

Altération du goût d'origine médicamenteuse

Josée Martel, B.Pharm., M.S., pharmacienne

Josée Gagnon, dentiste

Centre hospitalier Robert-Giffard

Résumé

Différentes conditions peuvent conduire à la perte du goût dont les désordres de contact (le stimulus ne touche pas à la papille gustative), les troubles neurologiques (l'information gustative n'est pas traitée) ou les traitements médicamenteux. Cet article a pour objectif de faire le point sur les désordres du goût reliés à la prise de certains médicaments.

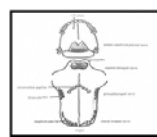
Chocolat divin, glace italienne à la pistache, sirop d'érable de grand-père, vin légèrement fruité rappelant les framboises que vous cueillez dans votre jeunesse, bière bien froide, pain chaud sortant du four, fraises et tomates juteuses du potager, mets amoureusement épicés et concoctés, potage judicieusement assaisonné, foie gras de canard... Ces mots évoquent pour la majorité d'entre nous des saveurs inoubliables, des découvertes surprenantes, des moments de plaisir inestimable... Vous gardez le meilleur pour la fin, histoire de conserver le plus longtemps possible en bouche cette saveur tant adorée ou vous mangez le meilleur dès le début, question d'être sûr de l'avoir dégusté au début au cas où l'appétit s'estomperait trop rapidement... Peu importe votre style... l'objectif ultime est de goûter à sa pleine intensité... Qui ne se rappelle pas la déception de n'avoir pu apprécier à sa juste valeur son mets favori lorsque fortement enrhumé... Vous conserviez toutefois espoir puisque jamais vous ne doutiez que votre état aurait une fin... Et si ce plaisir de goûter disparaissait à tout jamais... ou se transformait en un horrible cauchemar... C'est pourtant ce que certaines personnes expérimentent avec la prise de leur médicament...

Tous les sens sont importants dans la vie de tous les jours parce qu'ils apportent le plaisir de toucher, de sentir, de goûter, de voir et d'écouter. L'altération d'un de ces cinq sens peut entraîner un problème de fonctionnement et perturber d'une certaine manière la qualité de vie. La perte de l'ouïe et de la vue sont des problèmes qui ont été amplement documentés dans le passé. Cependant, qu'en est-il de la perte du goût et de l'odorat?¹⁻⁵ La perte de l'odorat peut rendre difficile la détection par exemple de l'odeur d'une nourriture non comestible ou encore d'une odeur de feu ou d'une matière dangereuse. La perte du goût peut aussi amener des problèmes comme l'inappétence avec comme conséquences la perte de poids, une exacerbation

possible de la maladie sous-jacente, la carence nutritionnelle sans oublier l'inobservance au traitement. Dans des cas plus sévères d'altération du goût, on observe parfois une augmentation du stress, de l'anorexie ainsi que de la dépression. Le goût et l'odorat sont difficilement dissociables car ces deux sens sont sollicités lors de l'alimentation³. Il est donc primordial de reconnaître ces problèmes et de les corriger au moment où il est encore possible d'interagir. Aux États-Unis, on estime qu'à chaque année environ deux cent mille personnes consultent pour des désordres liés au goût et à l'odorat. L'étiologie médicamenteuse est identifiée dans 22 % des cas; aucun lien avec une maladie ou un trauma n'ayant été décelé⁵. Chez les personnes âgées qui reçoivent des médicaments à long terme, la dysgueusie ou l'agueusie sont suspectées comme effet indésirable dans 11 % des cas.

Différentes conditions peuvent conduire à la perte du goût dont les désordres de contact (le stimulus ne touche pas à la papille gustative), les troubles neurologiques (l'information gustative n'est pas traitée) ou les traitements médicamenteux. Cet article a pour objectif de faire le point sur les désordres du goût reliés à la prise de certains médicaments.

Terminologie^{2,5}



Le goût est un sens grâce auquel l'homme perçoit les saveurs. La perception de ces saveurs par le goût est la gustation et toute saveur est en fait une qualité perçue par le sens de goût. La sensation trigéminal est la perception de la température, de la texture et de la consistance par la langue, la cavité orale ou la cavité nasale.

