



HAL
open science

L'amaigrissement d'origine iatrogène et conseils à l'officine

Keo You

► **To cite this version:**

Keo You. L'amaigrissement d'origine iatrogène et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01733260

HAL Id: hal-01733260

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733260v1>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2014

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 SEPTEMBRE 2014, sur un sujet dédié à :

**L'AMAIGRISSEMENT D'ORIGINE
IATROGENE ET CONSEILS A L'OFFICINE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Keo YOU

né le 06 Octobre 1987

Membres du Jury

Président : Joël COULON, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy

Directeur : Joël COULON

Juges : Gabriel TROCKLE, Professeur des Universités à la faculté de Pharmacie de Nancy
Aurélien RANTE, Docteur en pharmacie
Alexandre DAPREMONT, Diététicien au CHU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2013-2014

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Louis SCHWARTZBROD

Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

*Section
CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI ☒	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND ☒	87	Environnement et Santé
Pierre LABRUDE (retraite 01-11-13)	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER 86 Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD 11 Anglais

⌘ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

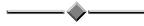
86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur COULON Joel,

Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger et de présider cette thèse,

Pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre réactivité,,

Veillez trouver ici l'expression de ma haute considération et de ma sincère gratitude

A Monsieur TROCKLE Gabriel,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements

A Monsieur DAPREMONT Alexandre,

Cadre de santé, C.H.U. de Nancy

Pour me faire l'honneur d'avoir accepté de faire parti de mon jury et de me faire bénéficier de vos compétences dans le domaine

Un grand merci pour votre disponibilité, pour toutes vos réponses à mes questions.

Merci pour avoir répondu présent pour faire partie de ce jury.

A Monsieur RANTE Aurelien,

Docteur en Pharmacie à Pierrepont,

Pour avoir accepté de juger ce travail en tant que pharmacien d'officine, je suis ravi que tu fasses parti de mon jury

A ma famille,

Pour leur présence et leurs encouragements,

Pour avoir toujours cru en moi et pour m'avoir permis de suivre mes études dans les meilleures conditions

A Elisabeth et à son équipe

Pour sa gentillesse, sa disponibilité, et pour tout ce qu'elle m'a appris et apporté.

A toute l'équipe de la pharmacie COTTEL,

Pour m'avoir transmis leur connaissance

A Jonathan et Aurelien,

Pour tous les bons moments passés pendant ses années d'études.

A Camille,

Merci d'avoir répondu présente lorsque j'avais besoin de toi,

Parce que tu m'as poussé à faire ma thèse et m'a beaucoup aidé,

Merci pour ta bonne humeur.

LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
1 INTRODUCTION.....	6
2 PREMIERE PARTIE : Besoins nutritionnels	7
2.1 Définition.....	7
2.2 Rappel sur les nutriments (Métabolisme et rôle).....	7
2.2.1 Définition.....	7
2.2.2 Rôle et métabolisme.....	7
2.2.2.1 Lipides	7
2.2.2.2 Glucides.....	11
2.2.2.3 Protéines.....	14
2.2.2.4 Vitamines	17
2.2.2.5 Minéraux et oligo-éléments	18
2.3 Les apports nutritionnels recommandés	19
2.3.1 Définition	19
2.3.2 Besoins énergétiques.....	20
2.3.3 Besoins en macro-nutriments.....	21
2.3.4 Besoins en micro-nutriments	21
2.3.4.1 Vitamines	21
2.3.4.2 Minéraux et oligo-éléments	22
2.3.5 Besoins en fibres.....	22
2.3.6 Apports hydriques	23
3 DEUXIEME PARTIE : AMAIGRISSEMENT ET IATROGENIE.....	24
3.1 Iatrogénie	24
3.1.1 Définition.....	24
3.1.2 Histoire.....	24
3.1.3 Organismes d'évaluation et AMM.....	25
3.1.3.1 La Pharmacovigilance au niveau national	25

3.1.3.2	La Pharmacovigilance au niveau européen	25
3.1.3.3	La Pharmacovigilance au niveau mondial	26
3.2	Amaigrissement	26
3.3	Classes pharmacologiques de médicaments	27
3.3.1	Classes provoquant une perte de poids directe ou une perte d'appétit.....	27
3.3.1.1	Amphétaminiques	27
3.3.1.1	Analogues LHRH GnRH.....	28
3.3.1.2	Antalgiques morphinomimétiques.....	30
3.3.1.3	Antidépresseurs	31
3.3.1.4	Antiparkinsoniens dopaminergiques.....	33
3.3.1.5	Antiviraux	34
3.3.1.6	Biphosphonates	36
3.3.1.7	Cytotoxiques	37
3.3.1.8	Interférons.....	39
3.3.1.9	Hypoglycémisants oraux.....	42
3.3.1.10	Parasympathomimétique.....	44
3.3.2	Classes provoquant des troubles du goût.....	45
3.3.2.1	Physiologie du goût :	46
3.3.2.2	Troubles du goût par modification de la salive.....	50
3.3.2.3	Troubles du goût par carence.....	50
3.3.2.4	Troubles du goût par lésion de l'épithélium gustatif.....	51
3.3.2.5	Troubles du goût par interférence au niveau de la transduction	52
3.3.3	Classes provoquant une dysphagie.....	55
3.3.4	Classes provoquant des troubles gastriques	61
3.3.4.1	Rappel sur l'appareil digestif	61
3.3.4.2	Le rôle des sécrétions digestives dans la digestion	63
3.3.4.3	Les troubles gastriques et les médicaments les provoquant.....	64

4	TROISIEME PARTIE : CONSEILS A L'OFFICINE	69
4.1	Dénutrition et amaigrissement.....	69
4.2	Evaluation des apports alimentaires.....	71
4.3	Conseils préventifs généraux alimentaires	72
4.4	Les compléments nutritionnels oraux	73
4.4.1	Définition.....	73
4.4.2	Fabricants de compléments nutritionnels oraux.....	74
4.4.3	Les différents compléments nutritionnels oraux.....	74
4.4.3.1	Les mélanges polymériques.....	75
4.4.3.2	Les mélanges contenant un macronutriment.....	79
4.4.4	La prise en charge Caisse Maladie	80
4.4.5	Les modalités de la prescription	81
4.5	Pour les troubles du goût.....	83
4.6	Pour les dysphagies.....	85
4.6.1	La posture	85
4.6.2	Les textures	86
4.6.3	Etouffement.....	87
4.7	Pour les troubles gastriques.....	88
4.7.1	La constipation.....	88
4.7.2	La diarrhée.....	90
4.7.3	Le reflux gastro-œsophagien.....	92
4.7.4	La candidose oropharyngée.....	94
4.7.5	L'œsophagite	94
4.7.6	La gastrite	95
4.7.7	Le météorisme	96
4.7.8	Nausées et vomissements	97
5	CONCLUSION	100

	ANNEXE.....	100
6	BIBLIOGRAPHIE.....	102

LISTE DES ABREVIATIONS

ADDFMS : Aliment Diététique Destiné à des Fins Médicales Spéciales

AFFSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicaments et des produits de santé

ATP : Adénosine Triphosphate

CNO : Compléments Nutritionnels Oraux

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

EMA : European Medicines Agency

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Follicle Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : High Density Lipoprotein

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

LDL : Low Density Lipoprotein

LH : Luteinizing Hormone

LHRH : Luteinizing Hormone Releasing Hormone

LPPR : Listes des Produits et Prestations Remboursables

ISRS : Inhibiteurs Spécifiques de Recapture de la Sérotonine

MNA : Mini Nutritional Assesement

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNNS : Programme National Nutrition Santé

SNC : Système Nerveux Central

1 INTRODUCTION

Lorsque nous parlons de variation de poids d'origine iatrogène, nous avons tout de suite à l'esprit une augmentation, notamment due aux corticoïdes. Nous sous-estimons bien souvent la perte de poids, hors il s'avère que de nombreux médicaments peuvent l'induire.

Dans une société où l'obésité est un sujet de santé publique, nous avons tendance à négliger l'amaigrissement alors qu'il est nuisible pour l'état de santé. C'est pour cela qu'il doit être pris au sérieux.

Le pharmacien se retrouve donc confronté directement aux patients qui en sont touchés. La prévention est un enjeu important, car un amaigrissement une fois installé est plus compliqué à traiter.

Dans un premier temps nous allons faire un rappel sur les besoins physiologiques de l'organisme en nutriments ainsi que leurs métabolismes.

Ensuite nous verrons les différentes classes de médicaments impliquées ainsi que leurs mécanismes d'actions. Le traitement de nombreuses pathologies est touché, que ce soit par un effet direct, par une altération des saveurs ou par une modification des capacités à s'alimenter.

Nous finirons par une partie traitant des conseils que nous pouvons apporter aux patients lors de la délivrance au comptoir afin de prévenir ces effets. Nous verrons également dans cette dernière partie les compléments alimentaires qui peuvent être délivrés aux personnes ayant besoin d'un regain de poids.

2 PREMIERE PARTIE : Besoins nutritionnels

2.1 Définition

Les besoins nutritionnels sont définis par « la quantité moyenne de nutriments nécessaires quotidiennement pour assurer le développement de l'organisme, le renouvellement des tissus, le maintien d'un bon état de santé physique et psychique, et l'activité conforme à ses conditions de vie. » (1)

2.2 Rappel sur les nutriments (Métabolisme et rôle)

2.2.1 Définition

Les nutriments sont composés par deux catégories :

- Les macro-nutriments : il s'agit des protéines, glucides et lipides
- Les micro-nutriments : il s'agit des vitamines et minéraux

2.2.2 Rôle et métabolisme

2.2.2.1 Lipides

Définition :

Dans l'alimentation, les lipides sont les matières grasses, retrouvés sous forme d'huile ou de cire. Les lipides se définissent avec une caractéristique physique ; ils ne sont pas ou peu solubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques, cette caractéristique n'est cependant pas systématique. Ce sont des molécules qui sont hydrophobes ou amphipatiques (une partie hydrophobe et une partie hydrophile).

Rôles :

Les rôles des lipides sont divers et nombreux :

- Isolations :
 - o Electrique : ils permettent la constitution d'un potentiel électrique membranaire
 - o Mécanique et thermique
 - o Imperméabilité
- Précurseurs : ils seront transformés en molécules d'intérêt biologique (vitamines, hormones, messagers,...)
- Energie : avec les glucides, les acides gras sont une voie essentielle de la production d'énergie
- Structures : composants essentiels des membranes cellulaires

Les lipides de l'alimentation sont constitués essentiellement de triglycérides, de phospholipides et de stérols.

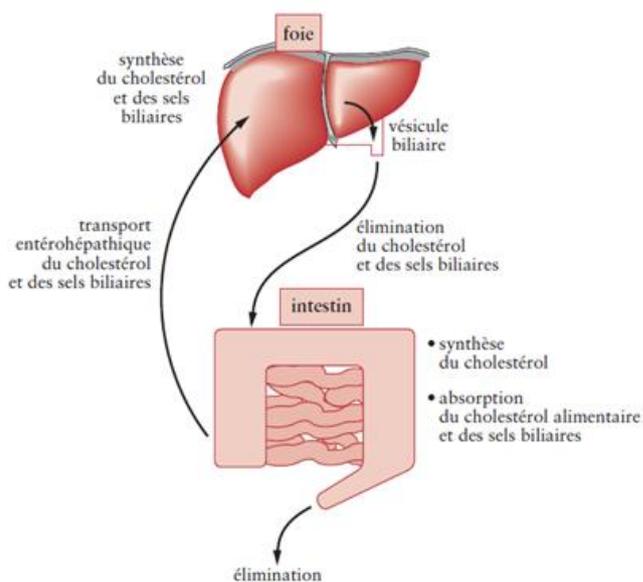


Figure 1 Métabolisme des lipides (52)

Triglycérides

Les triglycérides sont des glycérides où les trois groupements hydroxyles du glycérol sont estérifiés par des acides gras.

Les triglycérides alimentaires sont hydrolysés en acides gras et glycérol dans la lumière intestinale par la lipase pancréatique.

C'est sous cette forme que les acides gras sont transportés dans le plasma ou stockés.

Phospholipides

Les phospholipides sont les constituants principaux des membranes cellulaires et sont dégradés par des phospholipases sécrétées par le pancréas.

Cholestérol

C'est la substance lipidique la plus importante au niveau métabolique. En plus de son rôle structural au sein des membranes, il est le point de départ de la biosynthèse des hormones stéroïdes. Environ 50% du cholestérol est apporté par l'alimentation, les 50% restants proviennent de la synthèse de novo à partir de l'acétyl CoA.

Dans le langage courant on entend souvent parler de « bon cholestérol » et de « mauvais cholestérol ». Il s'agit en fait du même cholestérol associé à une lipoprotéine différente lors du transport, soit le LDL (basse densité), soit le HDL (haute densité).

Le HDL transporte le cholestérol en excès au niveau des organes pour les emmener au foie où ils seront éliminés, il correspond au « bon cholestérol ».

Le LDL transporte le cholestérol vers les cellules de l'organisme. Lorsque le cholestérol se dépose sur les parois artérielles et s'accumule, il se forme alors des plaques de graisses, appelées athéromes, il correspond au « mauvais cholestérol ».

Catabolisme :

- Les acides gras

Les acides gras en excès, après un repas riches vont être β oxydé pour être transformés en Acétyl-CoA. Il s'agit d'une réaction en chaîne qu'on appelle « hélice de Lynen ».

L'Acétyl-CoA est une molécule très importante car il est le centre d'un carrefour métabolique des lipides et aussi une voie vers le métabolisme des glucides.

Par contre, en cas de besoin d'acides gras, l'Acétyl-CoA va pouvoir être transformé en acide gras à nouveau. Elle permet aussi de reformer du cholestérol ou des triglycérides si l'organisme en a besoin.

Le bilan énergétique de la dégradation des acides gras varie en fonction du nombre de carbone qui les composent. Par exemple pour l'acide stéarique qui comporte 18 atomes de carbone on obtiendra 146 ATP, pour l'acide palmitique qui comporte 16 atomes de carbones on obtiendra 129 ATP.

- Les Triglycérides

Ils sont stockés dans les adipocytes. Lorsque l'organisme a besoin d'énergie et que le glucose est insuffisant, ils sont hydrolysés dans la lumière intestinale, les acides gras et glycérol ainsi formés vont être transportés au foie par la veine porte.

Ils vont venir formés des Acétyl-CoA :

- Par le biais de la β -oxydation pour les acides gras
- Par le biais de la glycolyse pour les glycérols

- Le Cholestérol

La dégradation du cholestérol se fait par oxydation dans le foie et aboutit à la formation d'acides biliaires. Ils seront éliminés par voie intestinale.

Une partie du cholestérol est transporté aux tissus périphériques pour y être transformé en hormones stéroïdiennes

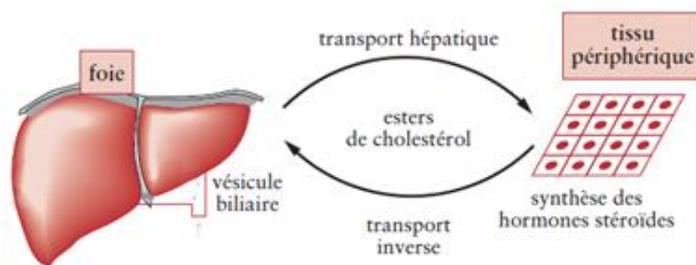


Figure 2 Transformation du cholestérol en hormones stéroïdes (52)

2.2.2.2 Glucides

Définition :

Appelés aussi hydrates de carbone, carbohydrates ou saccharides, il s'agit de polyalcools répondant la plupart du temps à la formule $C_n(H_2O)_n$. Le monomère des glucides est l'ose. Tout glucide une fois hydrolysé fournira une molécule d'ose.

Les glucides les plus répandus sont la cellulose (polymère de glucose le plus abondant et assurant le soutien des tissus végétaux), l'amidon et le glycogène.

Souvent désignés également comme « sucres », ce terme prête à confusion. Son sens reste ambigu et peut être interprété différemment. En effet, un glucide n'a pas forcément un goût sucré, seuls certains monosaccharides ou disaccharides le sont.

Rôles :

Le tableau I résume les rôles des différents glucides.

Tableau I Rôles des glucides

Structural	Les glycosaminoglycanes entrent dans la composition de la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs
Energétique	Le glucose ainsi que le glycogène peut être utilisé pour produire de l'énergie, qui se présente sous la forme d'ATP
Métabolique	Les glucides entrent dans la composition de nombreuses molécules (coenzymes, acides nucléiques...)
Reconnaissance et communication	En étant liés aux protéines et aux lipides, ils composent les gènes ABO et contribuent aux processus de la communication cellulaire

Catabolisme :

Lors de la digestion, les glucides alimentaires finiront par se retrouver sous forme de glucose au niveau de l'intestin et passer ensuite dans le sang. C'est uniquement sous cette forme que la production d'ATP pourra se faire. Une partie du glucose sera stockée sous forme de glycogène dans le foie et dans les muscles. Le glucose pourra ainsi être libéré si nécessaire pour produire de l'énergie. (Figure 3)

La glycolyse correspond à la 1^{ère} partie de la dégradation du glucose, elle se produit dans le cytoplasme, suivi par le cycle de Krebs ou la fermentation lactique. Cette étape aboutit à la formation de molécule d'ATP riche en énergie et de pyruvate.

Après cette glycolyse, le pyruvate formé aura deux destinées possibles :

- En aérobie : le pyruvate ira dans la mitochondrie pour être transformé en AcétylCoA et il entrera dans le cycle de Krebs.
- En anaérobie : le pyruvate formera du lactate. Ce dernier est transporté vers le foie pour fournir une production rapide d'énergie lors d'un important effort.

En aérobie, l'AcétylCoA entre ensuite dans le cycle de Krebs poursuivant ainsi le catabolisme des glucides après la glycolyse. Ce cycle se fait dans la mitochondrie et aboutit à la dégradation du substrat et à la production d'énergie sous forme d'ATP. (Tableau II)

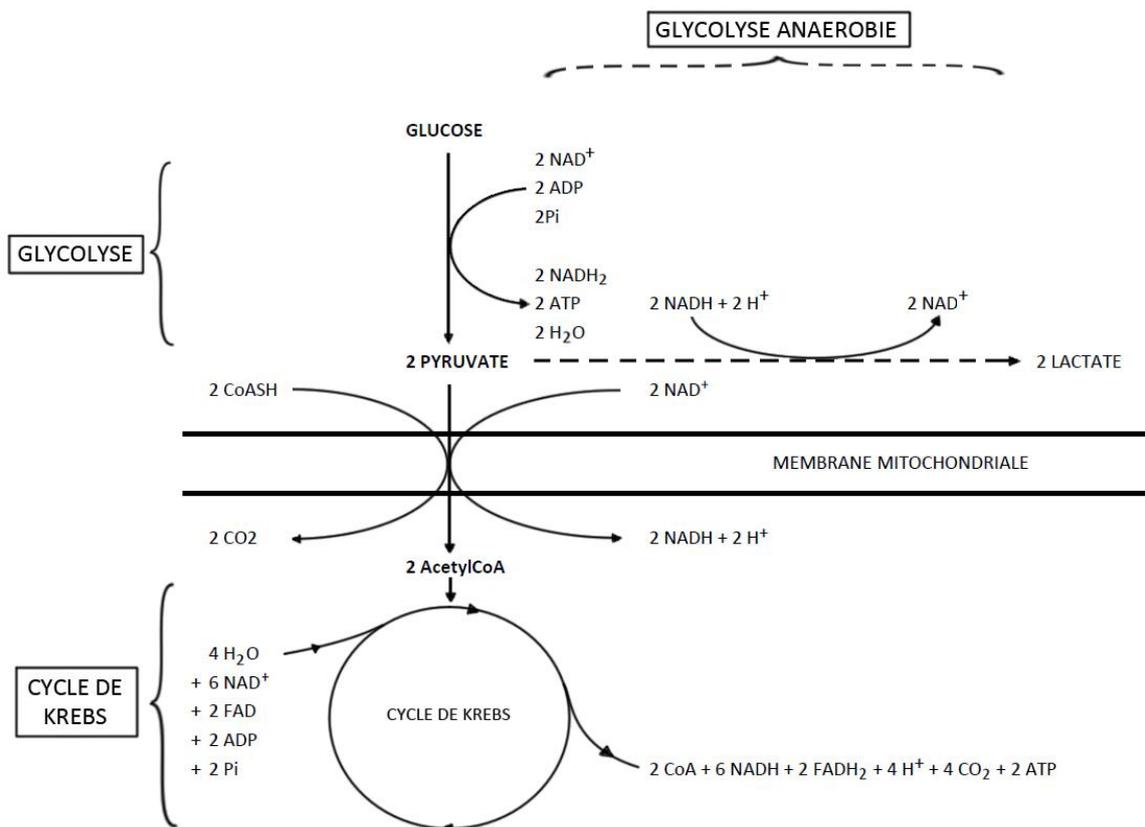


Figure 3 Les différentes étapes du catabolisme des glucides

Tableau II Bilan énergétique obtenu sous forme d'ATP au cours de la glycolyse :

ETAPES	MOLECULES PRODUITES	ENERGIE FORMEE
Glycolyse	2 ATP+ 2 NADH (formera 2x3 ATP = 6 ATP)	8 ATP
Pyruvate en Acetyl CoA	2 NADH (formera 2x3 ATP = 6 ATP)	6 ATP
Cycle de Krebs	2 ATP + 6 NADH (formera 6x3 ATP = 18 ATP) + 2FADH (formera 2x2 ATP = 4 ATP)	24 ATP
TOTAL		38 ATP

Le stockage du glucose :

Le glucose en excès ne sera pas catabolisé il sera stocké sous forme de glycogène, qui est un polysaccharide. Le stock se situe à deux endroits : le foie et les muscles.

La réaction inverse qui permet de libérer le glucose en cas de nécessité est la glycogénolyse. Elle se fait soit dans le foie, soit dans les muscles.

La néoglucogenèse (ou gluconéogenèse) :

Elle permet la synthèse de glucose à partir de précurseurs non-glucidiques. Elle se fait notamment lors d'une période de jeûne longue mais aussi quand les stocks de glycogène ne sont plus suffisants. Ces précurseurs sont :

- Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides des tissus adipeux
- Les acides aminés issus de la dégradation des protéines
- Le lactate situé dans les muscles

Régulation de la glycémie :

La régulation de la glycémie dans le sang est faite par 2 hormones : l'insuline et le glucagon.

- L'insuline régule l'augmentation de la glycémie qui se fait suite à une prise alimentaire. Elle se fait grâce au stockage du glucose sous forme de glycogène, on parle de glycogénogénèse.
- Le glucagon régule le taux de glycémie durant les périodes de jeûne.

2.2.2.3 Protéines

Définition :

Les protéines sont des molécules composées d'acides aminés reliés entre eux par une liaison peptidique. Ils sont formés par un répertoire comprenant 20 acides aminés.

Un enchaînement de moins de 50 d'acides aminés définit un peptide alors qu'un enchaînement de plus de 50 acides aminés définit une protéine. C'est l'ordre de la séquence et la conformation prise par les acides aminés qui va distinguer une protéine d'une autre.

Les acides aminés possèdent de nombreuses fonctions au sein de l'organisme :

- Composants structurels
- Enzymes
- Hormones

- Transports
- Défenses
- Motrices
- Stockage de matériel (ferritine)
- ...

Dans l'organisme, il existe un phénomène constant nommé « turn-over » (Figure 4), qui correspond à un équilibre entre la dégradation et la resynthèse de protéines à partir des acides aminés produits :

- Les protéines alimentaires seront dégradées par protéolyse pour libérer des acides aminés.
- Et inversement une synthèse protéique à partir des acides aminés va se produire.

Ce renouvellement permet à l'organisme de s'adapter aux différentes situations nutritionnelles et physiopathologiques.

