésions. Il ne faut pas utiliser d'anti-H2, car ils provoquent eu même des troubles du goût.

-Le Pyralvex® est un mélange d'acide salicylique et de rhubarbe . Il est utilisé pour traiter les lésions uniques de type aphte. Il faut 2 à 4 applications par jour avec le doigt ou un tampon imbibé.

-Parfois on utilise **des antibiotiques** (Orbénine®) ou **des antiviraux** (Aciclovir®) pour traiter les infections de ce type.

3-Conseils pratiques [14, 16, 36,37]

Dans la majorité des cas, les personnes atteintes de cancer qui reçoivent de la chimiothérapie ou de la radiothérapie connaissent des troubles du goût, de l'anorexie, des nausées et des vomissements.

Ces troubles de l'appétit affectent non seulement la qualité de vie mais aussi l'état de santé de la personne atteinte de cancer. Un régime équilibré :

- permet aux cellules saines de l'organisme de retrouver rapidement leur fonction normale après un traitement ;
- aide à mieux supporter les effets secondaires du traitement ;
- renforce le système immunitaire et diminue les risques d'infection ;
- redonne force et permet de mener une vie plus active.

a-Conseils d'hygiène

Voici quelques conseils simples que peut prodiguer un pharmacien, pour que le patient garde une bonne hygiène buccale :

- Il faut utiliser une brosse à dents ultra-souple ou en poils de blaireau. Pour l'assouplir, la passer sous l'eau tiède avant de l'utiliser. Il faut bien nettoyer la brosse à dent entre chaque brossage.
- Il faut opter pour un dentifrice sans menthol pour ne pas agresser les muqueuses.
- Il faut se laver les dents 3 fois par jour.
- Si la personne porte un dentier, elle doit le nettoyer avec une lotion sans alcool et le retirer pour dormir.
- Pour se rafraîchir, le malade peut se rincer la bouche plusieurs fois par jour avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.

b-Conseils alimentaires

- Il faut boire de l'eau tout au long de la journée pour lutter contre la déshydratation.
- Il faut manger souvent selon son appétit même en dehors des heures de repas et préférer les aliments à valeur nutritive optimale pour bâtir des réserves d'énergie.
- On préconise une nourriture facile à ingérer, dite « fluidifiée » comme la purée, les aliments mixés ou hachés, les sauces, les crèmes, les potages et les fruits cuits...
- On peut masquer le goût amer et métallique dans la bouche à l'aide de fruits, de gomme à mâcher aromatisés sans sucre, de pastilles , de bonbons doux...

Dans le cas de trouble du goût par irritation de la bouche et de la gorge voici un tableau récapitulatif de quelques conseils alimentaires (Tableau X).

Tableau X: Conseils alimentaires en cas d'irritation de la bouche et de la gorge (d'après [37])

A éviter	A conseiller
Aliments acides ou aigres :	
Agrumes (citron, orange, pamplemousse), Cornichon, tomate...	Compote de pomme, salade de fruits, pores, laitages (fromage, crèmes)
Aliments secs :	
Pain, gâteaux, viandes, poulet	Viandes hachées, émincées ou cuites dans du bouillon Biscuits trempés dans du lait, crème dessert, flans
Aliments croquants	
Céréales, chips, légumes et fruits fermes, riz nature	Pâtes, légumes en purée (pommes de terre, carottes, courgettes) Fruits tendres ou en purée
Boissons :	
Bière, vin, alcool	Lait, jus de fruit (sauf orange, raisin) Sodas « Eventés »
Aliments trop chauds et trop froids :	
Café, thé, soupes chaudes, glaces et crèmes glacées	Boissons tièdes
Aliments épicés et assaisonnés :	
Chili, vinaigre, moutarde, poivre, paprika, saucissons...	Crème aux fines herbes

Dans le cas de troubles du goût avec hypoguesie ou aguesie, voici quelques conseils alimentaires à prendre en compte :

- Utiliser des fines herbes (l'origan, le basilic, la menthe...) et le jus de citron pour relever le goût des aliments.
- Eviter les épices trop piquantes et les mets vinaigrés ou salés...
- Eliminer les aliments qui dégagent une odeur forte (café, chou, oignon, brocoli...)
- Remplacer le porc et la viande rouge qui induisent des écoeuements par du poisson ou de la viande dite blanche. On peut aussi remplacer la viande rouge source de protéines par des œufs, des fèves, des pois chiches, des lentilles...
- Veiller à la présentation des aliments pour éveiller l'appétit.