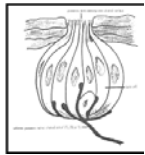
Les troubles gustatifs peuvent être catégorisés de différentes façons; d'abord l'agueusie où il y a absence totale du goût, l'hypogueusie où il y a diminution du goût et la dysgueusie où il y a altération du goût. Cette altération du goût peut être de nature aliagueusique; on la retrouve au moment des repas et peut être de nature de bon ou de mauvais goût, ou être phantoguesique et se produire à n'importe quel moment de la journée. Cet état de phantoguesie peut être souvent étiqueté d'hallucination gustative confondant par ce fait l'approche thérapeutique entreprise auprès du client. Les différentes subdivisions d'altération du goût sont : la caco-gueusie (goût exécration), la torqueguesie (goût chi-

mique: très salé, amer, métallique, brûlé), la paragueusie ou l'hétéroagueusie (goût non usuel plus ou moins plaisant) et **mixte**.

Anatomie et physiopathologie^{4,6}

Le goût est relié au thalamus avec des projections finales au cortex cérébral. L'engouement pour la nourriture de même que le fait de manger à satiété découlent du fonctionnement normal de ces liaisons chémosensorielles. En fait, le processus de certaines maladies peut prendre part à la dysfonction du goût; ce phénomène a été observé par exemple dans la maladie de Crohn, le diabète mellitus, les gingivites, le VIH, les migraines, le syndrome de Sjögren, etc. L'avancement en âge est un facteur associé à la perte de goût et de plus, les médicaments sont une cause importante d'altération du goût chez les personnes âgées qui en consomment plusieurs.

Les récepteurs du goût sont concentrés principalement sur la langue avec des récepteurs secondaires situés au palais mou, au pharynx, à l'épiglotte et au tiers supérieur de l'œsophage. Ces récepteurs sensoriels primaires sont des papilles du goût qui contiennent approximativement 50 à 150 cellules neuroépithéliales concentrées en forme de poire. Il y a régénération de ces cellules à tous les 10 à 14 jours.

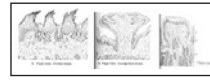


Les cellules forment au centre de cette structure un pore et chaque cellule projette une terminaison dans la lumière de ce pore permettant d'accéder aux stimuli du goût. La base de ces papilles fait synapse avec différentes terminaisons nerveuses pour apporter l'influx jusqu'au cortex cérébral.

La cavité orale contient différentes papilles. Les papilles fongiformes, en nombre approximatif de 200 à 400 se retrouvent sur les bords antérieurs latéraux ainsi que sur le bout de la langue; chacune comprend de 2 à 5 bourgeons du goût. Les papilles filiformes se retrouvent sur les rebords postérolatéraux de la langue et elles contiennent environ 1 300 bourgeons du goût. Les papilles **circumvallées** se trouvent sur la face postérieure de la langue selon une position en V inversé et sont au nombre de 8 à 10; chacune contient environ 250 bourgeons du goût.

Les papilles fongiformes et filiformes (celles situées le plus vers l'avant) sont innervées par la branche de la corde tympanique de la septième paire crânienne (facial), les papilles filiformes (situées en arrière) sont innervées par la branche linguo-tonsillaire de la neuvième paire crânienne (glossopharyngien) et les papilles **circumvallées** sont innervées premièrement par la dixième paire crânienne (vague) et par une petite exten-

sion provenant de la neuvième paire crânienne (glossopharyngien).



Le goût au palais mou est apporté par la branche superficielle de la septième paire crânienne (facial), les papilles pharyngiennes du goût sont associées avec la branche pharyngienne de la neuvième paire crânienne (glossopharyngien) et les papilles du goût associées à l'épiglotte et au tiers supérieur de l'œsophage sont innervées par la branche laryngienne supérieure de la dixième paire crânienne (vague).

Les perceptions gustatives (amer, salé, sucré, acide) sont situées à divers endroits de la bouche. Les papilles capables de reconnaître ces goûts se retrouvent en quantité et qualité variable. Ainsi, les récepteurs qui détectent le goût amer se situent principalement au palais mou et sont en moindre quantité dans la bouche; ceux du salé sont situés aux deux tiers antérieurs de la langue (papilles fongiformes) et ceux de l'acide se retrouvent surtout au palais mou.