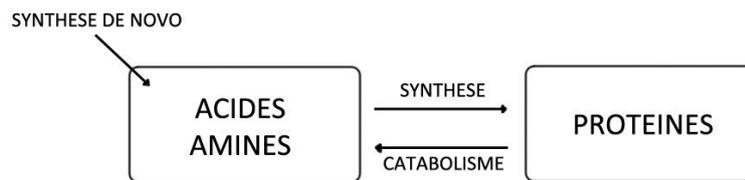


Figure 4 « turn over » protéique

Digestion : La digestion des protéines se fait en 3 étapes.

- Etape intraluminale : les protéines sont dégradées en peptides et acides aminés par différentes enzymes
 - o Estomac : pepsine
 - o Pancréas : trypsine, chymotrypsine, élastase, carboxypeptidases
 - o Intestin grêle : aminopeptidases
- Etape membranaire : les peptides vont être hydrolysés par des aminopeptidases au niveau de la bordure en brosse des entérocytes
- Etape cytosolique : les di- et tri-peptides restant seront hydrolysés par des di- et tri-peptidases en acides aminés

75% des acides aminés formés vont être réutilisés pour la synthèse de nouvelles protéines.

25% des acides aminés seront catabolisés, cette perte devra donc être compensée par un apport alimentaire.

Le métabolisme de l'acide aminé se fait en 2 étapes :

- L'enlèvement de l'azote aminé
 - o Éliminé par le foie sous forme d'urée
 - o Éliminé par le rein sous forme de NH_4^+
- Le catabolisme du radical carboné ; on distingue les acides aminés glucoformateurs et cétoformateurs
 - o Glucoformateurs : peuvent rejoindre la néoglucogenèse pour être convertis en intermédiaire de la glycolyse et du cycle de l'acide citrique.
 - o Cétoformateurs : peuvent rejoindre la cétogénèse pour être convertis en corps cétoniques.

Le schéma suivant récapitule le devenir des protéines :

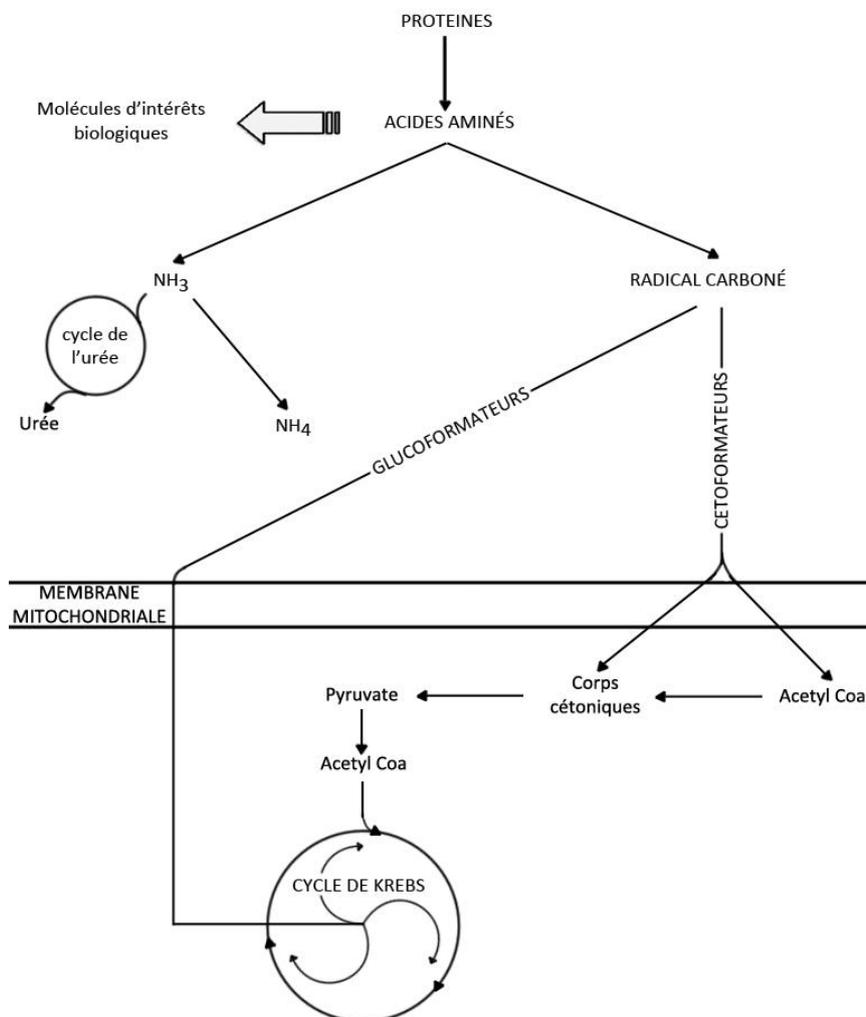


Figure 5 Métabolisme des protéines

2.2.2.4 Vitamines

Définition :

Ce sont des substances organiques, et contrairement aux oligo-éléments, leurs besoins journaliers n'excèdent pas quelques milligrammes étant donné qu'ils jouent le rôle de coenzymes et cofacteurs dans des réactions enzymatiques.

Toutes les vitamines doivent être apportées par l'alimentation sauf cas particuliers tels que la vitamine D obtenue par exposition aux UV solaires, ainsi que la vitamine K synthétisée par la flore microbienne digestive.

Rôles :

La classification se fait d'après leur solubilité, on distingue donc 2 groupes : liposoluble et hydrosoluble. Le tableau III regroupe les rôles de chaque vitamine.

Tableau III Rôles des vitamines hydrosolubles

	Vitamine	Molécule	Rôle
HYDROSOLUBLE	Vitamine B1	Thiamine	Production de l'énergie et participation à la transmission de l'influx nerveux ainsi qu'à la croissance
	Vitamine B2	Riboflavine	Métabolisme glucidique, lipidique, protidique, croissance, mécanisme de la vision
	Vitamine B5	Acide pantothénique	L'état de la peau et des muqueuses, aide à la cicatrisation des plaies Fabrication et régulation des neurotransmetteurs
	Vitamine B6	Pyrodoxine	Métabolisme des protéines et des acides aminés
	Vitamine PP ou B3	Niacine	Coenzyme d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire, croissance
	Vitamine B9	Acide folique	Métabolisme des acides aminés et des acides nucléiques, métabolisme cérébral et nerveux « la vitamine de la femme enceinte » : effet protecteur contre les malformations congénitales du tube neural chez le fœtus
	Vitamine B12	Cobalamine	Formation des globules rouges, coenzyme, synthèse des acides nucléiques et protéines
	Vitamine C	Acide ascorbique	Propriétés anti-oxydantes
	Vitamine H ou B8	Biotine	Métabolisme intermédiaire des glucides, lipides et protéines

Tableau IV Rôles des vitamines liposolubles

	Vitamine	Molécule	Rôle
LIPOSOLUBLE	Vitamine A	Rétinol	Mécanismes de la vision, croissance, maintien de la peau et des muqueuses, rôle hormonal, antioxydant
	Vitamine D	Calciférol	Métabolisme calcique et phosphorique
	Vitamine E	Tocophérol	Anti-oxydant
	Vitamine K1	Phytoménadione Phylloquinone	Coagulation sanguine, fixation du calcium sur les os

Les vitamines liposolubles vont être absorbées en même temps que les lipides, et pourront être stockées, contrairement aux hydrosolubles; à l'exception de la vitamine B12.

2.2.2.5 Minéraux et oligo-éléments

Définition :

Minéraux et oligo-éléments sont des éléments inorganiques importants, voire indispensables pour l'organisme. On différencie les minéraux (ou macro-éléments) des oligo-éléments, par la quantité quotidienne qu'il faut apporter à l'organisme : de l'ordre du gramme pour les minéraux et de l'ordre du milligramme pour les oligo-éléments.

Bien que présents à faibles concentrations, ils ont un rôle important dans de nombreux processus de l'organisme comme on peut le voir dans les tableaux V et VI.

Tableau V Rôles des minéraux

Minéraux	Rôles
Sodium (Na)	Equilibre hydro-électrique, fonctionnement des systèmes nerveux et musculaires
Potassium (K)	Equilibre hydro-électrique, fonctionnement des systèmes nerveux et musculaires, réactions stomacales et rénales
Calcium (Ca)	Constituant du squelette, contraction musculaire
Magnésium (Mg)	Réactions énergétiques, synthèse de protéines, transcription de l'ADN, activation d'enzymes, transmission des influx nerveux
Phosphore (P)	Constituant du squelette, des acides nucléiques, membranes (phospholipides), énergie (ATP), équilibre acido-basique
Chlore (Cl)	Régulation de la pression osmotique, acide chlorhydrique de l'estomac

Tableau VI Apports nutritionnels conseillés pour la population française

Oligo-éléments	Rôles
Fer (Fe)	Constituant de l'hémoglobine et d'enzymes
Zinc (Zn)	Antioxydant, synthèse protéique, transcription du génome, métabolisme des AGPI, synthèse des prostaglandines
Cuivre (Cu)	Minéralisation des os, régulation des neurotransmetteurs, métabolisme du fer, immunité
Sélénium (Se)	Activation d'enzymes, antioxydant, modulation des réponses immunitaires, détoxification des métaux lourds
Iode (I)	Structure moléculaire d'hormones thyroïdiennes
Chrome (Cr)	Métabolisme des glucides, des lipides et des acides nucléiques, expression de gènes
Manganèse (Mn)	Métabolisme glucidique et lipidique, détoxification de radicaux libres
Molibdène (Mo)	Métabolisme des acides aminés soufrés et des purines
Fluor (F)	Protection des dents et du squelette
Arsenic (As)	Métabolisme énergétique, métabolisme de la méthionine
Bore (B)	Métabolisme du glucose, des lipides et des acides aminés, formation de l'os, stabilisation des membranes, érythropoïèse
Nickel (Ni)	Métabolisme de la méthionine
Silicium (Si)	Synthèse du collagène et des protéoglycanes, formation de l'os
Vanadium (Va)	Action possible au niveau de la thyroïde et de l'os

2.3 Les apports nutritionnels recommandés

2.3.1 Définition

L'alimentation est censée apporter une quantité suffisante d'énergie et des différents macronutriments et micronutriments permettant d'assurer l'ensemble des besoins de l'organisme. En France, l'ANSES a défini des valeurs appelées « Apports nutritionnels

conseillées ». Ces besoins varient d'un individu à un autre, c'est pourquoi ces valeurs sont un repère et définies par l'ANSES comme « l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5% des individus), population en bonne santé ou supposée comme telle. ».

2.3.2 Besoins énergétiques

Les besoins énergétiques d'une personne sont fonction des dépenses faites par l'organisme, qui sont liées principalement :

- au métabolisme de base : énergie utilisée au repos pour le fonctionnement des organes, cela représente 60% à 70%
- à l'activité physique, c'est le second poste de dépenses énergétiques
- à la digestion alimentaire, représente environ 0% de la dépense énergétique totale

L'équilibre entre l'apport et les dépenses permet de stabiliser le poids corporel. Quand l'apport est inférieur à la dépense, il y a perte de poids. Et inversement, quand l'apport est supérieur à la dépense, il y a alors prise de poids. Nos modes d'alimentation et nos activités physiques influent fortement dans ces variations de poids, mais les facteurs génétiques peuvent également expliquer jusqu'à 40% des différences entre individus.

Pour la population, les apports journaliers conseillés moyens en énergie sont de l'ordre de 2200 kcal pour les femmes et de 2700 kcal pour les hommes.

Actuellement, on utilise l'indice de masse corporelle (IMC) pour définir un « poids idéal ». Il se calcule en faisant le rapport de la masse sur la taille au carré :

$$\frac{\text{masse (en kg)}}{\text{taille (en m)}^2}$$

Tableau VII Interprétation du résultat de l'IMC

Maigreur	<18,5
Poids normal	18,5 à 25
Surpoids	25 à 30
Obésité	30 à 40
Obésité morbide	>40

2.3.3 Besoins en macro-nutriments

Le tableau VIII regroupe les besoins en macro-nutriments

Tableau VIII Besoin en macro-nutriments, d'après l'ANSES

LIPIDES	GLUCIDES	PROTEINES
35 à 45% 1g de lipides fournit 9kcal.	50 à 55% 1g de glucides fournit 4kcal.	0,83 g/kg/j pour un adulte 1 g/kg/j pour une personne âgée 1g de protéines fournit 4kcal.

2.3.4 Besoins en micro-nutriments

2.3.4.1 Vitamines

Le tableau IX regroupe les besoins en vitamines chez l'Homme et chez la Femme.

Tableau IX Besoins en vitamines, d'après l'AFFSA

	Homme	Femme
Vitamine C (mg)	110	110
Vitamine B1 (mg)	1,3	1,1
Vitamine B2 (mg)	1,6	1,5
Vitamine B3 (mg)	14	11
Vitamine B5 (mg)	5	5
Vitamine B6 (mg)	1,8	1,5
Vitamine B8 (µg)	50	50
Vitamine B9 (µg)	330	300
Vitamine B12 (µg)	2,4	2,4
Vitamine A (µg)	800	600
Vitamine E (mg)	12	12
Vitamine D (µg)	5	5
Vitamine K (µg)	45	45

2.3.4.2 Minéraux et oligo-éléments

Le tableau X regroupe les besoins en minéraux et oligo-éléments chez l'Homme et la Femme.

Tableau X Besoins en minéraux et oligo-éléments, d'après l'AFSSA

	Homme	Femme
Calcium (mg)	900	750
Phosphore (mg)	750	750
Magnésium (mg)	420	360
Fer (mg)	9	16
Zinc (mg)	12	10
Cuivre (mg)	2	1,5
Fluor (mg)	2,5	2
Iode (µg)	150	150
Sélénium (µg)	60	50
Chrome (µg)	65	55

2.3.5 Besoins en fibres

Les fibres sont présentes dans les végétaux mais ne sont pas digérées et n'apportent pas d'énergie, 2 types de fibres existent :

- Fibres solubles : pectine, gomme, mucilage, ... ; moins irritantes que les insolubles car se gorgent d'eau et forment un gel
- Fibres insolubles : cellulose, lignine

L'apport recommandé en fibres est de l'ordre de 25 à 30g par jour. On les retrouve dans les céréales, les fruits secs, les légumineuses, les légumes et les fruits.

Leurs rôles sont divers, ils régulent le transit, l'absorption des glucides et lipides, aident à l'élimination du LDL-cholestérol.

2.3.6 Apports hydriques

L'apport total en eau devrait être de 2 à 2,5 litres par jour, ce chiffre comprend l'eau contenue dans les aliments ingérés.

Ces chiffres ne sont bien entendu que des valeurs à titre indicatif. Les besoins hydriques varient d'une personne à une autre car dépendent de plusieurs facteurs, notamment l'âge et l'activité physique. Le sport et la chaleur sont des éléments qui accélèrent la déshydratation de l'organisme. Dans des cas d'activité physique intense, l'organisme pourra perdre jusqu'à un litre et demi d'eau en une heure.

3 DEUXIEME PARTIE : AMAIGRISSEMENT ET IATROGENIE

3.1 Iatrogénie

3.1.1 Définition

La iatrogénie médicamenteuse désigne les effets indésirables induits par un médicament, ces risques sont souvent sous-estimés par les patients.

Il existe deux types de risques iatrogènes :

- Evitables :
 - o Une prise non appropriée du médicament : mauvais dosage, mauvais moment,...
 - o Une erreur médicamenteuse, qui correspond à un dysfonctionnement non intentionnel dans le processus de la prise en charge du patient qui peut survenir à plusieurs moments : la prescription, la délivrance, l'administration,...
- Non évitables :
 - o Un effet indésirable, qui correspond à un effet nocif survenant à la suite d'une prise médicamenteuse à une posologie normale
 - o Une allergie à un composant

Tout le monde est concerné par la iatrogénie médicamenteuse, mais plus particulièrement les personnes âgées à cause de la polymédication importante, mais également une moins bonne observance et une élimination plus lente des principes actifs.

3.1.2 Histoire

Depuis l'Antiquité, les scientifiques ont conscience que les principes actifs ayant un effet bénéfique peuvent s'accompagner d'un éventuel effet négatif. Ce n'est qu'en 1952 que le premier ouvrage consacré aux effets indésirables fut rédigé par Leo Meyler intitulé

« Meyler's Side Effects of Drugs » et en 1975 que la mention « effets indésirables » vit le jour au sein du Vidal.

Depuis, de nombreux ouvrages dédiés aux effets néfastes des médicaments voient le jour régulièrement.

3.1.3 Organismes d'évaluation et AMM

3.1.3.1 *La Pharmacovigilance au niveau national (2)*

Actuellement, en France, le système de pharmacovigilance repose sur 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) qui sont répartis dans les Centres Hospitaliers Universitaires.

Ils sont coordonnés par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Leurs missions principales sont de :

- Recueillir les déclarations d'effets indésirables
- Réaliser des enquêtes et des études afin d'analyser les risques et contribuer à la mise en place de plans de suivi de gestion des risques
- Estimer la sécurité d'emploi d'un médicament
- Prendre les mesures nécessaires pour continuer à assurer la sécurité d'emploi : précautions, contre-indications, voire même le retrait d'un produit.
- Informer les professionnels de santé, les patients et les associations de patients.
- Participer à la politique de santé publique concernant la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Tout notre système national de pharmacovigilance s'intègre au sein d'une organisation européenne de pharmacovigilance (eudravigilance) et d'évaluation du médicament (agence européenne du médicament : EMA).

3.1.3.2 *La Pharmacovigilance au niveau européen (2)*

En 1995, l'Agence européenne des médicaments (EMA) est créée et implantée à Londres. Cette organisation recueille les informations provenant de chaque état membre, qui sont au nombre de 27. La coopération de tous ces pays a pour but de mettre en place des mesures pour répondre aux problèmes mis en évidence par les informations obtenues.

3.1.3.3 *La Pharmacovigilance au niveau mondial (2)*

L'OMS a essayé une première tentative de surveillance des effets indésirables des médicaments commercialisés en 1962, un an après la crise sanitaire du Thalidomide qui entraîna la naissance de milliers d'enfants souffrant de malformations congénitales. Dès 1963, 12 centres nationaux de pharmacovigilance coordonnés voient alors le jour.

A Genève était implanté en 1971 un centre mondial de l'OMS dénommé le WHO Drug Monitoring Center. Depuis 1978, ce site a été transféré en Suède et se nomme désormais le WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring. Ce centre qui collabore avec l'OMS se charge d'alimenter la base de données mondiales Vigibase sur les réactions indésirables aux médicaments.

Il analyse les différentes notifications provenant des pays qui participent aux programmes à travers le monde afin (3) :

- De recenser les réactions indésirables dues aux médicaments
- D'évaluer le risque
- De participer à des recherches pour mettre au point des médicaments plus sûrs et efficaces.

3.2 Amaigrissement

L'amaigrissement correspond à une perte de poids mais aucune définition précise en terme de perte pondéral n'a été défini. C'est à l'appréciation de chaque médecin de considérer si il y a oui ou non un amaigrissement, pour cela il tiendra compte du poids perdu par le patient et à quelle vitesse celle-ci a eu lieu.

On peut considérer qu'il y a nécessité de prendre en charge la perte de poids quand celle-ci est d'au moins 5% en 1 mois ou 10% en 6 mois pour certains, ou quand elle est au moins de 5% en 6 à 12 mois. (4)

3.3 Classes pharmacologiques de médicaments

3.3.1 Classes provoquant une perte de poids directe ou une perte d'appétit

3.3.1.1 *Amphétaminiques*

C'est en 1937 que Davidoff et Reifenstein ont décrit pour la première fois les propriétés anorexigènes de l'amphétamine chez l'homme. Les composés amphétaminiques ont été les premiers à être décrits comme ayant des caractéristiques anorexigènes, c'est-à-dire la propriété de réduire l'appétit.

Ils agissent en provoquant une stimulation du système nerveux central (SNC) ainsi qu'un effet de type sympathomimétique périphérique. La stimulation du SNC entraîne une stimulation de l'éveil, de l'humeur, une diminution de la sensation de fatigue, une augmentation de la confiance en soi et de la capacité à se concentrer, mais également un effet anorexigène. Tous ces effets des amphétamines proviennent de l'augmentation de la libération de noradrénaline, dopamine et sérotonine à partir des terminaisons monoaminergiques centrales. L'effet anorexique de l'amphétamine résulte des effets centraux sur la libération de dopamine. (5)

La perte de poids, l'anorexie et la diminution de l'appétit sont des effets indésirables fréquents.

En France, les seuls médicaments dérivés amphétaminiques encore utilisés sont ceux contenant comme principe actif le bupropion (ZYBAN®) et le méthylphénidate (CONCERTA®, QUASYM®, RITALINE®)

Le méthylphénidate est un principe actif disponible en France depuis 1995, utilisé chez l'enfant de 6 ans et plus présentant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Il s'agit d'un psychostimulant ayant une structure chimique dérivée de l'amphétamine. Les principes commercialisés sont inscrits sur la liste des stupéfiants et soumis à une restriction de prescription et de délivrance, à savoir ; Prescription limitée à 28 jours et prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes et/ou aux services spécialisés en neurologie, psychiatrie et pédiatrie.

Une anorexie, diminution de l'appétit, diminution modérée de la prise de poids et de la croissance en cas de traitement prolongé chez l'enfant a été observée de manière fréquente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Tableau XI Effets indésirables dus au Methylphénidate

Methylphénidate	Fréquents
	Anorexie
	Diminution de l'appétit
	Diminution de la prise de poids
	Diminution de la croissance
	Perte de poids
	Douleurs abdominales, gêne abdominale, dyspepsie
	Diarrhées, nausées, vomissements
	Sécheresse buccale

Un ralentissement modéré de prise de poids et/ou un léger retard de croissance ont été rapportés lors d'une utilisation à long terme de psychostimulants chez les enfants. Cet effet sur la croissance est réversible à l'arrêt du traitement. (6) (7) (8)

Tableau XII Effets indésirables dus au Bupropion

Bupropion	Fréquents	Peu fréquents
	Vomissements, douleurs abdominales, constipation	Anorexie
	Sécheresse buccale	
	Troubles du goût	

3.3.1.1 Analogues LHRH GnRH

Il s'agit de médicaments qui entraînent une diminution de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent les fonctions testiculaires chez l'homme, et la sécrétion d'œstradiol gonadique chez la femme.

Les analogues de la GnRH déclenchent la sécrétion de FSH et de LH au niveau de l'hypophyse, ses effets sont différents en fonction du mode d'administration :

- En administration discontinue, proche de la sécrétion physiologique, elle entraîne une augmentation de la libération de FSH et de LH.
- En administration continue, le maintien d'une concentration constamment élevée de GnRH entraîne, après une stimulation transitoire, une diminution de leur libération. En absence de FSH et de LH, il y a chute de la sécrétion des estrogènes ou des androgènes, conduisant à une véritable castration chimique. L'effet de l'administration continue de GnRH est généralement réversible en deux mois environ après l'arrêt du traitement, et le fonctionnement normal reprend.

Dans un délai de 3 à 4 semaines on observe une diminution des taux de LH et FSH provoquant des taux d'androgènes ou d'œstrogènes équivalents à ceux observés après castration ou après ménopause, aussi longtemps que le produit est administré.

(2)

Dans le cas d'une FIV :

Au cours de la phase folliculaire, le pic de LH se déclenche lorsqu'un taux d'oestradiol atteint 300 à 350 pg/ml. Lors d'une FIV, un tel taux d'oestradiol s'observe rapidement dû au développement de plusieurs follicules, et ceci bien avant que ces follicules arrivent à un niveau de maturité nécessaire. Pour éviter ce pic de LH, et donc une ovulation prématurée, il faut agir au niveau de l'hypophyse : c'est le rôle des analogues de la LH-RH (ou GnRH), agonistes ou antagonistes, actuellement utilisés en routine en FIV qui éliminent le risque d'ovulation prématurée.