CONCLUSION

Les troubles du goût ou dysgueusies qui apparaissent après la prise d'un médicament sont à notre époque encore peu étudiés. Les cliniciens portent peu d'intérêt à ces troubles malgré un grand nombre de médicaments responsables.

La chimiothérapie, la radiothérapie et les antibiotiques sont les plus néfastes au niveau de la cavité buccale et des bourgeons du goût en provoquant les lésions réversibles ou non de l'épithélium gustatif.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antalgiques, les anti-inflammatoires et les médicaments de neuro-psychiatrie sont responsables de nombreux troubles par des mécanismes très divers, ils sont également souvent incriminés.

Dans la plupart des cas, la toxicité du médicament est négligeable face au risque de la maladie. Le traitement est très rarement suspendu et les médecins proposent plutôt des méthodes de prévention.

Vu l'importance de cet effet indésirable, le rôle des pharmaciens et des médecins est de faire une déclaration au centre de pharmacovigilance afin de répertorier ces troubles et d'engager plus de moyens pour les connaître et les réduire. Une responsabilisation des acteurs de santé vis-à-vis des dysgueusies réduirait l'impact de ce trouble sur la population et le handicap qu'ils produisent.

Le pharmacien joue un rôle primordial au niveau du conseil. En effet, il est le premier interlocuteur des problèmes des patients.

Bibliographie

- 1-S.H.Nguyen. Manuel d'anatomie et de physiologie.
2^{ème} Ed. : Lamarre ;1999. p .8-9.
- 2-Kyung Won Chung. Anatomie Humaine.
Ed. Pradel ; 1998. p.370-376.
- 3-P.Kamina.Tête et cou.
Ed Maloine ;1996 .(1). p.132-137.
- 4-Piette, Reychler.Traité de pathologie buccale et maxillofaciale.
1997 .(2). p. 915-923.
- 5-Solomon, Davis. Anatomie et physiologie humaine.
1981 . p.284-285.
- 6-Gerard J . Tortora, Nicholas P. Anagnostakes. Principes d'anatomie et de physiologie.
De Boeck université ;1988 . p.386-387.
- 7-Arne Schäffler et Sabine Schmidt. Anat Physio Bio.
Ed Maloine;2001. p.165.
- 8-Tortora Grabowski. Principes d'anatomie et de physiologie.
3^{ème} Ed: De Boeck université ;2001. p.540-542.
- 9-La langue et la gustation.
<http://www.medecine-et-sante.com/anatomie/langyeetgustation.html>
novembre 2003 . p.1-3.
- 10-Perception des arômes.
<http://lesaromes.free.fr/Pages/perception.htm>
novembre 2003. p.1-6.
- 11-A .Kettaneh, O.Fain, J.Stirnemann, M.Thomas. Les troubles du goût.
Rev Méd Interne ;2002. (23) . p.622-631.
- 12-Le goût.
http://www.fcomte.iufm.fr/discipli/svt/sens_gou.htm
novembre 2003 . p.1-2.

- 13-A.I. Spielman.Chemoensory Function and Dysfunction.
Crit Rev Oral Biol Med. 1998; 9(3). p.267-291.
- 14-V. Deleau, E. Zawadzki. Dysgueusies iatrogènes.
J Pharm Clin. 1999;18(3). p.203-212.
- 15-Matsuo R.Role of saliva in the maintenance of taste sensivity.
Crit Rev Oral Biol Med.2000;11(2). p.216-229.
- 16-Y Bécouarn, B Hoerni, JM Dilhuydy, E Stöckle, C Bonneteau, R Brunet.
Modifications du goût chez les patients atteints de cancer.
Bull Cancer.1991 ;78 (10). p.901-913.
- 17-Henkin RI.
Drug-induced taste and smell disorders.Incidence,mechanisms and
management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction.
Drug Saf. 1994 Nov; 11 (5). p. 318-77.
- 18-Tim Jacob.
The Physiology of Taste.
<http://www.cf.ac.uk/biobsi/staff/jacob/teaching/sensory/taste.html>
janvier 2004 . p.1-10.
- 19-Le goût.
http://membres.lycos.fr/lemarquepage/science/media/3lettre/sens_site/introdil.html
novembre 2003. p.1-5.
- 20-Josée Martel, Josée Gagnon.
Altération du goût d'origine médicamenteuse.
Pharmactuel. Mai-Juin-Juillet 2002 ; 35 (3). p.122-127.
- 21-Nelson GM. Biology of taste buds and the clinical problem of taste loss.
Anat Rec. 1998 Jun; 253 (3). p.70-8.
- 22-Griffin JP. Drug-induced disorders of taste.
Adverse Drug React Toxicol Rev. 1992; 11 (4) . p.229-39.