L'amer est le goût qui est le plus souvent altéré par la prise de médicaments. Par contre, le goût sucré est le dernier touché puisque la surface de la langue est recouverte de nombreuses papilles (fongiformes et **circumvallées**) capables de le détecter. C'est ce goût qui est le moins touché par la prise de médicaments; une altération du goût sucré est donc un indicateur de la sévérité et de l'ampleur de l'atteinte. Une altération d'un goût spécifique (ex. : salé ou sucré) n'exclut toutefois pas l'atteinte des autres mais elle oriente le diagnostic vers une cause médicamenteuse plus probable. Il y a donc lieu de questionner davantage le patient sur les autres perceptions gustatives à ce moment.

Physiologie

Le mécanisme du goût est lié aux échanges de sodium et de potassium dans les papilles. Les différents goûts perçus ont une action directe sur la stimulation des ions de la membrane des cellules neuroépithéliales de la papille et le résultat est la génération d'une action sur les neurones et le cheminement de l'information jusqu'au cortex cérébral. Les mécanismes pathogéniques potentiellement associés aux désordres du goût sont premièrement une atrophie locale des papilles gustatives, une rupture ou une blessure de causes physique ou chimique; deuxièmement un dommage causé aux projections des neurones; troisièmement un déséquilibre du cycle de régénération cellulaire et quatrièmement une modification des récepteurs en raison d'un changement chronique dans l'environnement local comme la salivation^{1,3}. La salive est l'agent solubilisant des saveurs leur permettant de faire un meilleur contact avec les papilles

gustatives. La diminution du flot salivaire ou xérostomie, problème rencontré avec la prise de médicament à action anticholinergique ou adrénolytique, est donc associée à une diminution du goût^{5,7}. De plus, non seulement nous aurons un problème de salivation, un problème lié au goût, mais nous aurons également un problème à la mastication donc à l'alimentation car nous savons que tous ces facteurs sont interreliés.

Dysgueusie iatrogénique

L'altération du goût d'origine médicamenteuse ne fait pas l'objet d'études approfondies^{2,7,8}. En pratique, rares sont les cliniciens qui lors de leur anamnèse interrogent leur patient sur cet effet. Souvent, on l'identifiera par découverte fortuite puisque plusieurs patients ne s'en plaignent pas ou ne sont pas en mesure de l'exprimer clairement. La documentation scientifique rapporte une liste de médicaments susceptibles de provoquer ce problème. L'impact d'une telle manifestation peut être très variable selon l'intensité, la sévérité et la durée de traitement prévue. Lorsque la thérapie médicamenteuse est de courte durée, la problématique peut être tolérable. Toutefois, à long terme, une dysgueusie médicamenteuse affecte grandement la qualité de vie du patient. Nombre de médicaments peuvent affecter le goût si l'on considère la dysgueusie comme une conséquence possible de la xérostomie induite par les médicaments^{2,7,8}. Toutefois, certaines classes de médicaments peuvent provoquer une altération des perceptions gustatives sans même que la xérostomie soit en cause.

Mécanismes physiopathologiques

La différenciation, la croissance, l'intégrité architecturale et fonctionnelle des papilles gustatives et de leurs récepteurs dépendent des protéines salivaires. Les médicaments qui altèrent la synthèse, l'architecture ou l'activité de ces protéines peuvent donc altérer le goût. Divers mécanismes physiopathologiques sont à l'origine des distorsions gustatives induites par les médicaments. En altérant l'homéostasie corporelle, les médicaments entraînent une cascade d'événements tant d'ordre biochimique que d'ordre chémosensoriel. Ces changements biologiques peuvent donc modifier les perceptions sensorielles puisqu'il y a bris de l'équilibre requis pour le fonctionnement normal des papilles gustatives. Les hypothèses avancées sont multiples et complexes : déficience en zinc (par chélation), altération du métabolisme du zinc (au niveau moléculaire), altération des interactions du zinc comme cofacteur de la gustine (protéine des papilles gustatives qui maintient l'homéostasie et l'intégrité des chémorécepteurs gustatifs), excrétion du médicament dans la salive, inhibition de la régénération des cellules gustatives, interférence avec le second messager, interférence avec le cytochrome