Tableau XIII Effets indésirables dus aux analogues LHRH GnRH

	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
ELIGARD		Nausées, diarrhées	Constipation, dyspepsie, vomissements
			Bouche sèche
ENANTONE LP		Perte de poids	Anorexie
		Nausées, douleur abdominale, constipation	Vomissements
			Diarrhées
			Bouche sèche
SYNAREL		Perte de poids	
GONAPEPTYL	Douleurs abdominales	Nausées	Douleur abdominale, constipation, diarrhées, vomissements

Des nausées ou des vomissements peuvent être observés chez 3 à 4 % des patients traités par un analogue de la LHRH.

Les troubles intestinaux ou une anorexie sont décrits chez moins de 1 % des patients. (9)

3.3.1.2 Antalgiques morphinomimétiques

La morphine et les dérivés morphiniques vont se lier sur le SNC en se fixant sur les récepteurs aux opiacés impliqués dans le phénomène de la perception de la douleur :

- Récepteurs μ des endorphines et des enképhalines
- Récepteurs κ des endorphines
- Récepteurs δ des enképhalines

L'effet analgésique est obtenu en élevant le seuil de perception de la douleur, un effet euphorisant est également produit, celui-ci participe à l'amélioration de l'état douloureux.

De part ce mécanisme d'action, il en découle de nombreux effets indésirables pouvant jouer sur le poids. En effet, le syndrome de sevrage entraîne la perte d'appétit et l'anorexie. On

peut rajouter à cela des nausées, vomissements, constipations qui vont influencer sur les habitudes alimentaires des patients.

Des symptômes de sevrage ont été observés suite au relais d'un traitement prolongé par la morphine par du fentanyl sous forme de patch, malgré une bonne efficacité analgésique. Dans ce cas là, il est recommandé de les traiter par la prise de faibles doses de morphine à durée d'action courte.

Un syndrome de sevrage peut également se présenter lors d'une première administration de buprénorphine chez certains patients présentant une opiodépendance marquée.

Dans tous les cas, à l'arrêt brutal d'un antalgique opioïde fort on observera un syndrome de sevrage plus ou moins prononcé.

En règle générale, il faut arrêter progressivement le traitement analgésique opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage.

Tableau XIV Syndromes de sevrage morphinique chez le patient morphino dépendant (10)

Après 8 à 16 heures	<u>syndrome de moyenne gravité</u> : bâillements, larmoiements, rhinorrhée, transpiration, irritabilité
Après 24 à 36 heures	<u>syndrome de gravité modérée</u> : dilatation pupillaire, chair de poule, tremblement, anorexie
Après 2-3 jours	<u>syndrome sévère</u> : vomissements, diarrhées, perte pondérale, myoclonies, crampes
Après 3 jours	<u>syndrome prolongé</u> : insomnie, agitation et inquiétude, hyperpnée, hypertension artérielle, hyperpyrexie

3.3.1.3 Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments susceptibles d'améliorer l'humeur déprimée en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif. Cette caractéristique les distingue des molécules comme les amphétamines, les anxiolytiques, les opiacés, voire certains hypnotiques, tous ces produits qui ne modifient que l'une ou l'autre des composantes de la dépression et peuvent à terme aggraver sa symptomatologie.

Seul chez les antidépresseurs ISRS ont été observé une diminution du poids et une anorexie de façon significative. Les prises pondérales ou les pertes de poids sont documentées de façon très variable en fonction des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

D'après l'hypothèse monoaminergique de la dépression, il y a un déficit en sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques dans les états dépressifs. Il est donc logique de trouver un antidépresseur capable d'augmenter le taux de sérotonine dans les espaces synaptiques. L'action des ISRS se situe au niveau du transporteur pré-synaptique de la sérotonine, ce qui permet de bloquer la recapture de celle-ci. (11)

Les ISRS sont dit sélectifs parce qu'ils agissent uniquement sur la recapture spécialisée de la sérotonine, par opposition à d'autres antidépresseurs qui peuvent aussi agir sur d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la dopamine et l'acide gamma aminobutyrique.

Le mécanisme d'action des ISRS s'explique en deux grandes parties :

- Les ISRS vont bloquer la pompe de transport de la sérotonine (5HT), ce qui va permettre d'augmenter sa concentration au niveau de l'espace synaptique. Cet excès en sérotonine va stimuler les autorécepteurs 5HT_{1A}, ce qui va augmenter l'activité neuronale ainsi qu'une diminution de la libération de sérotonine au niveau de la fente synaptique. Lors de cette étape, l'état dépressif n'est pas modifié, mais l'inhibition comportementale est levée.
- Au cours d'un traitement chronique avec un ISRS, la stimulation continue de ces autorécepteurs va entraîner leur désensibilisation. La sérotonine n'inhibe plus sa propre libération, la transmission sérotoninergique va donc être augmentée. La libération de la sérotonine au niveau axonale est provoquée. (12)

Tableau XV Effets indésirables des ISRS (13)

	Très fréquents	Fréquents
Citalopram	Sécheresse buccale, nausées	Diminution de l'appétit, diminution du poids
		Diarrhée, vomissements, constipation
Fluoxétine	Diarrhées Nausées	Vomissements Dyspepsies Bouche sèche Perte de poids
Paroxétine	Nausées	Diminution de l'appétit Constipation, diarrhées, vomissements, sécheresse buccale
	Diarrhées, nausées, sécheresse buccale	Anorexie Dysgueusie Douleur abdominale Vomissements Constipation Dyspepsie

Le citalopram, la fluoxétine et la paroxétine sont les 3 médicaments ISRS qui présentent le risque le plus important de perte de poids.

3.3.1.4 Antiparkinsoniens dopaminergiques

La maladie de Parkinson est une maladie du système nerveux central qui touche les neurones producteurs de dopamine, substance jouant un rôle important dans le contrôle des mouvements mais également dans l'humeur et les émotions. Les signes cliniques de la maladie sont principalement une rigidité, un tremblement au repos et une lenteur des mouvements.

Dans la maladie de Parkinson, du fait de la dégénérescence des neurones dopaminergiques des noyaux gris centraux, il y a une déficience en dopamine. On cherche à compenser cette déficience en dopamine par augmentation de sa synthèse et de sa libération ou par réduction de son catabolisme. Il ne s'agit là que d'un traitement symptomatique qui ne s'attaque pas à la cause de la maladie qui poursuit son évolution.

Deux types de médicaments existent pour compenser le déficit en dopamine : la Lévodopa (ou L-DOPA, transformée en dopamine dans le cerveau) et les agonistes dopaminergiques.

Tableau XVI Effets indésirables des antiparkinsoniens dopaminergiques

	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents
Pramipexole	Nausées	Constipation, vomissements	
		Perte de poids	
Cabergoline	Douleurs abdominales Dyspepsie Gastrite Nausées	Constipation, vomissements	Vomissements
		Douleurs abdominales, nausées	
Ropinirole	Vomissements, nausées	Douleurs abdominales Pyrosis	

On observe d'autres effets dopaminergiques : des troubles digestifs (nausées, vomissements, anorexie, sécheresse de la bouche, constipation ou diarrhées) qui peuvent survenir surtout pendant la période d'ajustement de la posologie, généralement atténués par la prise de nourriture avec le traitement et une progression lente des doses. Ces effets sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et sont responsables de la perte de poids à cause du désordre alimentaire engendré. (14)

Avec la Lévodopa, en début de traitement, on observe une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des modifications du goût qui peuvent généralement être soulagés en prenant avec des aliments ou en augmentant la dose plus progressivement.

Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration, la posologie pourra être à nouveau augmentée progressivement. Des médicaments anti-nauséeux, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés, si nécessaire. Ce sont aussi des antagonistes dopaminergiques mais leur action est périphérique.

3.3.1.5 Antiviraux

Il existe plusieurs types d'antiviraux selon leur mécanisme d'action :

- Inhibiteurs de la transcriptase inverse
 - o Inhibiteurs nucléosidiques (INTI)

- Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)
- Analogues nucléotidiques
- Associations de molécules
- Inhibiteurs de la protéase
- Inhibiteurs de l'intégrase
- Inhibiteurs de fusion et d'entrée
 - Inhibiteurs de la fusion
 - Inhibiteurs d'entrée : récepteur C-C chimiokine de type 5 (CCR5)
- Inhibiteurs de maturation

Suite à la prise de ces médicaments, on peut observer une lipodystrophie qui se traduit par une lipoatrophie : fonte du tissu adipeux périphérique, atrophie des boules de Bichat, creusement au niveau des pommettes des tempes et des orbites, perte de masse grasseuse au niveau des fesses, ce qui donne un aspect de vieillissement prématuré.

Les causes de ces manifestations multifactorielles ne sont pas complètement élucidées à ce jour. Plusieurs hypothèses ont cependant été formulées, dont certaines relient la lipoatrophie à l'usage des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et la lipo-accumulation à celui des inhibiteurs de la protéase. Les mécanismes en cause seraient une toxicité mitochondriale et un dérèglement au niveau de la maturation des lignées cellulaires adipeuses.

L'acidose lactique est également un effet observable même s'il est plus rare, cela peut se manifester par une perte de poids. Elle est engendrée par les effets toxiques des médicaments sur les mitochondries, qui empêchent ces organelles de décomposer le glucose par les voies métaboliques habituelles. Il en résulte une surproduction d'acide lactique. (15)

Des vomissements, diarrhées, nausées sont fréquemment constatés avec ce traitement, surtout lors des premières semaines.

Tableau XVII Effets indésirables des antiviraux

	Fréquents
Abacavir	Anorexie, nausées, vomissements
Amprenavir	Anorexie
Lopinavir + ritonavir	Perte de poids, perte de l'appétit
Emtricitabine + éfavirenz + ténofovir disoproxil	Anorexie
Ritonavir	Perte de poids, anorexie

3.3.1.6 *Biphosphonates*

Les biphosphonates sont des analogues du pyrophosphate, ayant le pouvoir d'inhiber la calcification des os, via sa fixation au niveau des cristaux d'hydroxyapatite.

Les biphosphonates ont une forte affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse. Ils agissent en interférant dans le micro-environnement de la résorption osseuse. En effet, leur action anti-ostéoclastique s'effectue par l'inhibition du recrutement et l'induction de l'apoptose des ostéoclastes. (16)

Parallèlement, ils inhibent la sécrétion de prostaglandines et d'interleukines par les ostéoblastes bloquant ainsi la stimulation des ostéoclastes. (17)

Les effets indésirables des bisphosphonates sont principalement d'ordres gastro-duodénaux : dysphagie, œsophagite, érosions, ulcérations œsophagiennes, douleurs abdominales, ballonnements, constipation, diarrhées, flatulences, dyspepsie, nausées, vomissements, régurgitations acides, méléna, ulcérations oropharyngées. L'oesophagite est l'effet le plus caractéristique et récurrent.

Tous ces effets indésirables peuvent empêcher le patient de continuer une alimentation correcte.

Tableau XVIII Effets indésirables des biphosphonates

	Fréquent
Alendronate monosodique	Douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, diarrhées, flatulences, ulcère oesophagien, dysphagie, ballonnement abdominal, régurgitation acide
Clodronate disodique tétrahydraté	Diarrhées, nausées, vomissements
Acide ibandronique injectable	Diarrhées, vomissements, dyspepsie, douleur gastro-intestinale, affection dentaire
Acide ibandronique par voie orale	Oesophagite, gastrite, reflux gastro-oesophagien, dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées
Pamidronate sodique	Nausées, vomissements
Risédrone	Constipation, dyspepsie, nausées, douleurs abdominales, diarrhées
Acide zolédronique	Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie

3.3.1.7 *Cytotoxiques*

Les cytotoxiques sont des médicaments utilisés en thérapies anticancéreuses, rhumatologiques et immunologiques. Ils agissent sur les mécanismes impliqués dans la multiplication cellulaire normale ou tumorale par action directe ou indirecte sur l'ADN.

La majorité des cellules normales de l'organisme, comme les cellules musculaires, cellules cardiaques, cellules du cerveau et les cellules osseuses, se divisent et se multiplient très souvent. Elles sont généralement très peu influencées par ces médicaments.

Les cytotoxiques sont des poisons cellulaires à effet antiprolifératif qui ne sont pas dirigés spécifiquement contre les cellules cancéreuses et sont par conséquent toxiques pour toutes les cellules et notamment celles à renouvellement rapide comme par exemple, les cellules ciliées, cellules de la moelle osseuse et les cellules de la paroi de la bouche et de l'intestin, les spermatozoïdes. Ceux-ci peuvent être affectés par des médicaments cytotoxiques et conduisent à des effets secondaires.

Cette classe comprend:

- des inhibiteurs de la mitose
- des antimétabolites
- des substances alkylantes
- des antibiotiques
- d'autres cytotoxiques, telle l'enzyme asparaginase

Les molécules suivantes sont impliquées très fréquemment ou fréquemment dans l'anorexie et la perte d'appétit : Azacitidine, Aziathropine, Capécitabine, Cladribine, Clofarabine, Fludarabine, Gemcitabine, Mercaptopurine, Méthotrexate disodique, Nélarabine.

Ces médicaments sont fortement émétisants, le potentiel émétisant varie au niveau des délais et de la durée d'apparition mais aussi au niveau de la sévérité des manifestations selon les molécules et les associations.

Trois types de vomissements sont observés :

- les vomissements aigus : immédiatement après l'injection (actinomycine D, ...)
- les vomissements retardés : pour le cisplatine et le cyclophosphamide, le maximum de vomissements se situe entre 12 et 24 heures après le début de la chimiothérapie et persiste quelques heures à 48 heures.
- les vomissements anticipés : chez des patients qui ont déjà reçu des cures de chimiothérapie.

Tableau XIX Effets indésirables des cytotoxiques

	Très fréquent	Fréquents
Azacitidine	Anorexie, diarrhées, vomissements, constipation, nausées, douleurs abdominales	Hémorragie gastro-intestinale, hémorragie hémorroïdaire, dyspepsie, perte de poids
Aziathropine	Nausées et anorexie avec vomissements occasionnels	
Capécitabine	Anorexie, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales	Hémorragie gastro-intestinale, constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche
Cladribine par voie sous cutanée	Nausées, vomissement, constipation, diarrhées, perte d'appétit	Douleurs gastro-intestinales, flatulence
Clofarabine	Vomissements, nausées, diarrhées	Anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation, perte de poids, hématurie, douleurs abdominales, stomatite, douleur de l'abdomen supérieur
Fludarabine	Vomissements, diarrhées, nausées	Anorexie
Gemcitabine	Vomissements, nausées	Anorexie, diarrhées, constipation
Mercaptopurine		Nausées, vomissements, diarrhées, anorexie
Méthotrexate voie orale		Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées
Méthotrexate disodique	Dyspepsie, nausées, perte d'appétit	Diarrhées
Nélarabine	Diarrhées, vomissements, constipation, nausées	Anorexie, stomatite, douleurs abdominales
Pemetrexed	Diarrhées, vomissements, nausées, anorexie	Constipation

3.3.1.8 Interférons

La plupart des cellules de l'organisme libèrent des facteurs de croissance, des interférons alpha, beta et gamma, lorsqu'elles sont envahies par des virus, notamment les virus à RNA.

Il existe 2 types d'interférons :

- Interférons de type 1, dits « antiviral »

Presque toutes les cellules de l'organisme synthétisent les interférons de type 1, notamment les leucocytes, les fibroblastes et les cellules épithéliales

- o Interférons alpha
- o Interférons beta

- Interférons de type 2, dits « immun »

C'est l'interféron immun car il est synthétisé principalement par les cellules NK, les lymphocytes Th-1 et Tc

- o Interférons gamma

Les interférons alpha et beta font partis des facteurs de l'immunité innée, ils constituent la première défense de l'organisme contre les agressions virales en concomitance avec les cellules NK.

En thérapeutique, les interférons alpha sont utilisés dans le traitement des hépatites B et C, le but est d'éradiquer le virus pour éviter l'évolution.

Les interférons beta sont utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques, ils permettent de diminuer les poussées grâce à leurs propriétés immunomodulatrices (-) : ils inhibent la production d'interféron gamma et donc la prolifération de lymphocytes Tc, ils provoquent une activité T suppressive.

Les interférons gamma sont utilisés dans le traitement de la granulomatose septique chronique grâce à leurs propriétés immunomodulatrices (+) qui s'opposent à celles de l'interféron beta : ils activent donc les cellules NK, les macrophages et les lymphocytes Th-1.

La majorité des réactions indésirables observées avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérées, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de ce médicament peut être temporairement diminuée ou les injections interrompues, selon l'avis du médecin.

Les effets indésirables des interférons ont été principalement rapportés avec les interférons alfa, mais l'expérience clinique limitée suggère que les interférons bêta et gamma ont les mêmes effets indésirables.

Ces effets indésirables sont observés chez 30 % à 40 % des patients traités par interféron alfa et sont moins fréquemment associés à l'interféron bêta. Les fréquences varient en fonction du type d'interféron et de la dose administrée.

Tableau XX Effets indésirables des interférons

	Très fréquents	Fréquents
Interféron alfa-2a recombinant	Anorexie, nausées, diarrhées, diminution de l'appétit	Dysgueusie, vomissements, douleurs abdominales, nausées, sécheresse de la bouche, perte de poids
Interféron alfa-2b	Anorexie, sécheresse buccale, nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie, perte de poids	Perversion du goût, stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles
Interféron bêta-1a	Vomissements, diarrhée, nausées	Diarrhée, vomissements, nausées, anorexie
Interféron bêta-1b		Perte de poids
Interféron gamma-1b	Nausée, vomissement, diarrhée	Douleur abdominale
Peginterféron alfa-2a recombinant	Anorexie, diarrhée, nausées, douleurs abdominales	Perte de poids, dysgueusie, vomissements, dyspepsie, dysphagie, ulcération buccale, glossite, stomatite, flatulences, sécheresse de la bouche
Peginterféron alfa-2b	Anorexie, perte de poids, vomissement, nausées, douleur abdominale, diarrhée, sécheresse buccale	Augmentation de l'appétit, dyspepsie, reflux gastro-oesophagien, stomatite, ulcération de la bouche, glossodynie, constipation, flatulences, hémorroïdes, chéilite, distension abdominale, gingivite, glossite, troubles dentaires

Ces effets indésirables sont dose-dépendants et sont observés au cours du traitement.

La sévérité de certains effets indésirables digestifs peut être atténuée par une adaptation de la posologie de l'interféron.

Des effets indésirables digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, douleurs abdominales, flatulences et moins fréquemment constipation, sécheresse buccale, dyspepsie et altération du goût, sont observés lors de l'administration d'interféron.

Ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du médicament. (18) (19)

3.3.1.9 Hypoglycémiants oraux

Il existe actuellement cinq familles d'hypoglycémiants oraux : les sulfamides hypoglycémiants, les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glinides, les gliptines.

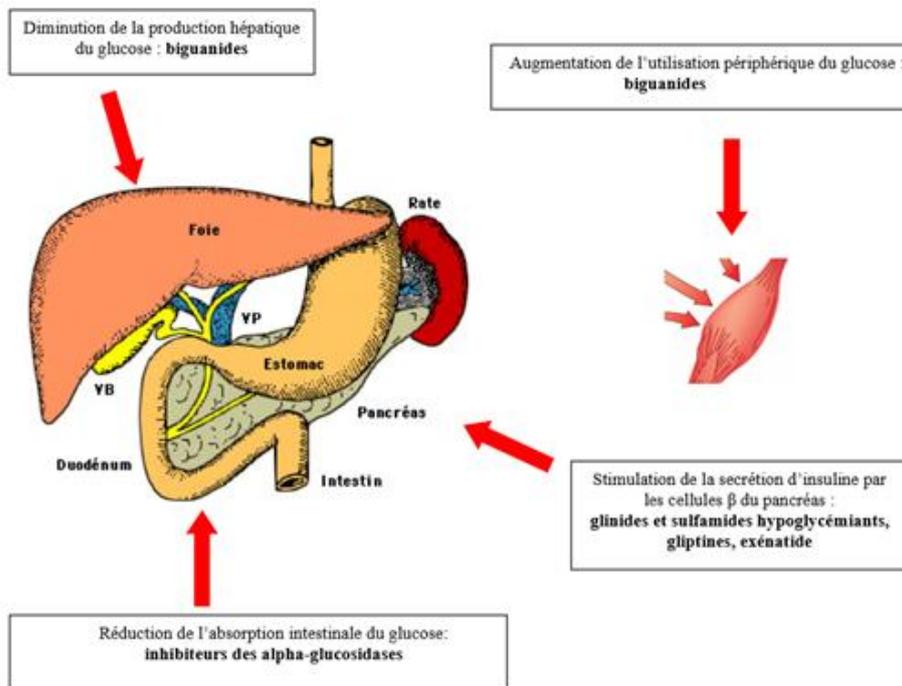


Figure 6 Mode d'action des hypoglycémiants oraux

Les biguanides

Ils agissent en réduisant la glycémie basale et postprandiale:

- Ils diminuent la production hépatique du glucose (en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse)
- Ils favorisent la capture et l'utilisation périphérique du glucose surtout au niveau musculaire (augmente la sensibilité à l'insuline)
- Ils retardent l'absorption intestinale du glucose

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ils agissent par inhibition compétitive des alpha-glucosidases (enzymes des entérocytes qui hydrolysent les saccharides).

Ils agissent donc en diminuant l'hyperglycémie postprandiale en diminuant la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables.

Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (SulfonylURée) des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la sécrétion de l'insuline.

L'efficacité hypoglycémiante des sulfamides dépend donc de la capacité du pancréas à sécréter encore de l'insuline.

Les glinides

Ils n'appartiennent pas à la famille des sulfamides mais ils se fixent également sur la protéine SUR et entraînent la sécrétion d'insuline.

Les glinides présentent l'avantage d'avoir une demi-vie plus courte que les sulfamides, ce qui limite les risques d'hypoglycémies.

Les gliptines

Ce sont des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4). Il s'agit d'une enzyme qui inactive le glucagon-like peptide (GLP-1) et le glucose dependent insulinotropic peptide (GIP).

En inhibant cette enzyme, l'augmentation du GLP-1 et du GIP entraîne une diminution de la sécrétion de glucagon et l'augmentation d'insuline.

Le répaglinide et les sulfamides hypoglycémiants oraux peuvent entraîner des troubles digestifs : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées, douleurs épigastriques, douleurs abdominales, dysgueusie (goût métallique dans la bouche). Des cas de constipation peuvent être observés avec le répaglinide et le gliclazide.

Des cas de dyspepsie sont également observés avec le gliclazide.

La fréquence de ces effets digestifs est de l'ordre de 1 à 3 % des traitements.

Ces troubles digestifs sont généralement dose-dépendants et favorisés par une prise à jeun du médicament. Ces effets indésirables surviennent le plus souvent lors de l'instauration du traitement et régressent spontanément dans la plupart des cas. Pour éviter ces troubles digestifs, il est recommandé de répartir l'administration en 2 ou 3 prises dans la journée. Une augmentation progressive de la posologie permettra aussi une meilleure tolérance gastro-intestinale.

Pour le gliclazide, les troubles gastro-intestinaux disparaissent habituellement en fractionnant ou en diminuant les doses ainsi qu'en prenant le traitement pendant le petit-déjeuner. (20)

3.3.1.10 Parasympathomimétique

Les parasympathomimétiques renforcent ou reproduisent l'effet de l'acétylcholine, qui est le neuromédiateur le plus important. On le retrouve principalement à l'extrémité des fibres parasympathiques, au niveau des jonctions ganglionnaires, au niveau de la plaque motrice en constituant la terminaison des muscles striés qui permet leur contraction, et au niveau du système nerveux central (SNC).

L'action se fait soit de manière directe en mimant l'effet de l'acétylcholine, soit de manière indirecte en empêchant sa dégradation par inhibition des enzymes de l'acétylcholine-estérase.