- 23-Mohammad Abdollahi, Mania Radfar.
A review of drug-induced oral reactions.
The journal of contemporary dental practice. november 2002;3 (4). p.1-18.
- 24-Henki RI. Impairment of olfaction and of the tastes of sour and bitter in pseudohypoparathyroidism.
J.Clin Endocrinol Metab. 1968; 28. p.624-8.
- 25-Berstein IL. Learned taste aversions in children receiving chemotherapy.
Science 2000. p.1302-1303.
- 26-A. Rey et J. Rey-Debove. Dictionnaire Le Petit Robert.
Avril 1998.
- 27-Carson JA, Gormican A. Taste acuity and food attitudes of selected patients with cancer.
J. Am Diet Assoc. 1977; 70. p. 361-364.
- 28-Brewera E, Carrato S, Roca E, Cedaro L, Chacon R. Association between malnutrition and caloric intake, emesis, psychological depression, glucose taste and tumor mass.
Cancer treat Rep. 1984; 68. p. 873-876.
- 29-Trant AS, Serin J, Douglas HO. Is taste related to anorexia in cancer patients?
Am J Clin Nutr. 1982; 36. p.45-58.
- 30-Feeting JH, Wilcox PM, Sheidler Vr, Enterline JP, Donehower RC, Grochow LB. Tastes associated with parental chemotherapy for breast cancer.
Cancer Treat Rep. 1985; 69. p. 1249-1251.
- 31-Miller LG, Miller SM. Altered taste secondary to acétazolamide therapy.
J. Fam Pract. 1990; 31. p.199-200.
- 32-Prévention et santé, une approche intégrée. Zinc.
http://www.reseauproteus.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=zinc_ps
mai 2004. p1-7.
- 33-Zinc sulfate.
<http://www.biam2org/www/Sub370.html>
mai 2004. p.1-3.
- 34-Réseau Respavie. Site hospitalier Laënnec. Soins Palliatifs.

- <http://jeanpaul.dessaux.free.fr/Accomp/cat.htm>
mai 2004. p.6-8.
- 35-Georges G, Colligon J, Reginster M, Barthelemy N. Chimiothérapie et radiothérapie.
http://www.chh.be/site_chrh/Education_sanitaire/ES_Chimiotherapie/body_es_chimiothe
mai 2004.p.5-6.
- 36-Fondation Québécoise du cancer. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie.
<http://www.fqc.qc.ca/imprimepage.asp?section=dossiertexte&id=116>
mai 2004. p.1-2.
- 37-Cancer. Vie quotidienne. Conseils propres à la chimiothérapie.
<http://www.zoocancer.com/content/1,,ONCGVQFRAFRAOPF3002000ONC1167Â§8n>
mai 2004. p.1-3.
- 38-Dorosz.
Ed Maloine ; 1999. p.1-1774.
- 39-L'altération du goût d'origine médicamenteuse.
www.rgiffard.qc.ca/publications/pharmacie/bulletin-vo19-num2.pdf-
juillet 2004. p. 1-11

Nom-Prénom : IDIER Emmanuelle

Titre de la thèse : Troubles du goût d'origine iatrogène

Résumé de la thèse :

La bouche est un organe très précieux de notre anatomie. En effet, par la bouche nous percevons le goût, les saveurs, les arômes...C'est un organe de plaisir. Nous aborderons dans ce sujet toutes l'anatomie et la physiologie de la cavité buccale.

D'autre part, les troubles du goût d'origine médicamenteuse sont fréquents, ils restent cependant peu étudiés. En effet, dans la plupart des cas, l'intérêt thérapeutique du médicament est supérieur aux troubles du goût qu'il produit.

Nous étudierons ici l'ensemble des mécanismes responsables de ces dysgueusies ainsi que les différentes classes de médicaments associés.

La prévention de cet effet indésirable étant difficile, nous évoquerons un ensemble de conseils d'hygiène et de conseils alimentaires pour diminuer le handicap que provoquent des troubles du goût.

Mots clés :

**-Dysgueusies
-IEC
-Mécanismes**

**-Anticancéreux
-Antibiotiques
-Conseils**

Jury :

**PRESIDENT :M. Jean-Yves PETIT, Professeur de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS :Mme Christine BOBIN-DUBIGEON,
Maître de Conférences de Pharmacologie
Faculté de Pharmacie de Nantes
M. Grégoire BOSSARD, Pharmacien
Place des Arcades, 85250 Saint Fulgent**

Adresse de l'Auteur :94, rue Henry Guérif-85000 La Roche sur Yon