P-450 réductase, modification des flux ioniques des canaux calciques ou sodiques, inhibition de l'AMPC, lésions de la double membrane cellulaire lipidique, etc.^{2,8}. L'identification du mécanisme précis impliqué dans la distorsion gustative iatrogénique pourrait éventuellement nous permettre d'avoir une approche thérapeutique plus systématisée. Quelques essais ont été faits à ce jour en ce sens mais ils demeurent pour le moment à titre d'expérimentation plutôt que d'usage clinique².

Médicaments susceptibles d'induire une distorsion gustative

Les données de la documentation scientifique énonçant les médicaments susceptibles d'induire une distorsion gustative reposent principalement sur des cas anecdotiques plutôt que sur des études rigoureuses^{2,7,8}. Toutefois, l'ampleur des cas rapportés laisse croire que l'on devrait porter une attention plus particulière à ce type d'effet indésirable de manière à pouvoir mieux le gérer.

Le Tableau I présente en résumé la liste des principales classes de médicaments ayant fait l'objet de rapport de cas et leur incidence lorsque disponible. Tous les médicaments d'une même classe n'ont pas nécessairement la même imputabilité. De même, tous les médicaments n'ont pas provoqué tous les types de distorsions gustatives et toutes les distorsions gustatives n'ont pas le même impact chez tous les patients. Pour en connaître davantage sur un agent précis, les lecteurs sont invités à consulter les références plus exhaustives sur le sujet^{2,5,7,8}.

Approche thérapeutique

Pour la majorité des dysgueusies iatrogéniques, l'arrêt de l'utilisation du médicament suffit pour retrouver la perception gustative. En général, le risque de voir survenir une telle distorsion est lié à la dose et à la durée de traitement. Il arrive cependant que certains patients ressentent cet effet indésirable rapidement après la prise d'une faible dose de médicament et qui plus est, qu'il puisse parfois provoquer une distorsion sévère et permanente. De plus, l'altération de la forme originale du médicament lorsqu'il est trituré ou mâché peut aussi induire localement une dysgueusie. Il faut donc s'assurer que le médicament peut être trituré ou mâché sans problème avant de l'administrer.

Comme première approche des dysgueusies, il importe d'éliminer la présence de xérostomie. Si ce problème est observé, il faut considérer les médicaments pouvant provoquer une diminution importante du débit salivaire, revoir leur posologie ou évaluer à nouveau la nécessité de les poursuivre. En tout temps, il y a lieu de

Tableau I : Principaux médicaments ayant induit des distorsions gustatives ^{1,2,5,7,8}