Tableau XXI Effets indésirables des parasympathomimétiques

	Très fréquents	Fréquents
Donépézil	Diarrhées, nausées	Vomissements, troubles abdominaux
Galantamine	Nausées, vomissements	Diminution de l'appétit, anorexie, douleurs abdominales, épigastralgies, diarrhées, dyspepsie, gêne gastrique, inconfort abdominal
Pilocarpine		Dyspepsie, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, constipation, augmentation de la salivation
Rivastigmine	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhées	Douleurs abdominales et dyspepsie, perte de poids

Rivastigmine : les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont gastro-intestinaux, incluant nausées (38 %) et vomissements (23 %), en particulier pendant la phase d'ajustement posologique. Dans les études cliniques, il a été observé que les femmes avaient plus tendance à présenter des troubles gastro-intestinaux et une perte de poids que les hommes.

Les effets indésirables des parasympathomimétiques sont majoritairement dus à une stimulation cholinergique excessive qui conduit à une hypersalivation, des nausées/vomissements, des crampes abdominales et une diarrhée.

3.3.2 Classes provoquants des troubles du goût

Définition du goût :

Le goût est une sensation chimique qui permet d'apprécier la saveur d'une substance ingérée par le biais des récepteurs gustatifs situés dans la cavité buccale.

Les modifications de la salive, qu'elles soient quantitatives ou qualitatives, peuvent être un facteur qui fait obstacle à l'acheminement des substances au contact du bourgeon gustatif et participe donc à certains troubles du goût observés lors d'un traitement anticholinergique. Les carences nutritionnelles et vitaminiques (vitamine B3 et B12), induites par des traitements comme les médicaments cytotoxiques, peuvent empêcher le cycle de régénération du bourgeon gustatif, tout en gardant intact l'épithélium lingual.

L'épithélium lui-même peut être altéré, lors des carences martiales, des carences vitaminiques (vitamine B12). La transduction du signal au niveau des cellules gustatives peut aussi être modifiée par certains médicaments comme les inhibiteurs calciques.

Enfin, l'atteinte neurogène, est aussi une voie pouvant affecter la sensation gustative, en touchant la voie conduisant le signal du bourgeon au cortex, cela peut provenir d'un phénomène pathologique ou un effet indésirable médicamenteux de nature toxique ou pharmacologique.

Le retentissement des dysgueusies à moyen et long terme va avoir des conséquences sur l'état nutritionnel des patients. La qualité de vie est altérée. Le goût est un sens lié au plaisir, l'absence de saveur peut conduire à une dénutrition assez rapide et importante, voire même à des troubles dépressifs.

Les récepteurs gustatifs :

Il existe environ un demi-million de récepteurs gustatifs rassemblés en 7 à 8000 groupes compacts appelés bourgeons gustatifs. Ils sont essentiellement situés sur le dos de la langue, sur le voile et sur la muqueuse du palais, et dans la région postérieure de la cavité buccale, sur le pharynx et l'épiglotte. Sur la langue, ils sont inclus dans les papilles de la muqueuse. En observant la langue, elles peuvent même être distinguées à l'œil nu. Dans l'épithélium qui recouvre la papille, s'ouvrent des pores microscopiques qui correspondent aux bourgeons du goût. C'est à l'intérieur que se trouvent les cellules sensorielles qui vont recevoir les stimuli.

Il existe 4 types de papilles :

- Les papilles filiformes, dénuées de bourgeons
- Les papilles fungiformes ayant un rôle essentiel et situées sur les deux tiers antérieurs de la langue
- Les papilles foliées, au nombre de deux chez l'Homme, situées latéralement à la base de la langue
- Les papilles caliciformes, au nombre de 7, formant le V lingual

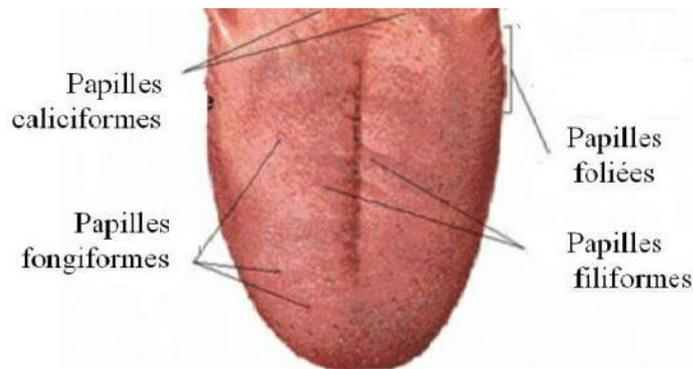


Figure 7 Répartition des papilles sur la muqueuse buccale

3.3.2.1 Physiologie du goût :

Le goût est perçu à partir de 5 groupes fondamentaux de saveurs, à savoir le salé, le sucré, l'acide, l'amer et l'umami.

Les saveurs ioniques

Le salé :

Le salé est caractérisé par les ions Na^+ en solution. La présence de cations monovalents Na^+ au niveau des papilles gustatives de la langue permet l'ouverture de canaux sodiques, qui entraîne la dépolarisation membranaire, et par conséquent le message de la sensation salée. Il existe d'autres ions secondaires comme le potassium, l'ammonium ou le lithium qui peuvent donner cette sensation de saveur salée.

L'acide :

L'acide est caractérisé par les ions H^+ qui se trouvent dans les produits fermentés avec l'acide lactique (produits laitiers) ainsi que dans les fruits et légumes avec l'acide citrique, l'acide succinique et l'acide malique.

La sensation acide d'un aliment est conditionnée par la résultante pH-effet tampon salivaire principalement, par conséquent pour un même pH, un acide organique aura une saveur plus intense qu'un acide minéral.

Les saveurs organiques

Le sucré :

Les molécules apportant une saveur sucrée sont très variées (sucres naturels, de synthèse, acides aminés, protéines). La majorité des substances sucrées sont des glucides, mais tous les glucides ne sont pas sucrés. La molécule sucrante type est le saccharose. Il existe également des molécules de synthèse offrant un pouvoir sucrant élevé, tout en garantissant un faible niveau calorique, le plus courant est l'aspartam, même si de nouvelles molécules telles que le sucralose font leur apparition.

L'amer :

Cette saveur s'exprime grâce aux radicaux NO_2 , NH_2 , SH_2 , SO_2 . Elle se trouve le plus souvent dans les amides, les alcaloïdes et de petits peptides tels la caféine, la morphine, la nicotine, ... L'amertume est un signal d'alarme pour l'homme car souvent associée à des substances toxiques.

L'umami :

Découverte en 1908 par un scientifique japonais Kikunae Ikeda, que l'on peut traduire littéralement par « savoureux ». Ce goût umami est dû à la présence de glutamate. Il est considéré comme un exhausteur de goût car il a la particularité de renforcer le goût des aliments. Il est présent dans la viande, le fromage, le poisson, le lait maternel,...

Variabilité individuelle :

En règle générale, l'homme est naturellement attiré par le sucré et le salé car correspondant à ses besoins vitaux. Une aversion naturelle est présente pour l'amer et l'acide qui sont présents dans la nature sous forme de poison et de danger pour l'organisme.

La notion d'attrait ou d'aversion naturelle pour un aliment est influencée par des facteurs environnementaux et personnels, ce qui permet de distinguer les goûts de chacun.

Rôle de la salive :

En moyenne, l'homme salive 1L/j.

Elle a pour rôle :

- La lubrification du bol alimentaire
- La déglutition et le rinçage de la bouche
- Immunitaire (antiviral, antibactérien, antifongique)
- La prédigestion du bol alimentaire par le biais d'une activité enzymatique

Elle est produite par 4 glandes différentes :

- Glandes parotides (au nombre de 2)
- Glandes sublinguales (au nombre de 2)
- Glandes submandibulaires (au nombre de 2)
- Glandes salivaires accessoires (multiples)

La salive est essentiellement composée d'eau (qui représente 98%), de mucines pour lubrifier le bol alimentaire, d'ions, de bicarbonates ayant le rôle de tampon, d'enzymes pour la prédigestion, ainsi que de molécules immunitaires (IgA, lactoferrine, lysozyme).

La salive est indispensable dans la gustation puisqu'elle permet la solubilité des aliments, sans cela les cellules gustatives ne peuvent fonctionner.

La sécrétion de salive fluctue durant la journée. Un pic de sécrétion est présent lorsque le sujet commence à avoir faim et se poursuit pendant le repas. A l'inverse, entre les repas, la sécrétion de salive diminue pour devenir quasiment nulle pendant le sommeil.

Le Zinc :

C'est l'oligo-élément le plus présent dans l'organisme, il est indispensable au bon fonctionnement du corps humain et participe également à la fonction gustative. Il est nécessaire au maintien de l'architecture des bourgeons du goût car il participe à la synthèse de la gustine, qui est une enzyme sécrétée par les glandes salivaires. Toute carence en zinc va donc diminuer l'activité de cette enzyme et donc augmenter le seuil de perception des saveurs.

Les vitamines :

Une carence en vitamine au niveau buccal peut avoir différentes conséquences :

- Carence en vitamine B2 : atrophie des papilles filiformes et hypertrophie des papilles fongiformes et fissures labiales
- Carence en vitamine B3 : ulcération de la cavité buccale surtout sur les bords latéraux de la langue
- Carence en vitamine B12 : atrophie de la langue
- Carence en vitamine B9 : anémie sévère avec une langue globulaire, brûlure buccale, et aphtoses répétées

Les pathologies du goût :

Il existe différents types de dysgueusies qui sont soit quantitatives, soit qualitatives (figure8) :

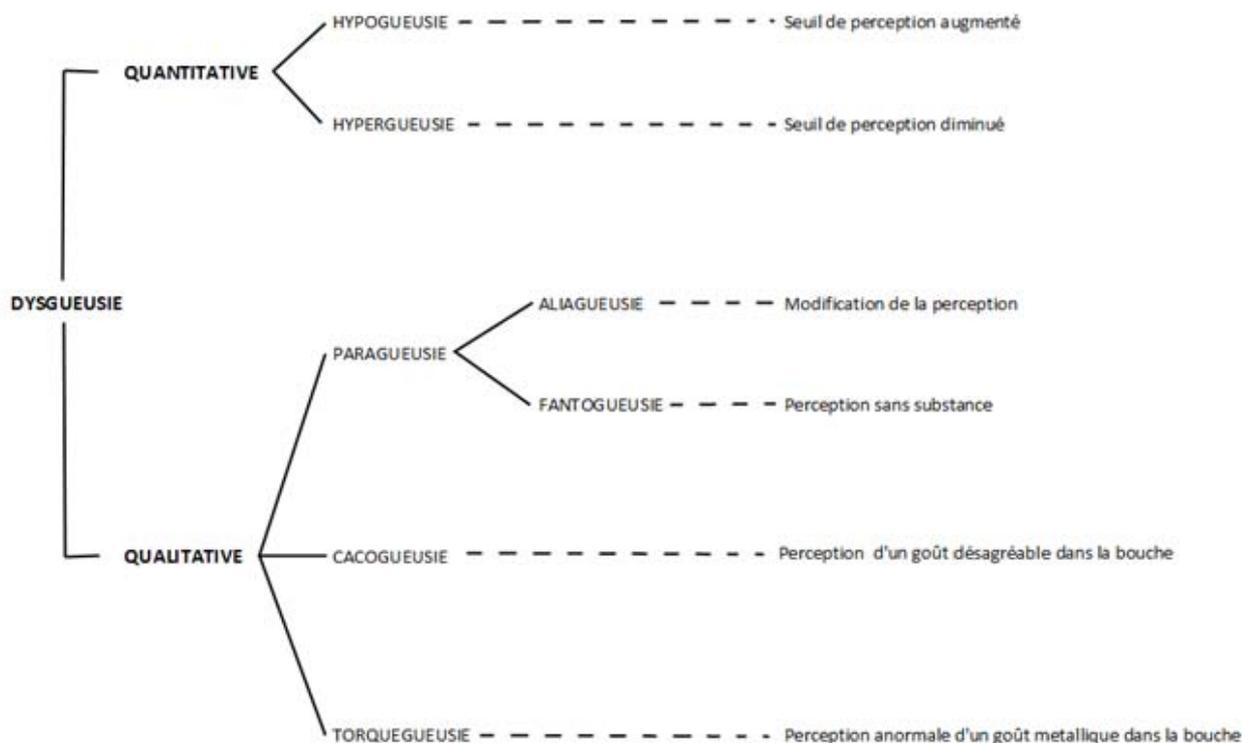


Figure 8 Différents types de dysgueusies

des papilles gustatives, soit en agissant sur les récepteurs gustatifs, ou encore en modifiant la transmission de l'influx nerveux.

Nous allons détailler ces mécanismes plus en détails.

3.3.2.2 *Troubles du goût par modification de la salive*

L'environnement des papilles gustatives joue un rôle dans la perception du goût. En effet, lors d'une modification qualitative ou quantitative, la solubilisation des substances du goût est plus ou moins importante.

Effet anticholinergique

Cet effet anticholinergique provoque une vasoconstriction des capillaires, et donc une diminution de la sécrétion salivaire. La transduction du signal gustatif est alors modifiée.

De nombreux médicaments peuvent provoquer cette sécheresse buccale, on peut citer (21) :

- L'atropine
- Les anti-asthmatiques anticholinergiques : Atrovent©, Bronchodual©, Combivent©, Spiriva©
- Les antiparkinsoniens anticholinergiques : Artane©, Parkinane©, Lepticur©
- Les antidépresseurs, notamment les tricycliques : Tofranil, Anafranil, Laroxyl,... On constate également le cas avec les ISRS, mais de façon beaucoup moins importante : Prozac, Deroxat, ...
- ...

On peut noter que la fonction salivaire est en général restaurée à l'arrêt du traitement et le trouble du goût revient alors à la normale.

3.3.2.3 *Troubles du goût par carence*

Une carence en zinc modifie le goût des aliments. Le zinc joue un rôle dans la structure de beaucoup de métallo-enzymes, il est notamment indispensable dans la synthèse de la gustine qui est une enzyme nécessaire au maintien des bourgeons du goût.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion transforme l'angiotensine I en angiotensine II et a besoin pour cela d'un atome de zinc. L'IEC est un inhibiteur compétitif de l'enzyme de conversion en se fixant à sa place sur l'angiotensine, qui va par la même occasion entraîner une chélation de zinc. La prise d'IEC induit donc une carence en zinc qui va venir affecter la stimulation des récepteurs gustatifs. Le captopril est l'IEC avec lequel on constate le plus cet effet.

Les antithyroïdiens de synthèse (22)

Ils diminuent la synthèse des hormones thyroïdiennes en empêchant l'incorporation de l'iode sur la thyroglobuline. Les molécules de Néomercazole et le Basdène possèdent un groupement sulfhydrile S-H qui attire les métaux chargés positivement comme le zinc, qui est chélaté. Les hypoguesies constatées apparaissent après 4 mois de traitement. Cet effet secondaire reste toutefois très rare.

Les antirhumatismaux (23)

La Pénicillamine (Trolovol®) est indiquée dans le traitement de la maladie de Wilson et de la polyarthrite rhumatoïde. La présence d'un groupement sulfhydrile dans la molécule entraîne une chélation du fer, responsable de dysgueusie et d'hypoguesie.

Chez un tiers des patients, ces troubles apparaissent pour un dosage supérieur à 900mg/j, on constate également que cet effet indésirable persiste parfois même après arrêt du traitement.

Les anticancéreux (22)

La cisplatine et la doxorubicine entraînent des dysgueusies et des hypoguesies par la chélation du zinc. Les troubles disparaissent 1 à 3 semaines après le traitement.

Les antiparkinsoniens

Le Levodopa, par chélation du zinc, engendre des hypoguesies et des goûts fantômes chez 20 à 40% des personnes traitées.

3.3.2.4 Troubles du goût par lésion de l'épithélium gustatif

La perturbation du goût peut aussi être liée à une lésion de l'épithélium gustatif. Cette dernière peut soit déboucher sur une simple gêne, soit aller jusqu'à une mucite plus ou moins importante.

Les antibiotiques

- Les pénicillines : ils provoquent, par inhibition de la synthèse d'ADN, une inhibition du renouvellement des récepteurs gustatifs. Une hypoguesie peut alors s'installer, elle est disparaît 1 à 3 semaines après l'arrêt du traitement.
- Les céphalosporines : l'incidence est assez rare, mais dans 1 à 3% des cas, on constate des phantoguesies ainsi qu'une perte de goût. Le mécanisme entraînant cela est le même que pour les pénicillines.

- Lyncomycine et clarithromycine : toujours par le même mécanisme que précédemment, mais également par déplétion en zinc, on peut constater des hypogueusies.

Les anticancéreux

Les antimétabolites sont les plus souvent responsables. En effet, les cellules participant au goût sont des cellules à renouvellement très rapide, donc une cible fragile pour ces médicaments qui vont abîmer les bourgeons du goût et altérer la perception.

On peut distinguer 2 effets :

- Une modification du seuil de perception : il s'agit d'une diminution du seuil de perception du sucré et de l'amer, et une augmentation du seuil du sucré
- Des saveurs fantômes : il s'agit de ressentir un goût sans rien avoir ingurgité

3.3.2.5 Troubles du goût par interférence au niveau de la transduction

1. Rappel sur le mécanisme de transduction du signal gustatif (21)

Suite à la stimulation du récepteur gustatif, la protéine G_i s'active en protéine G_s . Cette dernière active à son tour l'adényl cyclase ou la phospholipase. Deux messages peuvent alors être formés : l'AMPc ou l'IP3, qui vont engendrer une dépolarisation cellulaire par le biais de l'activation de canaux ioniques Na^+ et Ca^{2+} . C'est cette dépolarisation qui sera à l'origine de l'influx nerveux au SNC. (Figure 9)

La stimulation du récepteur peut être inhibée par des kinases ou le cytochrome P450.

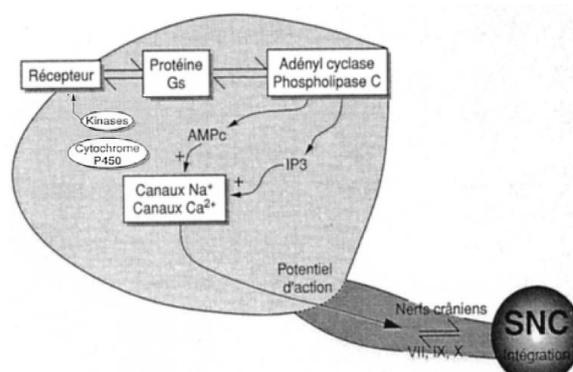


Figure 9 Mécanisme de transduction du goût (21)

Les mécanismes d'interférences avec la transduction sont alors nombreux :

- Interférence avec la protéine G
- Interférence avec les canaux ioniques
- Interférence avec la synthèse d'AMPc ou d'inositol triphosphate
- Inhibition du cytochrome P450 réductase

Le tableau 19 regroupe les principaux médicaments ayant fait l'objet de rapport de cas et leur incidence. Ils sont classés par classe, et au sein d'une même classe, on peut constater que l'imputabilité de chaque molécule est différente. (24)

Tableau XXII Médicaments provoquant des troubles du goût

CLASSES DE MÉDICAMENTS	TYPE D'EFFETS	INCIDENCE	MÉCANISME
CARDIOVASCULAIRES IECA (captopril et autres)	Ageusie, hypoguesie, dysguesie, phantoguesie (salé, sucré)	1 à 20 %	Chélation du zinc, inhibition gustine
BCC (amlodipine, nifédipine, diltiazem)	Ageusie, dysguesie, phantoguesie (sucré, salé, métallique)	0,1 à 9 %	Blocage du canal calcique des récepteurs gustatifs
Antiarythmiques (amiodarone, mexilétine, procaïnamide)	Phantoguesie (amer), dysguesie, ageusie	0,5 à 4 %	Inhibition du potentiel d'action des récepteurs
Diurétiques (HCT, furosémide, amiloride...)	Dysguesie, phantoguesie (amer, sucré), hypoguesie	< 2 %	Inhibition des récepteurs ioniques, A excrétion de zinc, déplétion zinc, inhibition gustine
Hypolipémiants (cholestyramine, fibrates, inhibiteurs HMG-Coa réductase)	Dysguesie, ageusie	< 1 %	Inhibition de vitamine A
b-bloquants (propranolol, labétalol)	Dysguesie, hypoguesie	< 1 %	Altération des catécholamines
Autres médicaments cardiotropes Nitrates, méthylodopa, hydralazine, doxazosine, etc.	Dysguesie, hypoguesie, phantoguesie (amer, métallique)	< 1 %	Altération des catécholamines, chélation du zinc, inhibition gustine
Anti-infectieux Céphalosporines	Dysguesie, hypoguesie, phantoguesie (métallique)	< 1%	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Macrolides	Hypoguesie, ageusie, dysguesie (amer)	0,1 à 3,6 %	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs, chélation du zinc
Métronidazole	Hypoguesie, phantoguesie (métallique)	12 %	Glossite, inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Pénicillines	Hypoguesie, dysguesie	0,1 à 15 %	Inhibition de la régénération des récepteurs gustatifs
Quinolones	Dysguesie, phantoguesie	1 %	Inhibition CYP-450 réductase
Sulfamides	Ageusie sucrée, phantoguesie (métallique)	cas	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Tétracyclines	Dysguesie	cas	Blocage des récepteurs
Antifongiques (terbinafine, griséofulvine, amphotéricine, kétoconazole)	Dysguesie, hypoguesie, phantoguesie (métallique)	0,1 à 3,9 %	Inhibition stéroïdogénèse, inhibition du CYP-450 réductase
Antiviraux (didanosine, zidovudine)	Hypoguesie, dysguesie, ageusie	1 à -10 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
A.I.N.S. (ibuprofène, indométhacine, diclofénac, sulindac...)	Hypoguesie, dysguesie, ageusie	< 1 %	Inhibition PGs, déplétion zinc/gustine
Corticostéroïdes Béclométhasone, flunisolide...	Hypoguesie	< 1 %	Inhibition de l'activité des récepteurs membranaires

Hypoglycémiant Biguanides, tolbutamide, glipizide, insuline	Agueusie, hypogueusie, phantoguesie	1 à 3 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Antihistaminiques (loratadine, prométhazine)	Dysguesie, hypoguesie	< 1 %	Inhibition CYP-450 réductase
Décongestionnant (pseudoéphédrine)	Dysguesie	1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
PSYCHOTROPES Anxiolytiques/hypnotiques (alprazolam, diazépam, oxazépam, flurazépam, zopiclone ...)	Agueusie, hypoguesie, dysguesie (métallique, amer)	0,1 à 6 %	Blocage des récepteurs membranaires, inhibition gustine, inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
Antidépresseurs Amines tertiaires et secondaires, trazodone, bupropion, sertraline, paroxétine, venlafaxine	Dysguesie, hypoguesie, 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	Dysguesie, phantoguesie (salé, amer)	< 1 %	Inhibition du canal sodique, inhibition NA
RELAXANTS MUSCULAIRES Baclofène, cyclobenzaprine, méthocarbamol, dantrolène	Agueusie, dysguesie, phantoguesie (amer, métallique)	< 5 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs, déplétion zinc, inhibition des canaux calciques
ANTIPARKINSONIENS Lévodopa, pergolide, trihexyphénydyle	Dysguesie, hypoguesie, phantoguesie (amer)	0,1 à 40 %	Action DA, chélation zinc, inhibition adélynate 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...	Hypoguesie, agueusie, dysguesie, 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	Hypoguesie	cas	Chélation zinc, inhibition gustine
Granisétron	Dysguesie	2 %	Inhibition CYP-450 réductase
ANTI-H2 Cimétidine, famotidine	Dysguesie, hypoguesie, phantoguesie	< 1 %	Inhibition de la transmission neuronale des récepteurs
ANTISPASMODIQUE Scopolamine	Hypoguesie	0,1 % à > 1 %	Inhibition de l'activité des récepteurs

3.3.3 Classes provoquant une dysphagie

La déglutition est le mécanisme qui permet de transporter des aliments de la bouche jusqu'à l'estomac tout en protégeant les voies aériennes pendant cette période. La dysphagie correspond à la fois à la perturbation du processus de déglutition et au syndrome se traduisant par la sensation de blocage, d'arrêt de la progression alimentaire. On parle de manière générale de troubles de la déglutition.

La dysphagie peut provenir d'une perturbation ou d'un dysfonctionnement de coordination des étapes de la déglutition, mais aussi d'un rétrécissement de la lumière digestive par un processus inflammatoire ou tumoral.

La déglutition se fait en 3 étapes :

- 1- la phase orale
- 2- la phase pharyngée
- 3- la phase oesophagienne

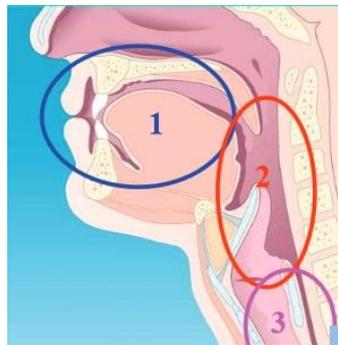


Figure 10 Phases de la déglutition

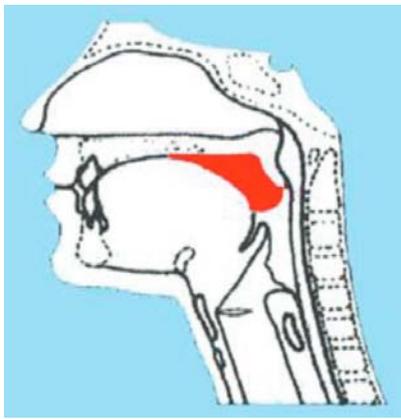
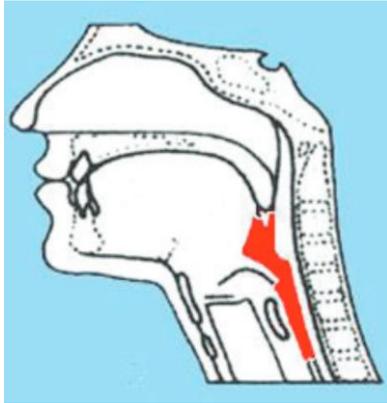


Figure 11 Phase orale

1. La phase orale

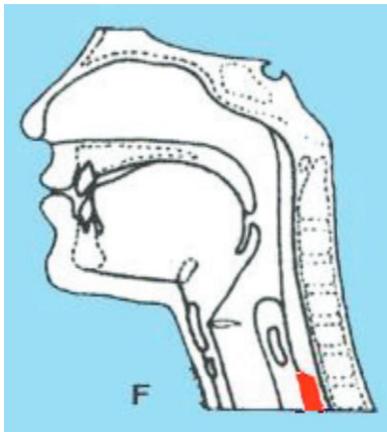
Elle se déroule au sein de la cavité buccale, avec un rôle primordial de la langue dans l'initiation de la progression du bol alimentaire. Les aliments vont être mastiqués et enrobés de salive, la langue va ensuite propulser les aliments vers le pharynx et la 2^{ème} phase s'enclenche.



2. La phase pharyngée

Les voies respiratoires se ferment, en effet, l'épiglotte se referme pour éviter que la nourriture entre dans les voies respiratoires. On réalise une apnée de courte durée à ce moment là. Le bol alimentaire est poussé vers l'œsophage par le péristaltisme pharyngé. Le sphincter œsophagien s'ouvre.

Figure 12 Phase pharyngée



3. La phase œsophagienne

Cette phase consiste à pousser le bol alimentaire tout le long de l'œsophage par péristaltisme, qui est une vague de contractions, faisant progresser les aliments vers l'estomac.

Figure 13 Phase œsophagienne

Les personnes affectées par une dysphagie éprouvent des difficultés à la prise de repas. Plusieurs signes peuvent indiquer qu'on souffre de dysphagie, comme la toux en mangeant, une mastication anormalement longue, un raclage de gorge régulier, un tapotage de la poitrine à cause de la douleur ressentie lors de la déglutition, une modification de la voix (voix rauque, chat dans la gorge), la perte de poids, une durée des repas anormalement longue. On peut également avoir à faire à des fausses routes, qui correspondent au fait «d'avaler de travers». En règle générale, elles se produisent d'abord avec les liquides, et surtout avec l'eau plate. En effet, l'eau par son caractère insipide, est peu stimulante pour enclencher le réflexe de déglutition. Lorsqu'une fausse route a lieu, le liquide s'écoule dans la trachée et n'est plus récupérable. Les fausses routes peuvent se produire également avec les aliments à texture solide ou semi-liquide. Lorsque la fausse route a lieu, un réflexe de toux apparaît pour l'extraire.

D'autres problèmes peuvent accompagner la dysphagie (25):

- Au niveau physiologique :
 - o Problèmes respiratoires suites aux fausses routes
 - o Reflux gastro-œsophagien, vomissements
 - o Nutritionnels avec un apport alimentaire insuffisant
- Au niveau psychologique :
 - o Refus de s'alimenter par appréhension
 - o Manque d'appétit
 - o Dépression, isolement
- Au niveau social
 - o Difficultés d'intégration

La dysphagie d'origine iatrogène n'est pas bien connue. Elle se manifeste comme effet indésirable du médicament par plusieurs mécanismes : altération de la musculature œsophagienne, xérostomie ou hypersalivation, anesthésie locale, parkinsonisme, dyskinésie tardive, altération de la vigilance ou toux. La mesure correctrice principale est l'arrêt du médicament soupçonné. Dans certains cas, elle est évitable avec des mesures posturales : rester en position assise ou debout lors de la prise du médicament et avec une quantité d'eau assez importante, au minimum 125ml, et éviter de s'allonger dans les 30 minutes suivant la prise. (26)

De nombreux médicaments peuvent affecter la musculature de l'œsophage. L'action anticholinergique d'un médicament provoque une diminution de la motilité œsophagienne, diminue la pression du sphincter œsophagien inférieur et ralentit la vidange gastrique, ce qui peut créer ou aggraver un reflux gastro-œsophagien.

Agents qui diminuent la pression du sphincter œsophagien inférieur (27) :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.)
- Atropine et agents anticholinergiques
- Agonistes B2 adrénergiques
- Bloquants alpha adrénergiques
- Bloquants des canaux calciques (nifédipine, verapamil, diltiazem, etc.)
- Calcitonine
- Dopamine (L-Dopa)
- Glucagon
- Hormones (cholécystokinine, sécrétine, œstrogènes, progestérone, neurotensine, somatostatine)
- Narcotiques (morphine, mépéridine, etc.)
- Nitrates
- Théophylline

Par leur action sur le système nerveux central qui conduit à une diminution de la force musculaire, à une diminution ou un retard du réflexe de déglutition, ou à un problème de sédation, certains médicaments peuvent diminuer la motilité œsophagienne. C'est notamment le cas des agents narcotiques et sédatifs, par une action sur le système nerveux central en diminuant le réflexe de déglutition, en créant une sédation, ou encore en diminuant la force musculaire (28).

Les neuroleptiques engendrent également de nombreux cas de dysphagies en induisant une xérostomie, une dystonie, une dyskinésie ou un syndrome parkinsonien (28).

La xérostomie est également un symptôme provoquant de nombreux cas de dysphagies, beaucoup de médicaments peuvent provoquer cet effet indésirable.(Tableau XXIII)

Tableau XXIII Médicaments susceptibles de causer la xérostomie (28)

Classes médicamenteuses	Molécules
Analgésiques / Narcotiques	Codéine, mépéridine, morphine, oxycodone, etc.
Anti-arythmiques	Disopyramide...
Anticholinergiques	Bipéridène, procyclidine, trihexyphénidyle, etc.
Anticonvulsivants	Carbamazépine, lamotrigine, gabapentine, phénobarbital, phénytoïne
Antidépresseurs	Amitryptiline, imipramine, désipramine, trazodone, phénelzine, fluvoxamine, paroxétine, etc.
Antidiarrhéiques	Diphénoxylate, lopéramide
AINS	Diclofénac, étodolac, ibuprofène, kétoprofène, piroxicam
Antihistaminiques	Hydroxyzine, diphenhydramine, etc.
Antihypertenseurs	Captopril, clonidine, prazosine, térazosine, énalapril, etc.
Antispasmodiques	Dicyclomine, cyclobenzaprine, etc.
Antipsychotiques	Méthotriméprazine, thioridazine, péricyazine, loxapine, etc.
Benzodiazépines	Diazépam, lorazépam, etc.
Bloquants des canaux calciques	Nifédipine, diltiazem, verapamil
Bronchodilatateurs	Ipratropium, salbutamol
Décongestionnants	Pseudoéphédrine
Diurétiques	Acétazolamide, furosémide, hydrochlorothiazide
Relaxants musculaires	Cyclobenzaprine, baclofène, orphénadrine
Stabilisateurs de l'humeur	Lithium

La xérostomie rend la déglutition du bol alimentaire difficile, et le manque de salive empêche de neutraliser correctement l'acide gastrique remontant vers l'œsophage qui augmente le risque d'inflammation. Au niveau gustatif, la diminution de salive rend les perceptions gustatives moins poussées, ce qui rend les repas moins plaisants.

Tableau XXIV Mécanisme de la xérostomie(28)

PROPRIETES	MECANISMES	EXEMPLES
<p>CHIMIQUES</p> <p>pH acide < 3</p> <p>Irritation caustique ou chimique</p> <p>Hyperosmotique</p>	<p>Dommages de la muqueuse par l'acidité</p> <p>Assèchement des muqueuses</p> <p>Dommages par un agent caustique</p>	<p>Doxycyclines, tétracyclines, AINS, alendronate, chlorure de potassium</p>
<p>PHARMACOLOGIQUES</p> <p>Rupture de la barrière cytoprotectrice normale</p> <p>Diminution de la pression du sphincter œsophagien inférieur</p>	<p>Augmentation du risque de dommages à la muqueuse par l'acidité gastrique</p> <p>Augmentation du RGO et donc du risque de dommages de la muqueuse par l'acidité gastrique</p>	<p>Aspirine, AINS</p> <p>Anticholinergiques, nitrates, bloquants des canaux calciques, théophylline</p>

En raison de leurs propriétés, quelques médicaments peuvent engendrer des œsophagites. Les signes cliniques sont en général assez caractéristiques : la survenue est souvent subite et s'accompagne d'une douleur rétrosternale ou d'une odynophagie.

Médicaments causant des œsophagites (29) :

- Alendronate
- Antibiotiques (doxycycline, tétracycline, clindamycine, minocycline, érythromycine, pénicilline, ampicilline, rifampicine)
- Antirétroviraux (zalcitabine, zidovudine)
- A.I.N.S.
- Aspirine
- Corticostéroïdes (prednisone)
- Fer (sulfate, fumarate)
- Chlorure de potassium (K-Dur MD)
- Quinidine
- Théophylline

3.3.4 Provoquant des troubles gastriques

3.3.4.1 Rappel sur l'appareil digestif :

L'appareil digestif regroupe l'ensemble des organes permettant la transformation et l'assimilation des aliments.

Il comprend un conduit qui est le tube digestif, dont les deux extrémités sont la bouche et l'orifice anal, qui est composé de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle, du gros intestin, du foie et des voies biliaires, ainsi que des annexes (dents, glandes salivaires, foie, pancréas) (Figure 14)

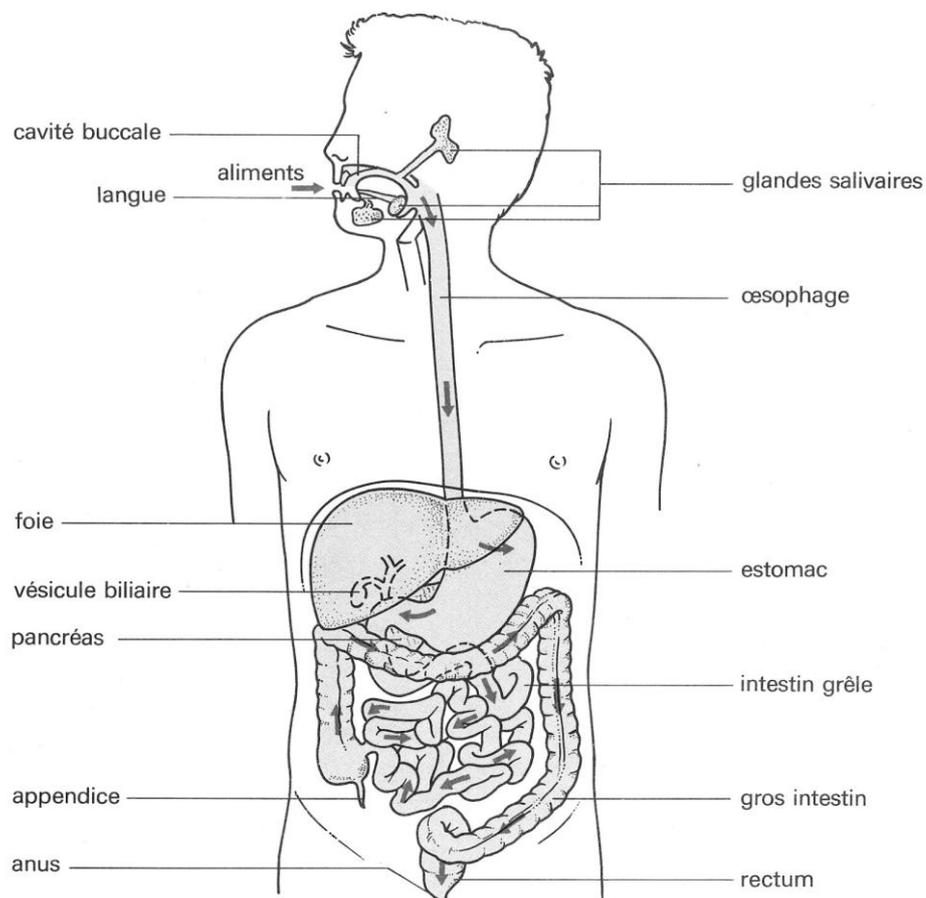


Figure 14 Schéma de l'appareil digestif

La bouche

Les dents sont des organes durs dont le rôle est de couper et broyer les aliments avant la déglutition, pour permettre une meilleure assimilation. Pour se faire, il existe 4 sortes de dents :

- Les incisives : tranchantes pour permettre de couper
- Les canines : pointues pour déchiqueter
- Les prémolaires : couronnes plates avec deux tubercules pour écraser
- Les molaires : couronnes plates avec quatre tubercules pour broyer

La langue est un muscle puissant annexé à la cavité buccale aidant à la mastication et la déglutition.

Le pharynx

Le pharynx est le carrefour aéro-digestif où se croisent les voies aériennes et digestives.

L'œsophage

L'œsophage est un conduit long de 25 à 30cm, et permet de transporter les aliments vers l'estomac grâce au péristaltisme.

L'estomac

L'estomac est situé entre l'œsophage et le duodénum. C'est une poche qui reçoit les aliments. Il contribue à la digestion, à la fois par une action mécanique (brassage) et à la fois chimique grâce aux sucs gastriques. La transformation des aliments qui découle de l'estomac s'appelle le chyme et se déverse dans le duodénum.

L'intestin grêle

L'intestin grêle est composé de trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon.

C'est la partie la plus longue du tube digestif, sa longueur varie de 4 à 7 mètres.

- Le duodénum : C'est le segment initial de l'intestin grêle qui fait suite à l'estomac par le biais du pylore. C'est un segment fixe possédant tout de même une activité péristaltique.
- Le jéjunum : Situé entre le duodénum et l'iléon, il est tapissé de nombreux replis permettant d'absorber les lipides, glucides et protéines.
- L'iléon : Dernière partie de l'intestin grêle

Le gros intestin

Il est divisé en 4 segments : le caecum, le côlon, le rectum et le canal anal. Il intervient dans l'absorption de l'eau, des électrolytes et des vitamines.(30) (31) (32)

3.3.4.2 Le rôle des sécrétions digestives dans la digestion

- La salive, sécrétée par les glandes salivaires, est composée d'ions sodium, de potassium, de bicarbonates et chlorures. Elle renferme également des enzymes digestives qui contribuent à une première dégradation des aliments.
- Le suc gastrique est sécrété par les cellules de l'estomac, et notamment les cellules pariétales qui produisent des protons via la pompe à protons en formant de l'acide chlorhydrique. Il est très acide avec un pH proche de 1. La pepsine, issue de la transformation du pepsinogène sécrété par les cellules principales, contribue également à la digestion en dégradant les protéines en acides aminés.
- La bile, sécrétée par les cellules hépatiques, est légèrement alcaline car contient des ions, notamment des bicarbonates. Elle est sécrétée en continu et va être stockée dans la vésicule biliaire. Elle a un rôle dans la digestion des lipides en participant à la dégradation des liaisons entre les acides gras.
- Le suc pancréatique, sécrété par les cellules du pancréas, est composé d'eau, d'électrolytes (bicarbonates, chlorures, sodium et potassium) ainsi que de différentes enzymes (alpha amylase, nucléase, lipase et peptidase)
 - L'alpha amylase va dégrader les polysaccharides
 - Le nucléase dégrade les acides nucléiques
 - La lipase dégrade les triglycérides
 - La peptidase dégrade les peptides en complétant l'action de la pepsine stomacale
- Le suc intestinal, sécrété par les glandes de Lieberkühn situées dans l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. Composé de mucus et d'enzymes, il contribue à finaliser la digestion.

3.3.4.3 *Les troubles gastriques et les médicaments les provoquant*

La constipation :

La fréquence normale des selles est très variable selon les individus (entre trois par jour et trois par semaine). Cependant, on définit la constipation comme étant un symptôme qui désigne une diminution de la fréquence des selles à moins de trois par semaine, accompagné de leur déshydratation.

Une sensation d'inconfort au niveau de l'abdomen, des crampes et des ballonnements peuvent également apparaître. Il devient difficile, voire douloureux, d'aller "aux toilettes". Les selles sont alors dures, moins abondantes et leur expulsion semble incomplète. La constipation est en générale occasionnelle mais si elle persiste depuis plus de six mois, on parle de constipation chronique.

La classe de médicaments la plus souvent responsable de constipation est celle des antalgiques, notamment les opioïdes forts : ils ont action centrale, qui donne leur effet analgésique, et une action périphérique provoquant des effets secondaires, essentiellement digestifs. 41 % des patients prenant un opioïde par voie orale pendant au moins 2 mois pour une douleur non cancéreuse sont touchés par ces effets. (33)

On retrouve également de très nombreux autres médicaments iatrogènes. On peut citer notamment les anticholinergiques, les antiacides contenant de l'aluminium, les diurétiques, les antidépresseurs, le calcium, le fer... (34)

La diarrhée

L'OMS définit la diarrhée comme l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormalement supérieure pour l'individu.

La plupart des diarrhées passagères sont d'origine infectieuse mais elles peuvent aussi résulter d'autres raisons, comme une intoxication alimentaire ou encore une prise médicamenteuse.

Certains cas de diarrhées nécessitent une consultation médicale, notamment en cas de fièvre associée à des vomissements répétés, en cas de présence de glaires et/ou sang, en cas de persistance après 2 jours, en cas de signes de déshydratation.

Plus de 700 médicaments peuvent être susceptibles d'entraîner des diarrhées, plus de 25% des cas sont imputables aux antibiotiques. Les AINS aussi sont très impliqués. (35)

Des diarrhées osmotiques sont observables quand des produits comme les hydrates de carbone, les phosphates, les sulfates, le magnésium sont peu ou pas absorbés et se retrouvent donc dans la lumière intestinale, ils y retiennent l'eau. C'est le cas des anti-acides à base de magnésium, de l'acarbose et des biguanides. (36)

Les diarrhées sécrétoires sont présentes quand il y a stimulation de l'excrétion d'électrolytes et d'eau et quand il y a inhibition de leur réabsorption. Différents mécanismes sont en causes : l'activation de l'AMPc des entérocytes qui diminue l'absorption d'eau, l'inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase, l'augmentation de l'apoptose des entérocytes. On peut citer certains médicaments mis en cause : Les AINS, la colchicine, pénicilline.

Les diarrhées motrices sont dues à une accélération du transit intestinal, la colchicine ou encore les macrolides augmentent la motricité intestinale.

Des diarrhées causées par une malabsorption sont également possibles. Elle est dûe à une déconjugaison des sels biliaires ou à une diminution de la surface d'absorption de l'intestin grêle ; exemple de médicaments mis en cause : AINS, IPP, antibiotiques, immunosuppresseurs.

La diarrhée inflammatoire se reconnaît par la présence de sang et de mucus dans les selles et peut provenir de plusieurs causes :

- Par contact direct du médicament avec la muqueuse digestive
- Une altération du flux sanguin muqueux
- Un développement d'une colite pseudomembraneuse ou infectieuse

Les principaux médicaments mis en cause sont les AINS par diminution de la synthèse de prostaglandine mais également par inflammation directe de la muqueuse intestinale. Les antibiotiques déséquilibrent la flore intestinale et des agents pathogènes peuvent alors proliférer et notamment le *Clostridium difficile* dans les formes les plus sévères. (37)

Le reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien est le phénomène dans lequel le contenu gastrique remonte dans l'œsophage en passant par le cardia. Quand l'œsophage fonctionne correctement, il s'ouvre uniquement pour laisser passer les aliments vers l'estomac. Chez les personnes présentant un RGO, l'œsophage s'ouvre de façon inappropriée et laisse ainsi le contenu de l'estomac remonter le conduit œsophagien.

Ce syndrome peut être bénin et ne présenter qu'une simple gêne, ou alors peut être responsable d'une inflammation de l'œsophage : l'œsophagite. Certaines œsophagites

sévères peuvent se compliquer en ulcère, difficulté à déglutir (dysphagie), rétrécissement du bas de l'œsophage (sténose peptique) et beaucoup plus rarement au cancer de l'œsophage.

Le RGO se traduit par une brûlure, accompagnée d'une sensation de remontée acide dans l'œsophage. La majorité du temps, le RGO se manifeste après une prise alimentaire.

Les médicaments qui peuvent favoriser un RGO sont ceux qui vont diminuer la pression au niveau du sphincter œsophagien inférieur. Ils ont été vus précédemment dans le chapitre sur les dysphagies.

L'oesophagite

Elle accompagne la plupart du temps le RGO. Il s'agit d'une inflammation de la muqueuse de l'œsophage. Le patient ressent une sensation de brûlure remontant de l'œsophage qui est accentuée par certaines positions : penché en avant ou allongé sur le dos.

Certains médicaments sont irritants pour la muqueuse de l'œsophage. Ils peuvent adhérer à la muqueuse, notamment les gélules, et y libérer leurs substances actives qui vont créer des brûlures. Le principal médicament responsable est un antibiotique, la doxycycline. Autrefois commercialisée sous forme de gélules, de nombreux cas d'ulcérations de l'œsophage ont été constatés. Actuellement, il n'existe plus qu'en comprimés, car adhère moins facilement à la paroi de l'œsophage, mais cela n'empêche pas qu'il faut être vigilant.

D'autres médicaments sont aussi responsables (38):

- Les antibiotiques de la famille des tétracyclines (antibiotiques fréquemment utilisés dans le traitement de l'acné)
- Les « biphosphonates » (Fosamax®, etc...)
- Les traitements de l'hypokaliémie (Diffu-K®...)
- Les AINS (Aspirine, ...)

L'œsophagite peut aussi être mycotique. La plus fréquente est la candidose œsophagienne par *Candida albicans*.

Chez les patients immunocompétents, l'œsophagite mycotique est rare mais des médicaments peuvent la causer, au niveau local (corticoïdes inhalés) ou général (antibiotiques à large spectre, immunosuppresseurs, corticoïdes, neuroleptiques). *Candida albicans* est un hôte saprophyte du tube digestif. Chez plus de 90% des cas on retrouve une mycose oropharyngée associée. (39)

Les candidoses oropharyngées

Les candidoses oropharyngées sont des affections de l'oropharynx induites par des levures du genre *Candida*. La présence de levure du genre *Candida* dans la cavité buccale n'est pas synonyme de pathologie. En effet c'est une bactérie pouvant faire partie de la flore buccale saine.