CLASSES DE MÉDICAMENTS	TYPE D'EFFETS	INCIDENCE	MÉCANISME
CARDIOVASCULAIRES <i>IECA</i> (captopril et autres)	Agueusie, hypogueusie, dysgueusie, phantogueusie (salé, sucré)	1 à 20 %	Chélation du zinc, inhibition gustine
<i>BCC</i> (amlodipine, nifédipine, diltiazem)	Agueusie, dysgueusie, phantogueusie (sucré, salé, métallique)	0,1 à 9 %	Blocage du canal calcique des récepteurs gustatifs
<i>Antiarythmiques</i> (amiodarone, mexilétine, procainamide)	Phantogueusie (amer), dysgueusie, agueusie	0,5 à 4 %	Inhibition du potentiel d'action des récepteurs
<i>Diurétiques</i> (HCT, furosémide, amiloride...)	Dysgueusie, phantogueusie (amer, sucré), hypogueusie	< 2 %	Inhibition des récepteurs ioniques, A excrétion de zinc, déplétion zinc, inhibition gustine
<i>Hypolipémiants</i> (cholestyramine, fibrates, inhibiteurs HMG-Coa réductase)	Dysgueusie, agueusie	< 1 %	Inhibition de vitamine A
<i>β-bloquants</i> (propranolol, labétalol)	Dysgueusie, hypogueusie	< 1 %	Altération des catécholamines
Autres médicaments cardiotropes Nitrates, méthyldopa, hydralazine, doxazosine, etc.	Dysgueusie, hypogueusie, phantogueusie (amer, métallique)	< 1 %	Altération des catécholamines, chélation du zinc, inhibition gustine
Anti-infectieux Céphalosporines	Dysgueusie, hypogueusie, phantogueusie (métallique)	< 1%	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Macrolides	Hypogueusie, agueusie, dysgueusie (amer)	0,1 à 3,6 %	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs, chélation du zinc
Métronidazole	Hypogueusie, phantogueusie (métallique)	12 %	Glossite, inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Pénicillines	Hypogueusie, dysgueusie	0,1 à 15 %	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Quinolones	Dysgueusie, phantogueusie	1 %	Inhibition CYP-450 réductase
Sulfamides	Agueusie sucrée, phantogueusie (métallique)	cas	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Tétracyclines	Dysgueusie	cas	Blocage des récepteurs
Antifongiques (terbinafine, griséofulvine, amphotéricine, kétoconazole)	Dysgueusie, hypogueusie, phantogueusie (métallique)	0,1 à 3,9 %	Inhibition stéroïdogénèse, inhibition du CYP-450 réductase
Antiviraux (didanosine, zidovudine)	Hypogueusie, dysgueusie, agueusie	1 à -10 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
A.I.N.S. (ibuprofène, indométhacine, diclofénac, sulindac...)	Hypogueusie, dysgueusie, agueusie	< 1 %	Inhibition PGs, déplétion zinc/gustine
Corticostéroïdes Béclométhasone, flunisolide...	Hypogueusie	< 1 %	Inhibition de l'activité des récepteurs membranaires
Hypoglycémiant Biguanides, tolbutamide, glipizide, insuline	Agueusie, hypogueusie, phantogueusie	1 à 3 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Antihistaminiques (loratadine, prométhazine)	Dysgueusie, hypogueusie	< 1 %	Inhibition CYP-450 réductase
Décongestionnant (pseudoéphédrine)	Dysgueusie	1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
PSYCHOTROPES Anxiolytiques/hypnotiques (alprazolam, diazépam, oxazépam, flurazépam, zopiclone ...)	Agueusie, hypogueusie, dysgueusie (métallique, amer)	0,1 à 6 %	Blocage des récepteurs membranaires, inhibition gustine, inhibition de la transmission neuronale des récepteurs

CLASSES DE MÉDICAMENTS	TYPE D'EFFETS	INCIDENCE	MÉCANISME
Antidépresseurs Amines tertiaires et secondaires, trazodone, bupropion, sertraline, paroxétine, venlafaxine	Dysgueusie, hypogueusie, phantoguesie	0,1 à 9 %	Inhibition des récepteurs 5-HT & NA, inhibition de la transmission neuronale des récepteurs, xérostomie
Antipsychotiques Fluphénazine, rispéridone, trifluopérazine	Phantoguesie, phantoguesie amer	< 1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Lithium	Dysgueusie, phantoguesie (salé, amer)	< 1 %	Inhibition du canal sodique, inhibition NA
RELAXANTS MUSCULAIRES Baclofen, cyclobenzaprine, méthocarbamol, dantrolène	Agueusie, dysgueusie, phantoguesie (amer, métallique)	< 5 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs, déplétion zinc, inhibition des canaux calciques
ANTIPARKINSONIENS Lévodopa, pergolide, trihexyphénidyle	Dysgueusie, hypogueusie, phantoguesie (amer)	0,1 à 40 %	Action DA, chélation zinc, inhibition adélate cyclase
ANTICONVULSIVANTS Carbamazépine, phénytoïne	Agueusie, phantoguesie (amer)	< 1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs, stomatite, glossite
ANTINÉOPLASIQUES Bléomycine, cytarabine, 5-FU, lomustine, méthotrexate, vincristine...	Hypogueusie, agueusie, dysgueusie, phantoguesie (amer)	Ad 10 %	Stomatite, inhibition ADN, inhibition de la régénération des récepteurs, inhibition AMPc, chélation zinc, inhibition gustine...
IMMUNOSUPPRESSEURS Azathioprine	Phantoguesie	< 1 %	Chélation zinc, inhibition gustine
ANTIÉMÉTIQUES Métoclopramide	Hypogueusie	cas	Chélation zinc, inhibition gustine
Granisétron	Dysgueusie	2 %	Inhibition CYP - 450 réductase
ANTI-H2 Cimétidine, famotidine	Dysgueusie, hypogueusie, phantoguesie	< 1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
ANTISPASMODIQUE Scopolamine	Hypogueusie	0,1 % à > 1 %	Inhibition de l'activité des récepteurs