Une candidose peut apparaître suite à une lésion de la muqueuse, mais également suite à une prise médicamenteuse. En effet, la prolifération des bactéries fait suite à une modification de la flore de l'oropharynx (40). Les antibiothérapies, notamment à large spectre, altèrent la flore physiologique de la muqueuse de l'oropharynx. Les corticothérapies, par inhalation ou par voie générale, altèrent aussi la flore immunitaire.

De plus, les médicaments anticholinergiques et notamment les psychotropes (antidépresseurs et neuroleptiques) peuvent être responsables d'une hyposialie et majorer le risque de survenue de candidose buccale.

La candidose est souvent asymptomatique ou alors le patient peut ressentir de l'inconfort de type sécheresse buccale, des douleurs ou des brûlures. Au niveau clinique on constate :

- Des stomatites : terme général pour indiquer une inflammation
- Des glossites érythémateuses : la muqueuse est luisante, rouge, douloureuse et plus ou moins dépapillée
- Des perlèches : c'est une lésion cutanée inflammatoire localisée au pourtour buccal et aux commissures labiales. On observe des fissures, des rougeurs, des croûtes et des saignements.
- Des mugets : se manifestent par la présence de plaques blanchâtres sur la langue.

La gastrite

Ce terme désigne une inflammation de la muqueuse gastrique provenant d'une hypersécrétion d'acide ou non.

Les gastrites aiguës sont la majorité du temps la conséquence d'une prise d'AINS. Quant aux gastrites chroniques elles sont majoritairement dues à une infection à *Helicobacter pylori*. (41)

Les symptômes se présentent par des brûlures stomacales d'intensité modérée, déclenchées après une prise alimentaire. Il est important de différencier une gastrite chronique d'une gastrite aiguë, car une atteinte chronique peut exposer à un risque de cancer.

Les AINS, en inhibant la synthèse des prostaglandines, vont altérer les mécanismes de défense de la muqueuse et favoriser la survenue d'ulcères et de complications gastriques et duodénales. Les AINS sélectifs qui inhibent la COX-2 en préservant l'activité COX-1, possèdent aussi un risque de complications ulcéreuses mais celui-ci est grandement réduit. L'aspirine administrée même à faible dose conserve un potentiel ulcérogène et expose à des risques de complications hémorragiques.

Le météorisme

C'est un symptôme se traduisant par une sensation d'abdomen distendu et d'inconfort, résultant par l'augmentation de gaz intestinal qui crée une pression dans le système digestif. Il est souvent associé à des flatulences qui permettent d'évacuer les gaz. Le météorisme survient souvent après la prise d'antibiotiques qui déséquilibrent la flore intestinale.

Il y a des facteurs qui peuvent favoriser les ballonnements intestinaux comme certains aliments ou boissons (surtout les boissons gazeuses) ou la mastication prolongée de chewing-gum.

Le patient ressent une gêne plus ou moins importante qui se traduit par un gonflement abdominal, des douleurs abdominales, des spasmes et des émissions de gaz.

4 TROISIEME PARTIE : CONSEILS A L'OFFICINE

4.1 Dénutrition et amaigrissement

L'amaigrissement correspond à une perte de poids, elle est significative lorsqu'elle atteint 5% du poids initial sur une période de 6 à 12 mois, et ce peu importe le poids initial. (4)

Le poids d'un individu augmente physiologiquement de 0 à 50 ans, pour ensuite se stabiliser et diminue après 75 ans. La masse maigre (eaux, minéraux, muscles) diminue de 10 à 12kg chez l'homme et de 5kg chez la femme entre 25 et 67 ans au profit de la masse grasse. (42)

L'évaluation de l'état nutritionnel passe aussi par l'évaluation qualitative et/ou quantitative de la prise alimentaire.

Cas de la personne âgée : L'amaigrissement est d'autant plus préoccupant chez la personne âgée qu'elle la met dans un état de fragilité plus poussée. Elle favorise la survenue de morbidités. Sa qualité de vie générale dépend beaucoup de son état nutritionnel. Le dépistage de la dénutrition chez toutes les personnes âgées doit être réalisé au moins une fois par an par son médecin traitant, ainsi qu'à chaque admission en institution puis une fois par mois et dans les 24 premières heures suivant une hospitalisation

L'évaluation de l'état nutritionnel ne comporte pas d'outils diagnostics officiel, néanmoins il existe des outils simples permettant de rechercher une dénutrition ou un amaigrissement. Chaque marqueur nutritionnel pris à part n'est pas suffisant pour caractériser à lui seul l'état de la personne.

Ils s'appuient sur :

- Des outils anthropométriques tels que le poids, la taille, l'IMC, la circonférence des membres
- Des index multifactoriels : Prognostic Inflammatory and Nutritional Index (PINI), l'index de Mullen ou Prognostic Nutritional Index (PNI), l'index de Buzby ou Nutritional Risk Index (NRI), l'index de Detsky ou Subjective Global Assessment (SGA) et le Mini Nutritional Assessment (MNA®) (43)

Le Mini Nutritional Assesement (le document se trouve en annexe)

Le MNA est un outil diagnostic datant de 1994, provenant d'un travail collégial entre 3 équipes de pays différents (the Centre for Internal Medicine and Clinical Gerontology of

Toulouse, France ; the Clinical Nutrition Program at the University of New Mexico, USA ; the Nestlé Research Centre in Lausanne, Suisse) son objectif est d'évaluer le risque de dénutrition dans le but de permettre une intervention nutritionnelle si besoin. Ce test est recommandé par le PNNS.

Ce test possède de nombreux avantages, il est fiable, reproductible et facile, ce qui lui permet d'être fait par un bon nombre de soignants. Il se compose de 18 questions qui peuvent être traitées en une quinzaine de minutes.

Il se décompose en 4 items :

- L'évaluation anthropométrique (poids, taille)
- L'évaluation globale (style de vie, traitements médicamenteux, mobilité)
- L'évaluation diététique (nombre de repas, types d'aliments et de boissons, autonomie alimentaire)
- L'autoévaluation (perception du patient sur son propre état de santé et sur son alimentation)

On attribue un nombre de points à chaque réponse, le score final atteint un maximum de 30 points :

- ≥ 24 : L'état nutritionnel est normal
- 17-24 : Risque de dénutrition
- ≤ 17 : Dénutrition

Il existe également une version plus condensée du MNA, qui est le Mini Nutritional Assesement (MNA-SF) qui reprend les 6 premiers items de la version complète. Celui-ci permet de détecter une diminution de l'apport alimentaire sur les 3 derniers mois, une perte de poids, de mobilité, une pathologie, une baisse d'IMC.

Les paramètres anthropométriques :

Ce sont des mesures systématiques et sont très faciles et rapides à obtenir en ambulatoire.

L'IMC : il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel et de le comparer avec un résultat précédent, car un IMC bas, voire très bas n'est pas forcément un signe d'amaigrissement. Un poids relativement bas peut provenir d'une maigreur constitutionnelle dû à un environnement socioculturel, l'époque et la mode. L'interprétation du résultat est fixé par l'OMS, les valeurs normales se trouvant entre 18,5 et 24. En dessous d'un résultat de 21, on peut suspecter une dénutrition mais cette valeur seule ne suffit pas.

La mesure du poids : elle se fait de préférence en sous-vêtements avec vessie vide, cette mesure peut se faire avec un pèse personne basique mais également une chaise-balance, ou un système de pesée couplé au lève malade. On peut calculer la perte pondérale (%) = $(\text{poids habituel} - \text{poids actuel}) \times 100 / \text{poids habituel}$.

Le poids s'exprime en kilogramme, mais utilisé en valeur absolue ne permet pas de définir un état nutritionnel. En revanche, utilisé en dynamique, il permet de mettre une variation de poids. La valeur de référence est le poids mesuré en amont, avant le début des troubles pouvant entraîner la perte de poids. L'HAS définit une dénutrition comme une perte de poids de 5% en 1 mois ou 10% en 6 mois, et ce en dehors de perte hydrique issue de déshydratation, de correction d'œdème ou d'épanchement.

4.2 Evaluation des apports alimentaires

L'évaluation nécessite un interrogatoire diététique qui consiste à estimer la consommation du jour précédent et sur une semaine. On évalue alors l'apport calorique entrant et la possibilité de carences. L'enquête alimentaire peut être faite également auprès de l'entourage si le patient se montre peu coopératif ou dans l'incapacité de donner ces informations.

L'interrogatoire permet l'évaluation partielle des habitudes alimentaires, à savoir la fréquence, la quantité des repas, l'équilibre des plats, les préférences ainsi que les aversions.

L'HAS a édité des recommandations destinées aux diététiciens sur la récolte des informations alimentaires. Plusieurs outils existent :

- L'alimentation des 24 heures : cela consiste à estimer la consommation journalière de manière la plus fidèle possible. On demande au client de se souvenir des aliments et boissons consommés dans les dernières 24 heures et la quantité ingérée. Le problème est qu'une journée d'alimentation n'est pas forcément représentative des habitudes en général.
- Le journal alimentaire : le principe est le même que l'alimentation des 24 heures, mais il se fait sur plusieurs jours, idéalement 7 jours. Plus compliquées à recueillir, les informations peuvent être collectées auprès du patient lui-même, d'un proche et/ou d'un personnel aidant. Cette méthode est plus complète mais plus contraignante, et difficile à faire avec précision.

- Examen du réfrigérateur : un réfrigérateur vide chez une personne âgée est le signe d'une difficulté d'accès à la nourriture. Un réfrigérateur rempli mais dont les produits sont périmés est le signe d'une perte d'appétit.

4.3 Conseils préventifs généraux alimentaires

Une alimentation adaptée à la personne est très importante pour prévenir une éventuelle perte de poids. La démarche nutritionnelle est trop souvent délaissée par le patient et son entourage. Lorsque la dénutrition est déjà installée il est difficile de faire reprendre du poids, la prévention est donc primordiale. Il existe pourtant quelques conseils simples pour prévenir et accompagner la personne :

- CONCERNANT LE PATIENT :
 - Identifier et traiter les symptômes (douleurs, nausées, vomissements, constipation,...)
 - Assurer une bonne hygiène buccale (traiter les éventuelles liaisons, stomatites), éviter la sécheresse buccale
 - S'adapter aux habitudes et aux goûts du patient, les repas doivent rester un plaisir
 - Ne pas forcer le patient à manger, l'alimentation ne doit pas devenir une corvée, cela entraîne un sentiment de satiété précoce
- CONCERNANT L'ENTOURAGE :
 - Encourager l'entourage à s'impliquer dans l'alimentation du patient
 - Informer le patient et ses proches de l'importance de l'alimentation
- CONCERNANT LE REPAS :
 - Privilégier la convivialité lors des repas, dans un environnement agréable
 - Assurer une bonne position assise
 - Préparer des repas alléchants visuellement
 - Adapter la texture des aliments
 - Eviter la prise de médicaments juste avant le repas
 - Limiter la prise de boisson durant le repas
 - Favoriser des horaires fixes pour les repas

- Le jeun nocturne ne doit pas dépasser 12h pour prévenir du catabolisme et des hypoglycémies
- Fractionner les repas au lieu d'en faire des gros, encourager le patient à manger quand il en ressent l'envie en laissant des aliments à disposition
- Enrichir les repas en calories avec du beurre, crème, sucre, miel, fromage... si cela lui est autorisé

L'oxoglutarate d'orthinine peut être utilisé comme médicament adjuvant, il est indiqué dans le traitement de la dénutrition. Sa prescription doit être accompagnée d'un apport protéino-énergétique suffisant.

4.4 Les compléments nutritionnels oraux

4.4.1 Définition

Les compléments nutritionnels oraux (CNO) sont des Aliments Diététiques Destinés à des Fins Médicales Spécialisées (ADDFMS), c'est-à-dire qu'ils sont destinés à une alimentation particulière. Spécialement formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients et ne pouvant être utilisés que sous contrôle médical, ils sont inscrits sur la Liste des Produits et Prestations Remboursables (LPPR) et sont pris en charge par l'Assurance Maladie, pour une indication médicale unique : la dénutrition. Le prix de vente est limité au tarif LPPR. L'article 2 de l'arrêté du 20 septembre 2000 du Journal Officiel précise que « la composition des aliments destinés à des fins médicales spéciales doit être adaptée aux besoins nutritionnels particuliers des personnes auxquelles ils sont destinés, et doit être fondée sur des données scientifiques généralement admises. Leur utilisation, conformément aux instructions du fabricant, doit permettre de répondre aux besoins nutritionnels de ces personnes tels qu'établis par des données scientifiques généralement admises ». (44)

Seuls les CNO conformes à l'arrêté relatif aux ADDFMS sont abordés dans cette partie.

L'indication à la mise en place de CNO est envisageable dans deux cas :

- Malade dénutri
- Malade ayant un risque de dénutrition significatif

C'est ce deuxième cas qui est le plus important. En effet, la dénutrition est un facteur de morbi-mortalité, il est donc très important de la prévenir.

Certaines notions sont tout de même nécessaires, en effet le CNO ne doit pas être un substitut à l'alimentation. Il faut également définir quels seront les apports approximatifs provenant des CNO et provenant de l'alimentation. Une réévaluation très régulière et une adaptation des besoins des patients est très importante.

Le CNO, pour être efficace, doit apporter au minimum 30g de protéines ou 400kcal/jour et au maximum 80g de protéines par jour ou 1000kcal. La prise doit être poursuivie tant que les apports en aliments ne sont pas suffisants quantitativement et qualitativement. Dans le cas où la prise de CNO est insuffisante, il faudra envisager une nutrition entérale. (45)

4.4.2 Fabricants de compléments nutritionnels oraux.

Actuellement, il existe principalement 4 grandes marques qui se partagent le marché : Danone-Nutricia, Nestlé, Fresenius et Lactalis.

Les pionniers en la matière sont la compagnie Nutricia, fondée il y a une centaine d'années aux Pays Bas. Ils ont commencé par développer des produits spécialisés diététiques, destinés aux enfants diabétiques, avant de se diversifier. Désormais, la gamme Nutricia est une des références de la CNO.

Dans les années 60, Nestlé, qui créera une branche nutritive par la suite dénommée Nestlé Clinical Nutrition, commence à son tour à produire des compléments nutritifs hypercaloriques et hyperprotéinés. Il est aujourd'hui le leader sur le marché avec ses deux gammes Renutryl Booster et Clinutren.

Le troisième grand groupe est Fresenius, à la base spécialisé dans la nutrition parentérale et entérale, il commercialise également une gamme importante de CNO : Fresubin.

Le dernier grand groupe de CNO est Lactalis, il est le premier à mettre sur le marché de l'eau gélifiée prête à l'emploi en 1993. Plus tard, dans les années 2006, une branche dédiée à la nutrition voit le jour, Lactalis Nutrition Santé, ainsi que les gammes Délical et Gelodiet.

4.4.3 Les différents compléments nutritionnels oraux

On distingue deux catégories de CNO : les mélanges polymériques formulés par plusieurs protéines entières, et les mélanges ne contenant qu'un seul macronutriment (figure 15).

On distingue au sein des mélanges polymériques, des produits dits normo-énergétiques quand la valeur énergétique est inférieure à 1,5kcal/ml ou g, et des produits dits hyper-énergétiques quand la valeur énergétique est supérieure ou égale à 1,5kcal/ml ou g.

Au sein de ces sous-catégories, on classe ensuite les compléments selon leur concentration en protéines. On parle soit de mélange hyperprotidique quand la concentration en protéines est supérieure ou égale à 7g/100ml ou 100g, soit de mélange normoprotidique quand sa concentration y est inférieure.

Dans les mélanges polymériques, on distingue une catégorie à part qui ne se base pas sur la teneur énergétique, ce sont les mélanges « glucido-protidiques », qui sont des compléments très pauvres en lipides. Ils doivent comporter un apport lipidique inférieur à 5%, une teneur en protéines supérieure ou égale à 3,75g/100mL et une valeur énergétique d'au moins 1,25kcal/ml.

Les CNO ne comportant qu'un seul macronutriment sont soit composés de protéines seules, de glucides seuls ou de lipides seuls. Le terme « seul » est un abus de langage, en effet, cela signifie simplement que le macronutriment est majoritaire dans la composition, sa teneur doit être supérieure à 95%. Ce terme « seul » n'indique pas qu'il soit le seul composant.

4.4.3.1 *Les mélanges polymériques*

Les tableaux XXV à XXVIII sont divisés selon les apports énergétiques et protidiques.

Le tableau XXV présente les produits hyperénergétiques normoprotidiques, le tableau XXVI les produits normoénergétiques hyperprotidiques. On voit ensuite les produits hyperénergétiques hyperprotidiques dans le tableau XXVII, et pour finir par les mélanges polymériques glucido-protidiques dans le tableau XXVIII.

Les CNO se présentent sous de nombreuses formes afin de palier à tous les besoins des patients, autant en terme de textures, qui peuvent s'adapter à leurs déficiences, qu'en terme d'envie gustative. On retrouve :

- Des boissons lactées
- Des plats mixés : il s'agit de plats salés avec une texture légèrement épaissie dépourvue de morceaux, ils sont idéaux pour les personnes présentant des troubles de la déglutition ou de la mastication.
- Des soupes
- Des crèmes desserts

- Des yaourts à boire
- Des céréales à reconstituer : surtout utilisées pour le petit déjeuner, il faut les reconstituer en y ajoutant de l'eau
- Des biscuits : uniquement proposés par Lactalis avec le Nutra'cake

Tableau XXV Les compléments nutritionnels oraux hyperénergétiques normoprotidiques

HYPERENERGETIQUE NORMOPROTIDIQUE						
LABORATOIRE	TEXTURE	PRODUIT	VOLUME	ÉNERGIE (kcal)	PROTEINES (g)	PARTICULARITÉS
	BOISSON LACTÉE	CLINUTREN 1,5	200ml	300	11,2	
		CLINUTREN 1,5 FIBRE	200ml	300	11,4	Le mélange de fibres contribue au maintien d'une fonction intestinale normale (prévention des troubles du transit)
	BOISSON LACTÉE	FORTIMEL ENERGY	200ml	300	12	
		FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE	200ml	308	12	Contient un mélange de 6 fibres semblables à celles consommées dans une alimentation traditionnelle. Les fibres participent à l'équilibre du transit intestinal
	YAOURT LIQUIDE	FORTIMEL YOG	200ml	300	12	
	CÉRÉALES	Fresubin® Céréales Instant	portion reconstitué de 35g de poudre avec 200ml de lait écrémé	227	9,2	pour petit déjeuner et collation
	CREME DESSERT	FRESUBIN® DESSERT FRUIT	125g	200	8,75	
	BOISSON LACTÉE	Fresubin® Energy Drink	200ml	300	11,2	
		Fresubin® Energy Drink FIBRE	200ml	300	11,2	Le mélange de fibres contribue au maintien d'une fonction intestinale normale (prévention des troubles du transit)

Tableau XXVI Les compléments nutritionnels oraux normoénergétiques hyperprotidiques

NORMO ENERGETIQUE HYPERPROTIDIQUE						
LABORATOIRE	TEXTURE	PRODUIT	VOLUME	ENERGIE (kcal)	PROTEINES (g)	PARTICULARITÉS
	BOISSON LACTÉE	CLINUTREN G	200ml	200	14	Formulé pour les patients présentant des troubles du métabolisme glucidique
	PLAT MIXÉ (salé)	DELICAL NUTRA'MIX HP	300g	340	21	
	CREME DESSERT	DELICAL CREME HP				
	BOISSON LACTÉE	FORTIMEL SANS LACTOSE	200ml	260	20	

Tableau XXVII Les compléments nutritionnels oraux hyperénergétiques hyperprotidiques

LABORATOIRE	TEXTURE	PRODUIT	VOLUME	ENERGIE (kcal)	PROTEINES (g)	PARTICULARITÉ
	BOISSON LACTÉE	RENUTRYL BOOSTER	300ml	600	30	
		CLINUTREN ENERGY	200ml	400	18	
		CLINUTREN ENERGY FIBRE	200ml	400	18	
		CLINUTREN HP/HC	200ml	320	20	
		CLINUTREN SUPPORT PLUS	300ml	480	30	
		CLINUTREN REPAIR	200ml	250	18,6	
	CREME DESSERT	CLINUTREN DESSERT GOURMAND	200g	300	18	
		CLINUTREN DESSERT HP/HC	205g	310	19	
	CEREALES	CLINUTREN CEREAL	une portion de 75g de poudre + 125ml d'eau	311	15	Sa présentation sous forme de poudre permet après reconstitution, d'obtenir une texture modulable
	PLAT MIXÉ DÉSHYDRATÉ	CLINUTREN MIX	portion reconstitué par 1 sachet de 75g + 140ml d'eau	322 à 338	15,8 à 17,3	La texture peut être adaptée en fonction du stade de la dysphagie
	BOISSON LACTÉE	DELICAL HP-HC	200ml	300	20	
		DELICAL EFFIMAX	200ml	200	20	
		DELICAL MAX 300	300ml	600	30	
	CEREALES	DELICAL INSTANT CEREAL	portion de 70g de poudre + 130ml d'eau	280	14,1	
	CREME DESSERT	DELICAL CREME DESSERT HP-HC FLORIDINE	200g	260	18	
	BISCUIT	DELICAL NUTRA'CAKE	portions de 3 biscuits de 35g	400	16,4	
	PLAT MIXÉ	DELICAL NUTRA'MIX HP-HC	300g	500	28	
	SOUPE	DELICAL POTAGE HP-HC	300ml	500	23	

 Advanced Medical Nutrition	BOISSON LACTÉE	FORTIMEL MAX	300ml	720	29	
		FORTIMEL EXTRA	200ml	200	20	
	CREME DESSERT	FORTIMEL CREME	200g	324	20	
	SOUPE	FORTIMEL SOUP	200ml	300	15	
 caring for life	BOISSON LACTÉE	FRESUBIN 2kcal Drink	200ml	400	20	
		FRESUBIN 2kcal Drink MAX	300ml	600	30	
		FRESUBIN 2kcal FIBRE DRINK	200ml	400	20	Contribue à la régulation du transit par l'apport de fibres
		FRESUBIN 2kcal FIBRE DRINK MAX	300ml	600	30	Contribue à la régulation du transit par l'apport de fibres
		Fresubin® DB Drink	200ml	300	15	
		Fresubin® DB Drink MAX	300ml	450	22,5	
	CEREALES	Fresubin® Céréales HP	portion de 50g depoudre + 150ml d'eau	223	15	
		FRESUBIN CREME	200g	370	20	
	CREME DESSERT	FRESUBIN DB CREME	200g	300	15	Formulé spécialement pour les patients atteints de troubles glucidiques
		Fresubin® YOcrème 125 g	125g	188	9,4	
PLAT MIXÉ	Fresubin® Menu Energy	300g	450 à 480 selon les plats	23,4 à 27 selon les plats		
SOUPE	Fresubin® Soup	200ml	300	14		

Toutes ces variantes de textures permettent un large choix pour le patient. A cela, s'ajoute un nombre important de saveurs contribuant à ne pas le lasser, permettant une meilleure observance.

Pour les patients atteints de troubles glucidiques, il existe des formulations qui leur sont destinées dans les boissons lactées, fruitées et les crèmes desserts. Les glucides sont remplacés par des édulcorants, en général le sucralose ou des glucides à index glycémique bas comme le fructose.

Le tableau XXVIII présente les mélanges polymériques glucido-protidiques, ils sont tous normoprotidiques. On retrouve dans cette catégorie uniquement des jus de fruits ou des compotes. Les jus de fruits ne contiennent pas de lipides et les compotes n'en contiennent pas plus de 4%. Ils sont très riches en glucides pour apporter une quantité suffisante d'énergie.

Tableau XXVIII Les compléments nutritionnels glucidoprotidiques

GLUCIDO PROTIDIQUE							
LABORATOIRE	TEXTURE	PRODUIT	VOLUME	ENERGIE (kcal)	PROTEINES (g)	GLUCIDES (g)	LIPIDES (% de l'AET)
	BOISSON FRUITÉE	CLINUTREN FRUIT	200ml	250	8	54	0
	BOISSON FRUITÉE	DELICAL BOISSON FRUITEE	200ml	250	8,4	54	0
	COMPOTE	DELICAL NUTRA'POTE	200g	252	9	49	4
	BOISSON FRUITÉE	FORTIMEL JUCY	200ml	300	8	67	0
	BOISSON FRUITÉE	Fresubin® Jucy Drink	200ml	300	8	67	0

4.4.3.2 Les mélanges contenant un macronutriment

Les CNO avec un seul macronutriment sont présentés dans le tableau XXIX.

Ils sont soit composés de protéines, de glucides ou de lipides « seuls ».

La catégorie des protéines est faite à partir de protéines laitières, celle des lipides est un mélange de triglycérides à chaîne moyenne et longue. La catégorie des glucides est faite d'un hydrolysate d'amidon de maïs qui est la maltodextrine.

Les poudres sont à saupoudrer ou intégrer dans les plats. Le Liprociil est liquide et remplace les matières grasses utilisées habituellement dans les plats.

Tableau XXIX Les compléments nutritionnels contenant un seul macronutriment

MACRO NUTRIMENT	LABORATOIRE	TEXTURE	PRODUIT	VOLUME	ENERGIE (kcal)	PROTEINES (g)	GLUCIDES (g)	LIPIDES (g)
PROTEINE		POUDRE	PROTIFAR	100g	375	89	1,2	1,6
			FRESUBIN PROTEIN POWDER	100g	360	87	≤1	1
			DELICAL POUDRE DE PROTEINES	100g	359	86	0,5	1,4
GLUCIDE		POUDRE	CALOREEN	100g	385	0	96	0
			MALTODEXTRINE	100g	384	0,15	96	0
LIPIDE		LIQUIDE	LIPROCIIL	10,5 (=1 cuillère à café)	94,5	0	0	100

4.4.4 La prise en charge Caisse Maladie

Les CNO sont pris en charge par la sécurité sociale pour tous les patients dénutris, ils ne sont plus restreints qu'aux dénutritions liées à certaines pathologies.

D'après la LPPR du 28/02/2014 « La prise en charge des produits pour complémentation nutritionnelle orale (CNO) destinés aux adultes est assurée chez des malades dont la fonction intestinale est normale et qui sont dénutris selon les critères de dénutrition suivants :

- Pour les adultes de moins de 70 ans :
 - perte de poids >5 % en 1 mois ou >10 % en 6 mois
 - ou indice de masse corporelle (IMC) <18,5 (hors maigreur constitutionnelle)
- Pour les adultes de plus de 70 ans :
 - perte de poids >5 % en 1 mois ou >10 % en 6 mois
 - ou IMC <21

- ou mini nutritional assessment (MNA) <17 (/30)
- ou albuminémie < 35 g/l »

On peut retrouver les tarifs de ces produits dans la LPPR :

- à la section 5 :
 - o Sous-section 1 : Alimentation orale
 - Paragraphe 1 : Aliments diététiques sans gluten pour une quantité supérieure ou égale (>) ou inférieure à (<)
 - Paragraphe 2 : Produits pour complémentation nutritionnelle orale destinés aux adultes
 - o Aliments diététiques à des fins médicales spéciales (ADDFMS)

4.4.5 Les modalités de la prescription

Les conditions de prise en charge par la sécurité sociale sont les suivantes :

- La première prescription doit être faite pour 1 mois maximum.
- Il est recommandé de vérifier au bout de deux semaines si les compléments sont bien consommés.
- Pour les renouvellements ensuite, la prescription se fait pour 3 mois maximum après une réévaluation :
 - o du poids
 - o de l'état nutritionnel
 - o du degré des apports spontanés par voie orale
 - o de la tolérance du complément nutritionnel oral
 - o de l'observance

Délivrance et conseil

En 2012, plus de 25 millions de CNO ont été délivrés dans les officines en France, le pharmacien joue donc un rôle primordial auprès du patient et de ses proches, pour les informer et les conseiller lors de la délivrance.

Bien souvent, les ordonnances prescrites aux patients ne précisent pas quels types de CNO doivent être délivrés, le pharmacien doit alors le questionner pour connaître ses besoins. Il doit s'informer sur l'état de la prise alimentaire du patient, ses éventuels problèmes de déglutition, ses goûts, afin d'adapter la délivrance des CNO qui lui conviendraient le mieux.

Quelques questions à poser :

- Nombre de repas par jour ?
- Finissez-vous vos repas ?
- Est-ce qu'une aide vous est nécessaire pour manger ?
- Présentez-vous des difficultés à mâcher ou avaler ?
- Combien de kg avez-vous perdu ces derniers temps ?

L'observance est un point très important pour l'efficacité du traitement.

- Lors de la première prescription, il est préférable de délivrer ces produits en faible quantité pour être sûr que la texture et les arômes conviennent, dans le cas contraire il sera possible de revoir avec les attentes du patient et de réajuster la délivrance.
- Trouver les produits spécifiques :
 - o Il faut par exemple délivrer des CNO avec édulcorants si on est face à un patient diabétique
 - o Sans gluten s'il présente une maladie cœliaque
 - o Avec des fibres s'il est souvent constipé
 - o Des jus de fruits ou des compotes si le lactose n'est pas toléré
 - o Il est important au pharmacien de s'adapter face à une personne présentant des troubles de la déglutition. Il faudra alors se tourner vers des compotes, crèmes desserts, plats mixés et céréales qui ont une texture beaucoup plus épaisse que les boissons liquides, ce qui permet de prévenir le risque de fausses routes.
- Varier les arômes, les textures et les saveurs sucrées/salées pour prévenir la lassitude.

Le mode d'administration :

La prise de CNO doit s'adapter à la prise alimentaire et ne pas entraver l'appétit :

- Essayer d'espacer la prise de 2h par rapport à l'heure du repas
- Penser à boire certains produits frais, et réchauffer les plats salés
- Certains CNO peuvent s'intégrer aux repas, comme les potages et les crèmes dessert
- Il n'est pas obligatoire de finir intégralement le CNO en une prise, l'aliment peut être fractionné, pour cela il doit être conservé au réfrigérateur et consommé dans les 24h

(46)

4.5 Pour les troubles du goût

Le zinc est un oligo-élément présent dans toutes les cellules de l'organisme. Notre corps en contient environ 2 grammes. Il intervient dans de nombreux processus : immunitaires, enzymatiques, ... mais également au niveau de la vision, du goût et de l'odorat.

Le zinc n'étant pas du tout synthétisé par l'organisme, il est indispensable qu'il soit apporté par l'alimentation.

Tableau XXX Apports recommandés par l'ANSES pour la population française

Zinc	Tranche d'âge (ans)	Enfant 1-3	Enfant 4-6	Enfant 7-9	Enfant 10-12	Ado. 13-15 garçon	Ado. 13-15 fille	Ado. 16-19 ans et homme adulte	Ado. 16-19 ans et femme Adulte	Femme enceinte (3e trimestre)	Femme allaitante	Personne âgée >75 ans
Apports conseillés (mg/jour)		6	7	9	12	13	10	13 - 12	10	14	19	12

Lorsqu'un trouble du goût par carence en zinc est constaté, il faut dans un premier temps envisager l'arrêt du médicament responsable. Si cela ne s'avère pas suffisant, il faut alors songer à un apport supplémentaire en zinc.

D'après l'ANSES, on peut se reporter au tableau XXXI pour visualiser les aliments dont la teneur en zinc est la plus élevée :

Tableau XXXI Teneur en zinc des aliments

Aliments consommés 100 g	% AJR	Quantité Zinc
Huîtres	167	16,7 mg
Pain complet	12,3	1,23 mg
Bœuf	50	5 mg
Jaune d'œuf	30,5	3,05 mg
Soja	2	0,20 mg
Crevettes	13	1,3 mg
Germes de blé	120	12 mg
Poulet (viande et peau)	14,4	1,44 mg

On peut observer que la plupart des sources de zinc se trouvent dans l'alimentation d'origine animale. Il faut donc penser à conseiller les patients végétariens de consommer suffisamment de céréales entières, de légumineuses, de noix et de graines.

Traitement de la xérostomie

La baisse quantitative de la salive peut aussi jouer un rôle dans la perception du goût.

La xérostomie est un état de sécheresse buccale, des mesures simples peuvent être conseillées aux comptoirs aux patients pour lutter contre la xérostomie (47)

- Boire souvent de l'eau en petites quantités ou sucer des glaçons.
- Sucrer des bonbons ou mâcher des gommes pour stimuler la salivation.
- S'assurer d'une bonne hygiène buccale. Eviter d'utiliser les bains de bouche qui contiennent de l'alcool.
- Éviter les aliments épicés, sucrés ou acides pouvant irriter les muqueuses.

Au niveau médicamenteux, il existe trois médicaments souvent prescrits pour pallier à la carence en salive :

- L'Artisial® est un substitut salivaire. Il s'agit d'une solution pour pulvérisations buccales se présentant en flacon pressurisé. Sa composition comprend du chlorure de sodium, de potassium, de magnésium et de calcium, ainsi que des phosphates dipotassiques et monopotassiques.
- Aequasyl dans les hyposialies et asialies iatrogènes, c'est aussi un substitut salivaire, composé de triesters de glycérol oxydés et de dioxyde de silicium.
- Le Sulfarlem S25® est un sialogogue utilisé dans les hyposialies et y compris d'origine médicamenteuse. Ce médicament se présente sous forme de comprimés, la posologie est de 1 à 2 comprimés à prendre avant chaque repas.

Cas des patients sous chimiothérapie :

Quelques mesures préventives peuvent lui être conseillées. En effet, il lui faut une bonne hydratation mais aussi une très bonne hygiène buccale. Des bains de bouche à l'eau bicarbonatée à 1,4% à faire 6 fois par jour devront accompagner les 3 brossages de dents quotidiens.

Les traitements anticancéreux provoquent des pathologies buccales :

- Une bouche douloureuse : qui modifie le goût et influence l'appétit. Un médicament anesthésique local peut être prescrit par le médecin : la Xylocaïne® en gel. Une ½

cuillère à café est prise à la demande si nécessaire et 30 minutes avant chaque repas.

Si ce traitement ne suffit pas, on peut se tourner vers des antalgiques par voie orale, y compris les dérivés morphiniques si nécessaire.

- Une bouche sèche : le traitement est celui de la xérostomie vu précédemment.
- Une mycose peut également apparaître : nous verrons plus loin, dans un chapitre dédié uniquement aux mycoses, les conseils et le traitement qui peut être donné dans cette situation.
- La présence d'aphtes : de petites plaies ulcéreuses ou des aphtes peuvent apparaître, aggravée par une mauvaise hygiène buccale. Le traitement associe :
 - o Des bains de bouche : à faire 2 à 3 fois par jour, ils sont à base d'antiseptiques, chlorhexidine, hexétidine, ...
 - o Des gels et solutions : à appliquer 2 à 3 fois par jour, ils sont composés de substances antiseptiques ou analgésiques, lidocaïne, acide borique, salicylate, ...
 - o Des gels filmogènes : qui vont former une barrière pour protéger l'aphte et sa cicatrisation. Ils sont composés d'acide hyaluronique, de polymères ou de dérivé cellulosique.
 - o La suppression des aliments susceptibles de donner des aphtes : noix, fraises, ananas, agrumes, tomates...

4.6 Pour les dysphagies

4.6.1 La posture :

La posture joue un rôle dans le risque de fausse route (figure 16). Le tronc doit être le plus droit possible et la tête baissée en rentrant le menton sur la poitrine afin de prévenir la fausse route. En effet lorsque la tête est en hypertension, le larynx ainsi que les voies respiratoires sont ouverts aux risques de fausses routes.

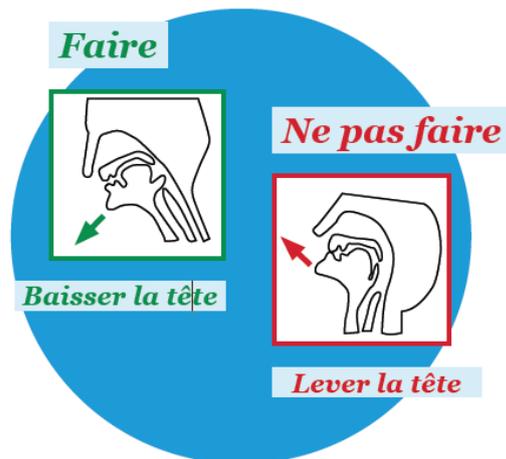


Figure 15 Posture de la tête pour éviter une dysphagie

4.6.2 Les textures :

Liquides

Les problèmes de fausses routes se présentent dans un premier temps avec les liquides. Le passage d'un liquide se fait très rapidement, pour éviter cela :

- Boire à la petite cuillère, qui permet de limiter la quantité de liquide ingérée
- Utiliser des contenants adaptés : des verres à ouverture large sont préférables pour permettre de boire la tête baissée
- Epaissement des liquides : on utilise des poudres épaississantes, boire des liquides déjà épais (nectar de fruits) ou liquides gazeux
- Boire frais, pour stimuler la déglutition

Solides

- Pour permettre d'assurer une meilleure glisse des aliments, il vaut mieux que des sauces ou des corps gras soient ajoutés, ce qui permet un rôle de lubrifiant principalement, mais aussi d'améliorer le goût
- Le mixage : si cela s'avère nécessaire, les aliments peuvent également être hachés ou mixés
- Les repas peuvent devenir très longs et épuisants du fait de ces désagréments, rendant alors ces moments désagréables pour le patient. Afin d'éviter cela, il est

judicieux de fragmenter la prise de repas et d'en proposer cinq moins copieux répartis dans la journée, plutôt que trois consistant

4.6.3 Etouffement

En cas de fausse déglutition, la respiration peut être totalement bloquée, à ce moment là, il faut agir vite. (figure 17 et 18)

LES ÉTAPES DE L'INTERVENTION



La victime ne peut pas répondre (elle secoue éventuellement la tête), mais est consciente.



Si les claques dans le dos n'ont pas d'effet, effectuez un maximum de 5 compressions abdominales.



La victime ne peut ni parler, ni respirer, ni tousser. Elle peut émettre des sifflements ou tenter de tousser sans émettre de bruit.



Si le problème n'est toujours pas résolu, alternez 5 claques dans le dos et 5 compressions abdominales.



Donnez un maximum de 5 claques dans le dos de la victime. Après chaque claque, vérifiez si tout rentre dans l'ordre.



Si la victime perd connaissance, posez-la délicatement au sol et alertez immédiatement les secours, puis entreprenez une réanimation cardio-pulmonaire en commençant par effectuer 30 compressions thoraciques

Figure 16 Intervention lors d'un étouffement (53)

TECHNIQUE : LES CLAQUES DANS LE DOS (ADULTE ET ENFANT DE PLUS D'UN AN)



Tenez-vous sur le côté et un peu en arrière de la victime.

Penchez-la vers l'avant en soutenant sa poitrine d'une main, ce qui permettra à l'objet obstruant les voies aériennes de ne pas s'enfoncer davantage dans la trachée.

Administrez un maximum de 5 claques entre les omoplates. Chaque claque a pour but de provoquer un mouvement de toux permettant de déloger l'objet.

Après chaque claque, observez si le corps étranger a été rejeté ou non. Dans l'affirmative, la victime reprend sa respiration et tousse, et il est inutile de lui donner d'autres claques dans le dos.

Figure 17 Manœuvre lors d'un étouffement (53)

TECHNIQUE : LES COMPRESSIONS ABDOMINALES (ADULTE ET ENFANT DE PLUS D'UN AN)

Tenez-vous derrière la victime et placez vos bras autour de la partie supérieure de son abdomen.



Penchez la victime vers l'avant.

Placez un de vos poings fermés entre le nombril et l'extrémité inférieure du sternum.

Maintenez votre poing en place à l'aide de votre autre main. Enfoncez fortement votre poing vers vous et vers le haut. Recommencez ce geste 5 fois au maximum.

La xérostomie est également un facteur pouvant entraîner ou aggraver une dysphagie, en effet, une mauvaise lubrification du bol alimentaire rend difficile la déglutition. Ce symptôme a été traité dans le chapitre précédent.

4.7 Pour les troubles gastriques

4.7.1 La constipation

Les règles hygiéno-diététiques :

Différentes mesures sont à respecter lorsque l'on est confronté à une constipation :

- Eviter tous les aliments ralentisseurs du transit digestif
 - Les légumes : choux, céleri, artichaut
 - Viandes
 - Poisson fumé
 - Œufs frits (omelette, brouillés, ...)
 - Riz, pomme de terre
 - Fromage fermenté
 - Pâtisseries et confiseries
 - Graisses animales et végétales cuites
 - Bière, boisson gazeuse
- Réhydrater les selles
 - Boire abondamment (minimum 1,5L/jour)
 - Boire un grand verre d'eau glacé le matin peut déclencher le besoin d'aller à la selle
- Apporter une alimentation riche en fibres
 - Légumes verts
 - Fruits
- Faire de l'exercice régulièrement

Traitement médicamenteux :

3 classes de laxatifs par voie orale sont utilisées, à savoir les laxatifs de lest, les laxatifs osmotiques et les laxatifs lubrifiants.

Tableau XXXII Traitement médicamenteux de la constipation

Type de laxatif	Mécanisme d'action	Délai d'action	Molécules
Laxatifs de lest	Ils augmentent de volume en présence d'eau et modifient le volume et la consistance des selles, il est recommandé de boire beaucoup d'eau lors de la prise de ces laxatifs	1 à 3 jours	Son de blé, ispaghul
Laxatifs osmotiques	Ils ramollissent les selles par appel d'eau dans la lumière intestinale	1 à 2 jours	Lactulose, sorbitol
Laxatifs lubrifiants	Ils facilitent l'émission des selles en lubrifiant et ramollissant le contenu de l'intestin, lubrifiant les parois intestinales et favorise donc la progression de la masse fécale. Ce type de laxatif empêche l'absorption de vitamines liposolubles (A, D, E et K), il est donc déconseillé chez les personnes âgées.	6 à 72 heures	paraffine
Laxatifs par voie rectale	Ils déclenchent le réflexe de la défécation (émission des selles). L'utilisation régulière est déconseillée en raison de l'irritation au niveau de l'anus.	5 à 60 minutes	glycérine
Laxatifs stimulants	Ils stimulent le péristaltisme de la musculature lisse de l'intestin et augmentent la sécrétion de l'eau dans la lumière intestinale. En raison de leur mode d'action, de leurs effets indésirables et des interactions possibles avec de nombreux médicaments, ces laxatifs sont réservés à des constipations occasionnelles, rebelles aux autres traitements, et ne doivent être utilisés que sur de très courtes durées.	A partir de 6 heures	Bisacodyl,, anthracéniques
Laxatif par voie rectale	Il s'agit de micro-lavements administré par voie rectale. Ils ramollissent les selles et déclenche les contractions du rectum qui déclenche la défécation	Agissent en quelques minutes	Microlax® (sorbitol citrate de sodium, Laurylsulfoactétate)

4.7.2 La diarrhée

Les règles hygiénodététiques :

- La réhydratation est essentielle. Effectivement, au cours de la diarrhée, le corps perd de l'eau et des sels minéraux, il est donc nécessaire de compenser ces pertes en buvant abondamment des boissons salées et sucrées (eau, eau sucrée, sodas, bouillons de légumes). Le risque de déshydratation est plus important chez le nourrisson et les personnes âgées. Il est recommandé de boire au moins 1,5L/j. Sauf déshydratation sévère et vomissements, la restauration hydrosodée doit être tentée per os.

À noter que le Coca-cola contient effectivement de l'eau et du glucose, mais est presque quasiment dénué de sodium et ne dispense donc pas d'apports salés.

- Alimentation : à l'inverse de la constipation, il est recommandé d'éviter les aliments riches fibres et de favoriser les aliments ralentissant le transit intestinal. On conseillera également de limiter les épices et les laitages.
- Par précaution, il est recommandé de se laver les mains plusieurs fois par jour et systématiquement après chaque selle ou miction, et avant chaque repas pour prévenir d'une transmission dans le cas d'une diarrhée infectieuse.

Traitement médicamenteux :

Tableau XXXIII Traitement médicamenteux de la diarrhée

Type de traitement	Mécanisme d'action	Molécules concernées
Ralentisseurs du transit intestinal	Ils ralentissent le transit intestinal, donc diminuent le nombre et la fréquence des selles. Ils réduisent également les sécrétions intestinales.	Lopéramide
Adsorbants/Protecteurs intestinaux	Ils agissent localement dans l'intestin (tapissent l'intestin, provoquent une adsorption de gaz, ...) Les adsorbants peuvent empêcher ou diminuer l'effet de nombreux médicaments, il faut donc les prendre à distance des autres médicaments.	Diosmectite Charbon activé ...
Antisécrétoires intestinaux	Ils agissent en réduisant les sécrétions intestinales.	Racécadotril
Antiseptiques intestinaux	Ils agissent grâce à leurs propriétés antiseptiques, localement sur les bactéries responsables des infections intestinales.	Nifuroxazide

On peut associer à cela des probiotiques pour restaurer la flore intestinale.

Cas de la diarrhée des antibiotiques :

Plus de 10% des patients prenant un traitement antibiotique subissent une modification du transit intestinal. La majorité du temps il s'agit d'une diarrhée bénigne allant de 3 à 5 jours et régressant à l'arrêt des antibiotiques.

Cette diarrhée serait due à des modifications métaboliques au niveau digestif, dont une diminution de la capacité de fermentation de la flore bactérienne du côlon (dysbiose).

Plus rarement et plus grave, la diarrhée peut être due à l'émergence d'un germe pathogène, tout particulièrement *Clostridium difficile* et moins souvent, *Klebsiella oxytoca* (diarrhée hémorragique). Le *Clostridium difficile* est une bactérie du genre *Clostridium* qui est en cause dans la colite pseudo-membraneuse. C'est une colite inflammatoire très sévère du côlon qui nécessite une consultation médicale au plus vite

4.7.3 Le reflux gastro-œsophagien

Le but du traitement est de soulager les symptômes et de restaurer la qualité de vie, la cicatrisation des lésions et la prévention des récives.