s'assurer de maintenir une bonne hydratation; parfois l'ajout d'un sialagogue tel que Salagen^{MD} ou Sialor^{MD} pourrait être intéressant⁵. Si la xérostomie n'est pas en cause, on doit considérer les médicaments ayant le potentiel d'induire des distorsions gustatives par d'autres mécanismes. Si on suspecte une cause à effet, on pourra penser à diminuer sa posologie et à substituer le médicament pour un autre de sa classe ou d'une autre classe thérapeutique.

Une modification pour une alimentation qui tient compte du type de distorsion gustative identifié par le patient pourrait permettre de palier le problème de même que le fait de maximiser la saveur et la texture des aliments¹. Toutefois, les changements à l'alimentation, soit en salant ou en sucrant davantage, ne peuvent s'appliquer à toutes les conditions médicales.

Comme autre approche, il serait intéressant d'envisager l'ajout d'un agent thérapeutique quelconque lorsque l'arrêt de l'agent causal ne suffit pas pour retrouver le sens perdu. Toutefois, les essais pharmacologiques en ce sens sont peu nombreux²; l'apport supplémentaire de zinc ayant probablement le plus souvent été rapporté^{2,9}. Cette utilisation de suppléments de zinc (25 à 100 mg/jour) 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 questionnable puisque le zinc lui-même peut induire des distorsions du goût.

La détection des troubles gustatifs précocement en cours de traitement est à privilégier car plusieurs d'entre eux peuvent devenir chroniques, irréversibles au point d'affecter la qualité de vie des patients et devenir

ainsi une cause supplémentaire d'inobservance au traitement médicamenteux.

Le goût est selon certains un sens secondaire non essentiel à la vie... mais dénués de certains sens, croyons-nous vraiment que tous garderont le plaisir de vivre aussi longtemps...

Pour toute correspondance :

Josée Martel, pharm

Département clinique de pharmacie

C.H.R.G.

2601, de la Canardière

Beauport (Québec) G1J 2G3

Téléphone : (418) 663-5650

Télécopieur : (418) 666-6463

Courriel : Josee_Martel@ssss.gouv.qc.ca

Abstract

Various conditions can lead to the loss of taste including contact disorders (taste buds do not respond to a stimulus), neurological difficulties (gustatory information is not processed) and medication therapy. The purpose of this article is to review the current situation regarding taste disorders related to medication therapy.

Références

- 1 Cullen M, Leopold DA. Disorders of smell and taste. *Med Clin North Am* 1999; 83(1): 57-74.
- 2 Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders. *Drug safety* 1994; 11(5) : 318-77.
- 3 Schiffman SS. Taste and smell in disease (first of two parts). *New Engl J Med* 1983; 308(21):1275-1279.
- 4 Schiffman SS. Taste and smell in disease (second of two parts). *New Engl J Med* 1983; 308(21):1337-43.
- 5 Ackerman BH, Ksbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy* 1997; 17(3) : 482-96.
- 6 Kahle W, Léonhardt H, Platzer W. 1987. *Anatomie 2, viscères*. Flammarion. ISBN ; 2-257-12252-6 : 188-9.
- 7 Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. *Special Care in Dentistry* 1994; 14(3): 96-102.
- 8 Ratrema M, Guy C, Nelva A, et al. Troubles du goût d'origine médicamenteuse: analyse de la Banque Nationale de Pharmacovigilance et revue de la littérature. *Thérapie* 2001; 56 : 41-50.
- 9 Heyneman CA. Zinc deficiency and taste disorders. *Ann Pharmacother* 1996; 30(2): 186-7.