Règles hygiéno-diététiques :

- Retirer les aliments qui diminuent la pression du sphincter œsophagien inférieur et donc favorisent le RGO : alcool, plats épicés, vinaigrés, ou en sauces, les repas trop lourds et trop gras (frites, graisses...)
- Répartir plusieurs petits repas plutôt qu'un gros dans la journée
- Bien mastiquer
- Ne pas boire de l'eau durant le repas pour éviter de diluer le bol alimentaire
- Surélever la tête de lit lors de la position allongée
- Attendre 3 à 4 heures après le repas avant de s'allonger
- Supprimer le tabac car il réduit l'efficacité du sphincter inférieur de l'œsophage

Traitement médicamenteux :

Tableau XXXIV Traitement médicamenteux du reflux gastro-oesophagien

Type de traitement	Mécanisme d'action	Molécules
Les antiacides	<p>Il s'agit de mélanges de sels qui vont venir neutraliser localement l'acidité gastrique. Ils peuvent être utilisés en première intention.</p> <p>Ils sont à prendre au moment des brûlures d'estomac ou des remontées acides. En revanche, il faut les prendre à distance des autres médicaments (2h ou plus) car ils peuvent empêcher leur absorption.</p>	Sels d'aluminium, de magnésium, de calcium
Les alginates	<p>Ils agissent en formant un gel visqueux à la surface de la partie supérieure du contenu de l'estomac qui empêche le reflux ou protège la paroi de l'œsophage dans le cas contraire</p> <p>A prendre après les repas</p> <p>Ils sont toujours associés à des antiacides</p> <p>A ne surtout pas utiliser en cas d'atteinte rénale en association avec des antiacides</p> <p>A prendre à distance des autres médicaments (minimum 2h)</p>	Alginate de sodium/Bicarbonate de sodium
Les inhibiteurs de la pompe à protons	<p>L'action de ces médicaments consiste à diminuer la production d'acide gastrique en agissant sur la pompe à protons, ce sont donc des antisécrétoires gastriques</p> <p>Administrés en général en une prise par jour, il est nécessaire de préciser au patient que le soulagement n'est pas immédiat</p>	Oméprazole Esomeprazole Lansoprazole Pantoprazole Rabéprazole
Les antihistaminiques H2	<p>Ils agissent en réduisant la sécrétion acide de l'estomac</p> <p>Ne pas dépasser 2 prises/24h</p> <p>La prise peut se faire soit au moment de la crise, soit avant le repas, soit au coucher</p> <p>La prise ne doit pas dépasser 5 jours consécutifs</p> <p>Préciser au patient que le soulagement n'est pas immédiat.</p>	Cimétidine

4.7.4 La candidose oropharyngée

Conseil hygiéno-diététique :

- Diminuer ou arrêter si possible la consommation de sucre et d'alcool qui donne un terrain favorable au développement des levures.
- Maintenir une hygiène bucco-dentaire impeccable
- Eviter toutes sucreries entre les repas

Traitement médicamenteux :

Tableau XXXV Traitement médicamenteux de la candidose oropharyngée

Type de traitement	Mécanisme d'action	Molécules concernées
Les antifongiques	<p>Le miconazole et le fluconazole ont une activité antifongique en inhibant la synthèse de l'ergostérol dans la membrane cellulaire de la levure pathogène.</p> <p>L'amphotéricine B se fixe sur les stérols de la membrane cellulaire des levures sensibles, la rendant perméable et entraînant sa lyse membranaire. Ce mécanisme par action directe explique son efficacité.</p> <p>Le miconazole utilisé en gel buccal doit être conservé 2 à 3 minutes en bouche avant d'être avalé il faut attendre minimum 10min après un repas pour le prendre, il est aussi nécessaire d'informer le patient qu'il ne faut rien consommer dans les 30 minutes qui suivent.</p> <p>Dans les formes en suspensions d'antifongiques il est possible de réaliser un bain de bouche avec le produit puis de le recracher, mais en règle générale il est avalé</p>	Nystatine, miconazole, amphotéricine B

La durée du traitement est de 7 à 21 jours, et on associe souvent des bains de bouche contenant un antiseptique comme la chlorhexidine ou du bicarbonate pour augmenter le pH endobuccal et alcaliniser le pH buccal.

4.7.5 L'œsophagite

En ce qui concerne les œsophagites entraînées par les médicaments, on peut conseiller aux patients de : (48)

- Demeurer en position debout ou assise lorsqu'ils prennent leurs comprimés
- Avaler les comprimés un à un plutôt que tous en même temps
- Boire une légère quantité d'eau avant la prise pour humidifier l'œsophage et faciliter la déglutition des médicaments. Faire suivre d'un minimum de 120 mL d'eau (préférentiellement 200 à 250 mL). Si des fausses routes ont lieu avec des liquides clairs, favoriser la prise de médicaments mélangés à de la nourriture molle.
- Si le médicament est trop gros (> 2 cm), triturer le comprimé ou vider la gélule de son contenu si possible
- Éviter de s'allonger dans la demi-heure qui suit la prise
- Favoriser la forme liquide du médicament
- Demander une réévaluation de la nécessité de poursuivre tout médicament susceptible de causer une œsophagite si les mesures précédentes ne suffisent pas

Le traitement pour les œsophagites dues à une remontée acide provenant de l'estomac est le même que celui vu précédemment pour les RGO.

Le traitement pour les mycoses œsophagiennes est le même que celui pour les mycoses oropharyngées vu dans le chapitre précédent.

4.7.6 La gastrite

On ne traitera ici que de la gastrite aiguë et non de l'ulcère à *Helicobacter Pylori*.

Contrairement à un ulcère, ici il s'agit d'une inflammation de la muqueuse de l'estomac et non de la paroi de l'estomac. Cette muqueuse est une barrière protectrice de la paroi de l'estomac qui agit en absorbant les sécrétions acides nécessaires à la digestion.

Le traitement consiste à soulager les symptômes qui se manifestent, en effet, la plupart des gastrites aiguës disparaissent à l'arrêt du traitement qui les a entraîné. Dans le cas contraire, il est nécessaire de consulter un médecin.

Traitement hygiéno-diététique :

- Mâcher lentement
- Manger en position assise
- Ne pas beaucoup boire pendant les repas
- Ne pas manger de manière copieuse

- Ne pas consommer d'aliments très chauds ou très froids
- Ne pas se coucher juste après le repas
- Éviter les périodes de jeûnes prolongés
- Supprimer le tabac et l'alcool

Traitement médicamenteux :

C'est en grande majorité les mêmes médicaments que pour le RGO qui sont utilisés.

Mais à ces médicaments se rajoutent également les protecteurs de la muqueuse, on retrouve le sucralfate, qui possède 2 propriétés :

- Une protection mécanique : au niveau digestif le sucralfate devient très visqueux et est capable de se fixer sélectivement sur les lésions de la muqueuse. Cette affinité pour les tissus lésés s'explique par une interaction électrostatique entre le sucralfate chargé négativement et les protéines de l'exsudat inflammatoire chargées positivement.
- Une protection physiologique de la muqueuse gastroduodénale : il stimule la production de prostaglandines endogènes, de mucus et de bicarbonates au niveau de la muqueuse gastroduodénale.

4.7.7 Le météorisme

Conseils hygiéno-diététiques :

- Éviter les boissons gazeuses, l'alcool
- Prendre son temps en mastiquant bien vos aliments, en effet le fait de boire et de manger très rapidement entraîne une déglutition d'air qui se traduira par le l'aérophagie
- Diminuer le volume des repas pour éviter qu'ils soient trop copieux
- Equilibrer les menus et éviter les graisses cuites
- Éviter les chewing-gums, le tabac, l'utilisation de paille
- Limiter les aliments favorisant la survenue de ballonnements : les féculents, le chou, les oignons, les lentilles, le fromage
- Éviter de porter des vêtements serrés qui freinent la digestion

Traitement médicamenteux :

Tableau XXXVI Traitement médicamenteux du météorisme

Type de traitement	Mécanisme d'action	Molécules concernées
Antispasmodiques musculotropes	La trimébutine stimule la motricité intestinale. Le phloroglucinol, le citrate d'alvéine et le pinavérium sont des antispasmodiques des fibres musculaires lisses.	Trimébutine, phloroglucinol, pinavérium, citrate d'alvéine
Les absorbants	Ils agissent en absorbant l'émission de gaz.	Charbon végétal
Pansements gastro-intestinaux	La diméticone et la siméticone, substances inertes, n'ont pas d'activités pharmacologiques, elles agissent en modifiant la tension superficielle des bulles de gaz provoquant ainsi leur fusion.	A base d'argile, siméticone, diméticone

A titre préventif, on conseillera aux personnes sujettes aux ballonnements de prendre des probiotiques, notamment lors d'une prise d'antibiotique afin de limiter le dérèglement de la flore intestinale.

4.7.8 Nausées et vomissements

Il faut faire attention au comptoir car certains cas ne sont pas adaptés à l'automédication.

Des signes de gravité, tels que :

- La présence de fièvre
- Une confusion, perte de conscience, vertiges, malaise
- La présence de bile ou de sang,
- Une fréquence importante
- Un choc crânien survenu avant l'apparition des vomissements

Conseils Hygiénodietétique :

Il faut avoir le réflexe de boire beaucoup et souvent, que ce soit des boissons salées ou sucrées afin de compenser la perte hydrique due aux vomissements. Cela est particulièrement important chez la personne âgée qui a plus de risque de se déshydrater.

En cas de nausées, essayez de vous relaxer en respirant calmement.

Vous pouvez adapter votre alimentation : □

- Prendre plusieurs petits repas répartis dans la journée et prendre son temps.
- Manger des aliments ni trop chaud ni trop froid.
- Éviter de se coucher après le repas
- Consommer des boissons tout au long de la journée et de préférence en dehors des repas.
- Éviter les aliments gras, trop sucrés ou épicés.

Traitement médicamenteux

Mécanisme d'action	Molécules
Elle agit comme antagoniste de la dopamine	Métopimazine Benzamides, dompéridone
Son mécanisme d'action n'est pas connu, on sait qu'il exerce un effet dépresseur du SNC ou les voies neurales associées	Dimenhydrate

4.7.8.1 Cas des patients sous chimiothérapie :

70 à 80% des patients sous chimiothérapie présentent des nausées et vomissements. (49)

Il est primordial que le traitement soit préventif d'emblée car la survenue de nausées et de vomissements est un facteur de risque à la réapparition de ces symptômes.

Le traitement des nausées et vomissements aigus :

- Dans le cas d'une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, le traitement se fait par association d'un sétron par voie orale ou intraveineuse et d'un corticoïde per os. Lors de la délivrance, il faut préciser au patient que ce traitement est à prendre 30 à 45 minutes avant la chimiothérapie. Le médecin peut aussi prescrire à la place des sétrons, un apéritif. La posologie de ce médicament

consiste à prendre une gélule de 125mg une heure avant la chimiothérapie et une gélule de 80mg par jour, pendant les deux jours suivants.

- Pour une chimiothérapie peu émétisante, il n'y a pas de traitement préventif qui est fait systématiquement, du métoclopramide associé ou non à un corticoïde en prise unique peut être utilisé selon les cas.

Dans le cas de nausées et de vomissements retardés :

- Chimiothérapie hautement émétisante : le médecin prescrira en association du métoclopramide et un corticoïde (dexaméthasone) pendant les 3 jours qui suivent.
- Chimiothérapie moyennement émétisante : pour les patients sensibles, un corticoïde seul peut être prescrit.

Il faut conseiller au malade de manger durant les moments où les nausées sont les moins importantes, de se reposer après un repas en évitant de s'allonger.

5 CONCLUSION

Souvent sous estimée, la perte de poids d'origine iatrogène peut survenir avec la prise de nombreux médicaments. C'est le cas avec certains traitant l'hypertension, le diabète ou encore les douleurs mais ce problème touche bien d'autres pathologies. De part ce large éventail de traitements concernés, beaucoup de sujets sont susceptibles d'être touchés par cet effet néfaste.

Les conséquences sont plus importantes chez certaines catégories de personnes, notamment les personnes âgées, les personnes affaiblies ou polymédiquées. Ainsi, chez les jeunes en bonne santé les conséquences sont nettement moins visibles.

Notre rôle en tant que pharmacien est donc de prévenir cette perte poids lors de la délivrance au comptoir, surtout chez les sujets sensibles.

En amont, nous devons donc conseiller le patient sur les précautions à prendre pour ne pas subir un amaigrissement. Certains médicaments pris pendant les repas ou avec un grand verre d'eau peuvent empêcher la survenue d'effets indésirables. Dans le cas où ils surviennent, nous expliquerons les solutions pour les gérer au mieux afin de diminuer les nuisances sur la qualité de vie.

En aval, nous le conseillerons sur les mesures à prendre pour corriger la perte pondérale. Nous sommes aussi le professionnel de santé de proximité, nous sommes donc bien placés pour veiller au bon maintien du poids de nos patients.

Une adaptation nutritionnelle peut permettre de rétablir le poids d'origine. Dans certains cas cela ne suffit pas et le médecin peut décider de prescrire des produits nutritionnels. Des solutions appropriées à chaque patient en termes de compléments nutritionnels oraux existent et leur grande diversité aide à améliorer l'observance.

Mais le pharmacien et le médecin ne sont pas seuls dans la prise en charge, l'entourage aussi a un rôle, que ce soit la famille, le personnel aidant ou encore éventuellement un diététicien.

Mini Nutritional Assessment

MNA[®]

Nestlé
Nutrition Institute

Nom: _____ Prénom: _____

Sexe: _____ Age: _____ Poids, kg: _____ Taille, cm: _____ Date: _____

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?

- 0 = sévère baisse de l'alimentation
1 = légère baisse de l'alimentation
2 = pas de baisse de l'alimentation

B Perte récente de poids (<3 mois)

- 0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids

C Motricité

- 0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?

- 0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques

- 0 = démence ou dépression sévère
1 = démence modérée
2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)

- 0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage
(sous-total max. 14 points)

- 12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: risque de malnutrition
0-7 points: malnutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?

- 1 = oui 0 = non

H Prend plus de 3 médicaments par jour?

- 0 = oui 1 = non

I Escarres ou plaies cutanées?

- 0 = oui 1 = non

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?

- 0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas

K Consomme-t-il?

- Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
 - Une ou deux fois par semaine des oeufs ou des légumineuses oui non
 - Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille oui non
- 0.0 = si 0 ou 1 oui
0.5 = si 2 oui
1.0 = si 3 oui

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?

- 0 = non 1 = oui

M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)

- 0.0 = moins de 3 verres
0.5 = de 3 à 5 verres
1.0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir

- 0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)

- 0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?

- 0.0 = moins bonne
0.5 = ne sait pas
1.0 = aussi bonne
2.0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)

- 0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1.0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)

- 0 = CM < 31
1 = CM ≥ 31

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

10 Appréciation de l'état nutritionnel

- de 24 à 30 points
de 17 à 23,5 points
moins de 17 points

état nutritionnel normal
risque de malnutrition
mauvais état nutritionnel

Ref. Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nut Health Aging* 2006;10:456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Geront* 2001;56A: M398-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10:466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006, N67200 12/99 10M
Pour plus d'information: www.mna-elderly.com

6 BIBLIOGRAPHIE

- [1] JACOTOT B., BRESSON J.L, CAMPILLO B., Nutrition humaine. Masson. 2003.
- [2] ANSES (Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail). Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr> (page consultée le 12/12/2013)
- [3] OMS. Pharmacovigilance : assurer la sécurité d'emploi des médicaments. Perspectives de l'OMS sur les médicaments, 2004.
- [4] KECHICHIAN J., CABANE J., Amaigrissement : quel bilan ?. La revue du praticien médecin général, 2001 ; 25, p. 583.
- [5] LECHAT P., Propriétés Pharmacologiques du Benfluorex. AFSSAPS, 2010.
- [6] HAS, Commission de la transparence. Réévaluation des spécialités à base de la méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé, 2012.
- [7] SWEETMAN J.C, Martindale : The complete Drug Reference. 36^{ème} Edition. The Pharmaceutical Press. 2009 ; pp. 383-5.
- [8] SWEETMAN J.C, Martindale : The complete Drug Reference. 36^{ème} Edition. The Pharmaceutical Press. 2009 ; pp. 2148-64
- [9] SWEETMAN J.C, Martindale : The complete Drug Reference. 37^{ème} Edition. The Pharmaceutical Press. 2011 ; pp. 2282-86.
- [10] TWYXCROSS R., Pain Relief in Advanced Cancer. Churchill Livingstone. 1994.
- [11] PAGE C., Pharmacologie Intégrée. De Boeck Université. 1999.
- [12] STAHL S-M., Mechanism of action of serotonin selectiv reuptake inhibitors serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. Journal of Affective Disorders, 1998 ; 51, pp. 215-35.
- [13] SENON J.L, SECHTER D., RICHARD D., Traité de Thérapeutique Psychiatrique. Hermann, 1995.
- [14] SWEETMAN J.C, Martindale : The complete Drug Reference. 36^{ème} Edition. The Pharmaceutical Press. 2009; p. 805.
- [15] BARIL J.G., JUNOD P., Les effets indésirables des traitements antirétroviraux sont-ils importants ?.Le Médecin du Québec, 2004 ; 1.

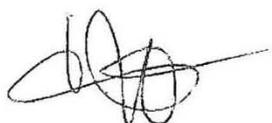
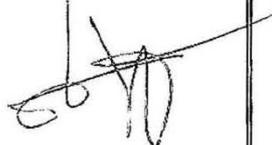
- [16] DECROISSETTE C., Le traitement des métastases osseuses par les biphosphonates. Médecine nucléaire, 2006, 30 (3), pp. 164-171.
- [17] CLEZARDIN P., GLIGOROV J., DELMAS P., Mécanismes d'action des bisphonates sur les cellules tumorales et perspectives d'utilisation dans le traitement de l'ostéolyse maligne, Elsevier Masson, 2000, pp.28-36.
- [18] VIAL T., CHEVREL G., DESCOTES J., Meyler's side effects of drugs, 14^{ème} Edition. Elsevier, 2000, pp. 1246-1337.
- [19] SWEETMAN J.C, Martindale : The complete Drug Reference. 37^{ème} Edition. The Parmaceutical Press. 2011; p. 976.
- [20] KRANS H.M.J., Insulin, glucagon and oral hypoglycemic drugs. Meyler's side effects of drugs, 2000, 14, p. 1501.
- [21] DELEAU V., ZAWADZKI E. Journal de Pharmacie Clinique, 18, pp. 203-212.
- [22] HENKIN R.I, Drug induced taste and smell disorders. Incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. Drug Safe, 1994, pp. 318-377.
- [23] GRIFFIN J-P. Drug induced disorders of taste. Adverse Drug React Toxicol Rev., 1992, (11) 4, pp. 229239.
- [24] MARTEL J., GAGNON J., Altération du goût d'origine médicamenteuse. Pharmactuel, 2002, 35 (2), pp. 122-127.
- [25] BLITZE A., Approachs to the Patient with Aspiration and Swallowing Disabilities. Dysphagia,1990, 5 (3), pp. 129-137.
- [26] RHALIMI M., MANGEREL K., Analyse du risque de fausses routes en gériatrie : Méthode REMED. Pharmactuel, 2013, 46 (1), p. 49.
- [27]MARTEL J., GIFFARD R., Dysphagie iatrogénique. Pharmactuel, 34 (1).
- [28] BLOUIN N., La dysphagie de la personne âgée : comment l'aborder. L'omnipraticien, 1999, pp. 9-19.
- [29] JASPERSEN D., Drug induced esophageal disorders – Patogenesis, incidence, prevention and management. Drug safety 2000; 22(3), pp. 237-249.
- [30] NETTER F-H., Atlas d'anatomie humaine. 4ème Edition. Masson.
- [31] DAUBER W., Lexique illustré d'anatomie. Flammarion. 2007.

- [32] DRAKE R-L., WAYNE V., MITCHELL A.W.M., Gray's anatomie pour les étudiants. Elsevier. 2006.
- [33] KALSO E. et al., Opioids in chronic non cancer pain : systematic review of efficacy and safety. Pain, 2004, pp. 372-380.
- [34] TALLEY N-J. et al., Risk factors for chronic constipation bases on a general practive sample. American Journal of Gastroenterology, 2003, 98 (5), pp. 1107-1111.
- [35] CHASSANY O., MICHAUX A. et BERGMANN J-F., Drug induced diarrhea. Drug Safety, 2000, pp. 53-72.
- [36] MORARD I., HADENGUE A., Diarrhée médicamenteuse. Revue Médicale Suisse. 2008, 4, pp. 1867-1872.
- [37] WISTROM J., Frequency of antibiotic associated diarrhea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients : a propestive study. Antimicrob Chemother. 2001, pp. 43-50.
- [38] ZERBIB F., Les oesophagites médicamenteuses. Hépatogastro, 1998, 5 (2), pp. 115-20.
- [39] STEPHENNE X., WANTY C., SOKAL E., Les oesophagites infectieuses. Journal du Pédiatre Belge, 2011, 13 (1-2), pp. 18-19.
- [40] LAURENT M. et al., Les candidoses oropharyngées des personnes âgées. Gériatrie, Psychologie, Neuropsychiatrie du Vieillissement, 2011, 9 (1), pp. 21-28.
- [41] BIGARD M-A., Guide pratique des maladie du tube digestif. Masson. 2001.
- [42] Société de Nutrition de Diététique de Langue Française. Amaigrissement, conduite à tenir. 20001, 36.
- [43] ANAES. Evaluation diagnostique de la dénutrition protéino-énergétique des adultes hospitalisés. Septembre 2003.
- [44] Ministère de la santé et des sports, Modification de la Procédure D'inscription et Des Conditions De Prise en Charge des Nutriments pour Supplémentation Orale, disponible sur : <http://www.afdn.org/fileadmin/pdf/arrete-tarifs-nutrition-clinique-orale.pdf> (page consultée le 03/03/14)
- [45] HAS (Haute Autorité de Santé), Produits pour nutrition à domicile et prestations associés – Commission d'évaluation des produits et prestations, 2006.
- [46] MAIGRAT L., Communication personnelle, Fresenius Kai France – Source GERS, 2013.

- [47] LAROUCHE S., La xérostomie, formation continue, médicaments sans ordonnance, l'actualité pharmaceutique, 1998, pp. 1-8.
- [48] ENG J. et SABANATHAN S., Drug Induced Oesophagitis, Am. J. Gastroenterology, 1991, 86 (9), pp. 1127- 1133.
- [49] SLIMANE K., Prise en charge des nausées et des vomissements chez les patients cancéreux. Bull Cancer, 2004, 91 (5), pp. 403-408.
- [50] COT F., BELISTE F. BLOUIN N., La dysphagie oropharyngée chez l'adulte, Edisem, 1996.
- [51] BIGARD M-A, Guide pratique des maladies du tube digestif, MASSON, 2001, p. 331.
- [52] SABLONNIERE B., Biochimie et biologie moléculaire pour les sciences de la vie et de la santé, Omniscience, p. 312-323
- [53 Croix Rouge Française, l'étouffement <http://www.croix-rouge.fr/Je-me-forme/Particuliers/Les-6-gestes-de-base/L-etouffement> (page consultée le 09/07/14)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 9 SEPTEMBRE 2014

<p>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Keo YOU</p> <p><u>Sujet :</u> L'AMAIGRISSEMENT D'ORIGINE IATROGENE ET CONSEILS A L'OFFICINE</p> <p><u>Jury :</u> Président et directeur : Joël COULON, Maître de conférences à la faculté de pharmacie de Nancy</p> <p>Juges : Gabriel TROCKLE, Professeur des Universités Aurélien RANTE, Docteur en pharmacie Alexandre DAPREMONT, Diététicien</p>	<p>Vu, Nancy, le 15/7/2014</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse</p> <p>M. COULON Joël M. COULON Joël</p>  
<p>Vu et approuvé, Nancy, le</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Francine PAULUS</p>	<p>Vu, Nancy, le 26 ADUT 2014</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement :</p>

N° d'identification :

TITRE

L'AMAIGRISSEMENT D'ORIGINE IATROGENE ET LES CONSEILS A L'OFFICINE

Thèse soutenue le 09/09/14

Par YOU Keo

RESUME :

Ce travail sur l'iatrogénie médicamenteuse a consisté à mettre en évidence les médicaments susceptibles de créer un amaigrissement ainsi que l'attitude à avoir au comptoir pour prévenir ou guérir cela.

L'iatrogénie médicamenteuse est responsable d'un trop grand nombre d'hospitalisation et de décès. Le but ici, a été d'identifier les médicaments responsables d'un amaigrissement. La survenue de ce dernier peut en effet avoir des répercussions non négligeables sur l'état de santé du patient.

Bien souvent, ignoré ou négligé, le pharmacien d'officine a pour rôle de prévenir les patients de ce risque.

Par sa proximité il a un rôle important à la fois dans la prévention et dans la prise en charge de cet effet indésirable. Il n'est évidemment pas seul dans cette démarche, puisque le médecin, l'entourage ou encore le diététicien sont présents également.

MOTS CLES : IATROGENIE – AMAIGRISSEMENT – PERTE DE POIDS – NUTRITION -

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Joël COULON</u>	<u>LCPME FACULTE DE</u> <u>PHARMACIE DE NANCY</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle