

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : **2022**

THESE 2022 TOU3 2052

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LEMAGNER Sophie

**EVALUATION DE L'AUTOMEDICATION ET DE L'UTILISATION DES MEDECINES
COMPLEMENTAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE
SUIVIS AU CHU DE TOULOUSE - ETUDE MUCAUTOMED**

Le 10 octobre 2022

Directeurs de thèse :

Docteur RECOCHE-LISSORGUES Isabelle et Docteur EYVRARD Frédéric

JURY

Président : Professeur CESTAC Philippe
1er assesseur : Docteur MURRIS-ESPIN Marlène
2ème assesseur : Docteur MITTAINE Marie
3ème assesseur : Professeur GANDIA Peggy
4ème assesseur : Docteur RECOCHE-LISSORGUES Isabelle
5ème assesseur : Docteur EYVRARD Frédéric



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A.	Pharmacie Galénique
(*)	Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur Philippe CESTAC

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef de Pôle Pharmacie du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse,
Et vous en remercie sincèrement.

Je me souviendrai de vos enseignements à la faculté qui m'ont fait
découvrir le milieu hospitalier et l'importance du lien ville-hôpital.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

Aux membres du jury,

Madame le Docteur Marlène MURRIS-ESPIN

Médecin pneumologue – Praticien Hospitalier

Responsable du Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de l'adulte
Midi-Pyrénées

Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre implication dans cette étude depuis le départ, en étant l'investigateur principal, ainsi que pour votre collaboration avec la pharmacie et votre bienveillance.

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Marie MITTAINÉ

Médecin pneumo-pédiatre – Praticien Hospitalier

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à cette étude, en ayant accepté d'en être collaboratrice. Je vous remercie également pour l'accueil bienveillant dont vous avez fait preuve à mon égard.

Très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Vous trouverez ici le témoignage de ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

Madame le Professeur Peggy GANDIA

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Responsable du Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie de l'Institut Fédératif de Biologie, CHU de Toulouse

Vous me faites l'honneur d'être présente parmi mon jury de thèse.

Je vous remercie pour l'intérêt dont vous faites preuve envers ce travail.

Soyez assurée de ma profonde considération.

A mes directeurs de thèse,

Madame le Docteur Isabelle RECOCHE-LISSORGUES

Pharmacien responsable de l'unité pharmacie Clinique des Voies Respiratoires – Praticien Hospitalier

Je suis très heureuse d'avoir travaillé avec toi. Tu as été d'une grande bienveillance. Un grand merci pour ta confiance dès le départ du projet, pour ton encadrement et ta disponibilité durant ces 2 ans.

Monsieur le Docteur Frédéric EYVRARD

Pharmacien responsable de l'unité Rétrocessions – Praticien Hospitalier

Je commence par te remercier d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et de m'avoir proposé ce sujet avec Isabelle.
Merci pour ton soutien à chaque étape.
Au-delà de la thèse, merci pour cette bonne ambiance quotidienne à la pharmacie.
Je suis très contente de travailler avec toi.

Merci beaucoup à tous les deux d'avoir dirigé cette thèse et de m'avoir accompagnée.
Au plaisir de continuer la suite de ce travail ensemble !

Aux médecins collaborateurs de l'étude,

Les Docteurs Géraldine LABOURET, Léa RODITIS, Marion DUPUIS

Médecins des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à cette étude et pour votre implication dans sa mise en œuvre.

Aux professionnels ayant participé à l'étude,

A Claire GOUT-JEAN et Elisa BERTRAND

Infirmières coordinatrices de la mucoviscidose au CRCM adulte

Un grand merci pour votre implication quotidienne dans l'étude et votre accueil bienveillant, toujours dans la bonne humeur.

A Amélie ARROUY

Chef de projets - Recherche clinique pédiatrique

Merci beaucoup pour tous tes conseils méthodologiques depuis le début de l'étude, ainsi que pour ta rigueur dans la mise en œuvre et la gestion de l'étude au CRCM pédiatrique. Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A Siham MALLAH

Chef de projets - Recherche clinique pôle des voies respiratoires

Je te remercie pour tes conseils méthodologiques ainsi que pour tes compétences et le temps passé dans l'analyse des données de cette étude.

A Isabelle OLIVIER

Chef de projets - Recherches non interventionnelles - Direction de la Recherche et de l'Innovation

Je vous remercie pour votre aide et vos compétences apportées dans les démarches réglementaires.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin au bon déroulement de l'étude MUCAUTOMED,

Aux patients inclus dans l'étude,

Je vous remercie tous d'avoir accepté et pris le temps de participer à cette étude.

A ma famille et mes amis,

A mes parents

Merci pour cette vie remplie de bons moments, et pour votre soutien en toutes circonstances, y compris pendant les études.

A mon frère Fabien

Quand tu as passé ta thèse tu souhaitais que je trouve ma voie professionnelle, comme tu avais trouvé la tienne. C'est chose faite, à mon tour maintenant de passer la thèse !
Merci pour tes conseils depuis la PACES jusqu'à maintenant, qui m'ont aidée à en arriver là aujourd'hui, en passant par le prêt des déguisements pour l'inté par exemple.

A ma sœur Claire

Merci pour tout ce que nous partageons depuis l'enfance. Je serai là pour rire avec toi des galères des études de santé, bon courage pour la suite de tes études de kiné (et bon courage à **David** aussi pour te voir étudier).

A Audrey

Merci de m'avoir invitée à ta thèse, la première à laquelle j'assistais et je ne suis pas prête de l'oublier. Contente que tu aies terminé ton internat et que tu fasses un métier qui te plaise.

A mes grands-parents

Papi, même si tu n'exerces plus, les nouveaux médicaments présentés dans cette thèse t'intéresseront.
Mamie, je vais enfin pouvoir te dire que la thèse est terminée.

A Christine

Merci pour ton partage d'expérience de pharmacienne et de ta passion du métier, qui me motive à continuer dans cette voie.

A mon parrain, oncles et tantes, cousins et cousines

Merci pour tous les bons moments passés ensemble

A Pierre

Merci d'avoir réussi à supporter ces études depuis le début et durant toutes ces années. Merci d'être toujours là depuis le lycée. Je sais que tu ne voudrais pas que je passe encore plus de temps sur cette thèse donc je n'écris pas plus, un grand merci pour tout.

A mes amies de la gym

Laura, Axelle, Elise, Céline mais aussi Virginie, Pauline, Céline, Morgane, Célia. A toutes nos aventures et fous rires avec le groupe pendant les entraînements et les compétitions.

A Violaine

Merci de m'avoir appris à travers la performance sportive, à toujours aller au bout des choses et à travailler dur pour atteindre mes objectifs. Merci pour toutes ces années inoubliables de sport, de rigolades et d'aventures avec l'équipe. **A Jeremy** et tes séances de musculation (inoubliables elles aussi !).

A William, le docteur junior

Merci pour ces années d'amitiés même si avec la distance on se voit moins qu'avant. Merci pour ton soutien pour la thèse et dans la réforme de l'internat. Je te souhaite une vie professionnelle et personnelle épanouie.

A Camille

Ma super binôme de TP, les TP avec toi resteront inoubliables.

A nos séances de yoga avec Claude entre 2 cours.

A Miss Henitsoa, Laura, Imman

Merci pour ces sympathiques journées passées ensemble à la fac, nos repas et soirées.

Aux vieux copains

Vianney la boucle d'or, Vincent (20-100) le kiné, Tommy le viking, Tim martinns la bestouille, Cédric la fouine

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé durant mes études et mon internat,

A mes co-internes

A Dalil(i) et Lucas : merci Dalil pour les fous rires et les bonbons, merci Lucas pour les chips, et merci à tous les deux pour votre soutien pour la thèse et pour les heures passées à parler du futur le soir à la pharmacie

A Emilie, Léa, Gael, Anna, Lélé, Lucie, Sami : merci pour la bonne ambiance et la bonne humeur tout au long du semestre

A Laure (speedy), Solène (soso de la vega) et Julia (Sophia-Claudia) : merci pour ce super semestre passé ensemble au CRPV

A Sarah, Mamazire, Béré, Mathilde, Roxane à l'UPCO. Sarah merci pour le soutien mutuel de la thèse depuis de longs mois

A Thomas, Pierre, Eni, Audrey : à nos après-midis dosages en musique au labo de contrôle

A Justine : merci pour les bons moments passés ensemble à l'ECOP 5

A Rémy : depuis Rangueil où tu m'as appris à dispenser mes premières ordonnances de stups, jusqu'à ton aide à distance avec Isabelle dans la thèse. Merci

A Clément : merci d'avoir rendu encore meilleures mes journées de travail au pôle digestif

A Soufyane avec qui on était le binôme « sophie-sofyane » de Véro

A Charline, Pauline et Pierre à logipharma

A Tanguy, depuis la PACES

Aux autres internes qui contribuent à faire de cet internat une expérience unique : Réjane, Bérengère, Solène S, et tous ceux que j'oublie ici mais qui ont compté.

A tous les pharmaciens et médecins qui m'ont formé avec la passion du métier, merci !

Camille J (impossible d'oublier nos heures passées à l'HPLC !), Zoubeir, Véro, Charlene, Elisa, Sophie, Marie C, Sylvain, Jean, Anissa, Gilles, Marie D, Dorothee, Camille P (aux sympathiques balades du vendredi pour aller au CSAPA), Haleh, Isabelle, François, Margaux et toute l'équipe du CRPV/CEIP... Et tous les autres qui ont un jour contribué à ma formation.

A la Pharmacie du midi, la pharmacie Pomiès et la pharmacie Gourgue

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de l'officine en m'accueillant en stages.

Aux préparateurs et autres personnels de l'hôpital qui ont participé à ma formation

Je remercie particulièrement Carole et Stéphane aux essais cliniques pour votre gentillesse, votre humour et votre soutien en cette période de travail intense.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
LISTE DES ANNEXES.....	16
INTRODUCTION.....	17
<u>CHAPITRE 1 : PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE</u>	
I. LA MUCOVISCIDOSE.....	18
1. Présentation et épidémiologie.....	18
2. Physiopathologie.....	18
3. Clinique, symptomatologie, complications.....	20
a. Atteinte respiratoire et oto-rhino-laryngologique (ORL).....	20
b. Atteinte digestive.....	21
c. Atteintes des organes reproductifs.....	21
d. Vieillessement de la population.....	21
4. Prise en charge thérapeutique.....	22
a. Prise en charge symptomatique.....	22
b. Transplantation.....	27
c. Nouvelles thérapeutiques.....	27
II. LES MEDICAMENTS SPECIFIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE : MODULATEURS DU CANAL CFTR.....	28
1. Mécanisme d'action.....	29
2. Pharmacocinétique.....	30
a. Absorption.....	30
b. Distribution.....	30
c. Métabolisation/élimination.....	31
3. Posologies.....	32
4. Interactions médicamenteuses	32
a. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant impacter l'étape d'absorption.....	32
b. Phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatiques.....	32
c. Prise en charge de ces interactions pharmacocinétiques.....	38
d. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques.....	38
5. Effets indésirables à surveiller.....	39
6. Grossesse.....	39
7. Accès aux médicaments modulateurs de CFTR.....	40
III. ACTIVITE PHARMACEUTIQUE AUTOUR DE LA MUCOVISCIDOSE AU CHU DE TOULOUSE	42
1. Les CRCM et leur collaboration avec la pharmacie hospitalière	42
2. Analyse pharmaceutique autour des médicaments modulateurs de CFTR	44

CHAPITRE 2 : ENQUETE SUR L'AUTOMEDICATION ET L'UTILISATION DES MEDECINES COMPLEMENTAIRES AUPRES DES PATIENTS DES CRCM ADULTE ET PEDIATRIQUE DE TOULOUSE

I. DEFINITIONS DE L'AUTOMEDICATION ET DES MEDECINES COMPLEMENTAIRES.....	46
II.MATERIELS ET METHODES.....	47
1. Population de l'étude.....	47
2. Aspects règlementaires.....	48
a. Statut règlementaire de l'étude.....	48
b. Notices d'information.....	48
c. Responsabilité et délégation des tâches.....	49
d. Anonymisation et suivi des inclusions.....	49
e. Base de données.....	49
3. Supports de recueil de données.....	49
a. Questionnaires à destination des patients.....	50
b. Fiches de renseignement associées aux questionnaires.....	51
4. Mise en place de l'étude.....	51
5. Inclusion des patients.....	52
6. Saisie des données et analyse statistique	53
III. RESULTATS.....	54
1. Description des caractéristiques des patients.....	55
a. Données démographiques, cliniques, comorbidités.....	55
b. Prise en charge médicamenteuse des patients inclus	59
2. Description du recours à l'automédication.....	60
3. Description du recours aux médecines complémentaires.....	65
4. Description des caractéristiques des patients selon le recours à l'automédication et aux médecines complémentaires.....	75
5. Expression libre des patients.....	77
IV. DISCUSSION	78
IV. PERSPECTIVES ET CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89
ANNEXES.....	96
SERMENT DE GALIEN.....	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Données démographiques 2010 et 2020 des patients atteints de mucoviscidose, d'après le rapport français annuel 2020 de vaincre la mucoviscidose.....	18
Tableau 2 : Récapitulatif des différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences.....	19
Tableau 3 : Récapitulatif des principales classes pharmaco-thérapeutiques de médicaments utilisés dans la prise en charge symptomatique de la mucoviscidose.....	24
Tableau 4 : Médicaments modulateurs de CFTR actuellement commercialisés en France.....	28
Tableau 5 : Exemples d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A.....	32
Tableau 6 : Récapitulatif de la conduite à tenir en cas de prise concomitante de médicaments pouvant modifier la pharmacocinétique de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'alexacaftor.....	33
Tableau 7 : Récapitulatif des interactions impliquant KALYDECO®, SYMKEVI® et KAFTRIO® ayant un potentiel impact sur d'autres médicaments.....	35
Tableau 8 : Récapitulatif de la conduite à tenir en cas de prise concomitante de médicaments pouvant modifier la pharmacocinétique du lumacaftor/ivacaftor.....	36
Tableau 9 : Caractéristiques des modulateurs de CFTR pouvant être impliquées dans des interactions médicamenteuses.....	37
Tableau 10 : Nombre de sollicitations auprès de la pharmacie hospitalière concernant des interactions médicamenteuses impliquant les médicaments modulateurs de CFTR	44
Tableau 11 : Détail des sollicitations auprès de la pharmacie hospitalière concernant des interactions médicamenteuses impliquant les médicaments modulateurs de CFTR	45
Tableau 12 : Tableau d'avancée des inclusions en fonction du mois et du CRCM.....	54
Tableau 13 : Principales caractéristiques démographiques des patients adultes.....	56
Tableau 14 : Principales données cliniques et comorbidités des patients adultes.....	57
Tableau 15 : Principales caractéristiques des patients pédiatriques inclus.....	58
Tableau 16 : Médicaments modulateurs de CFTR et nombre total de médicaments prescrits chez les patients adultes et enfants au CHU de Toulouse.....	59
Tableau 17 : Données déclaratives des patients sur leur recours à l'automédication.....	61

Tableau 18 : Classes médicamenteuses consommées en automédication chez les adultes selon la classification ATC.....	63
Tableau 19 : Classes médicamenteuses consommées en automédication chez les enfants selon la classification ATC.....	64
Tableau 20 : Données déclaratives des patients sur leur recours aux médecines complémentaires.....	65
Tableau 21 : Catégories de produits de médecines complémentaires utilisées	67
Tableau 22 : Les différents effets recherchés par les patients utilisant les produits de médecines complémentaires.....	68
Tableau 23 : Source de l'information amenant le patient à avoir recours aux produits de médecines complémentaires.....	69
Tableau 24 : Connaissances d'interactions impliquant un médicament de la mucoviscidose et conseil demandé auprès de professionnels de santé à ce sujet, selon les adultes.....	73
Tableau 25 : Connaissances d'interactions impliquant un médicament de la mucoviscidose et conseil demandé auprès de professionnels de santé à ce sujet, selon les titulaires de l'autorité parentale des patients mineurs.....	74
Tableau 26 : Modification de la consommation de médecines complémentaires lors de l'épidémie de COVID-19.....	74
Tableau 27 : Contingence des effectifs (et %) de patients ayant recours à l'automédication et/ou aux produits de médecine complémentaires.....	75
Tableau 28 : Description du recours à l'automédication et aux médecines complémentaires (produits) par centre adulte/pédiatrique.....	75
Tableau 29 : Description des caractéristiques des patients selon le recours à l'automédication et selon le recours aux médecines complémentaires.....	76
Tableau 30 : Description des VEMS (en ml) des adultes selon le recours aux médecines complémentaires.....	77
Tableau 31 : Description des VEMS (en %) des adultes selon le recours aux médecines complémentaires	77

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Récapitulatif des différentes classes de mutations du gène CFTR au niveau de la cellule.....	19
Figure 2 : Evolution des indications remboursables et des circuits de délivrance des médicaments modulateurs de CFTR.....	41
Figure 3 : Frise temporelle récapitulative des étapes méthodologiques de l'étude.....	52
Figure 4 : Etapes de l'étude concernant l'inclusion des patients et le recueil de données.....	52
Figure 5 : Inclusions et données disponibles issues des questionnaires pour l'analyse.....	54
Figure 6 : Critères de choix des produits.....	70
Figure 7 : Lieux d'achat des produits de médecines complémentaires	70
Figure 8 : Budget mensuel non remboursé que les patients acceptent de dépenser pour les médecines complémentaires.....	71
Figure 9 : Motifs de non recours aux produits de médecines complémentaires chez les adultes.....	72
Figure 10 : Motifs de non recours aux produits de médecines complémentaires chez les enfants.....	72

LISTE DES ABREVIATIONS

AAP : Autorisation d'Accès Précoce
AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ATC : Anatomique, Thérapeutique, Chimique (classification)
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CPC : Cadre de Prescription Compassionnelle
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
DES : Diplôme d'Etudes Spécialisées
DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation
ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats
IFOP : Institut Français d'Opinion Publique
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio (Rapport Normalisé International)
IP : Intervention Pharmaceutique
IPP : Inhibiteur de Pompe à Protons
IPSOS : entreprise de sondage française et société internationale de marketing d'opinion
HAS : Haute Autorité de Santé
MAC : Médecines Alternatives et Complémentaires
NCCIH : National Center for Complementary and Integrative Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-Rhino-Laryngologie
PgP : P-glycoprotéine
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur d'un établissement de santé
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SARM : *Staphylococcus Aureus* Résistant à la Méricilline
SFPC : Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RGO : Reflux Gastro-Œsophagien
RIPH3 : Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 3
VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Indications des AMM des médicaments modulateurs de CFTR.....	96
Annexe 2 : Questionnaire patient adulte.....	97
Annexe 3 : Questionnaire patient mineur.....	101
Annexe 4 : Fiche de renseignement associée au questionnaire adulte.....	106
Annexe 5 : Fiche de renseignement associée au questionnaire mineur.....	107

INTRODUCTION

La mucoviscidose est une maladie génétique par mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), qui se manifeste en général dès l'enfance avec principalement des symptômes respiratoires et digestifs, impactant de manière importante la qualité de vie des patients.

La prise en charge, nécessitant souvent une poly-médication symptomatique, a largement évolué ces dernières années, notamment avec l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments modulateurs de CFTR.

Néanmoins, ces médicaments sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses à l'origine de multiples interrogations dans la communauté patient et médicale. Ces interrogations sont régulièrement en lien avec l'automédication et l'usage des médecines complémentaires (plantes, compléments alimentaires...), qui connaissent un succès grandissant ces dernières décennies. Il existe peu de données dans la littérature concernant ces pratiques chez les patients atteints de mucoviscidose.

Suite à ce constat, un état des lieux de l'automédication et de l'utilisation des médecines complémentaires chez les patients suivis aux Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) du CHU de Toulouse a été effectué et sera présenté dans cette thèse. Les résultats orienteront nos recherches sur les interactions dans un deuxième temps, afin de guider au mieux les équipes médicales, soignantes et patients dans la gestion au quotidien de ces problématiques.

CHAPITRE 1 : PRISE EN CHARGE DE LA MUCOVISCIDOSE

I. LA MUCOVISCIDOSE

1. Présentation et épidémiologie

La mucoviscidose, aussi appelée fibrose kystique, est une des maladies génétiques graves les plus fréquentes dans la population caucasienne et notamment en Europe (1). L'atteinte est principalement respiratoire et digestive.

En France, cette maladie concerne environ une naissance sur 4000 (2). En 2020, 7376 patients ont été recensés dans le registre français de la mucoviscidose. Les patients atteints représentent une population jeune, d'âge moyen 23,9 ans, le plus âgé suivi dans ce registre ayant 85 ans (3). La maladie concerne les deux sexes indifféremment.

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif. Néanmoins, grâce à de nombreux progrès dans la prise en charge de cette pathologie et notamment le développement de nouveaux médicaments, l'espérance de vie des patients n'a cessé d'augmenter ces dernières années. En effet, l'espérance de vie moyenne à la naissance est désormais de 40 à 50 ans alors qu'elle était seulement de 7 ans dans les années 1960 (4,5). La mucoviscidose tend donc à devenir une maladie chronique de l'adulte, dans les pays développés. Le tableau 1 ci-dessous répertorie les données démographiques à 10 ans d'intervalle en France.

Tableau 1 : données démographiques 2010 et 2020 des patients atteints de mucoviscidose, d'après le rapport français annuel 2020 de vaincre la mucoviscidose (3).

	2010	2020
Age moyen	18,5 ans	23,9 ans
Patients de plus de 40 ans n (%)	339 (5,9%)	1056 (14,6%)

2. Physiopathologie

Il s'agit d'une pathologie génétique : le gène concerné est le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), situé sur le chromosome 7. Ce gène code pour la protéine CFTR, transmembranaire, agissant comme un canal ionique au niveau de la membrane apicale des cellules épithéliales. Elle est impliquée principalement dans les échanges d'ions chlorures intra et extracellulaires, ainsi que de bicarbonates. Le canal CFTR étant impliqué dans l'homéostasie hydroélectrolytique des épithéliums, son dysfonctionnement induit une dérégulation des flux d'ions et d'eau (sécrétions, absorptions). Ces canaux se situent principalement au niveau des voies respiratoires, digestives, glandes sudoripares, tractus génital (3).

A ce jour, plus de 2000 altérations du gène CFTR ont été répertoriées.

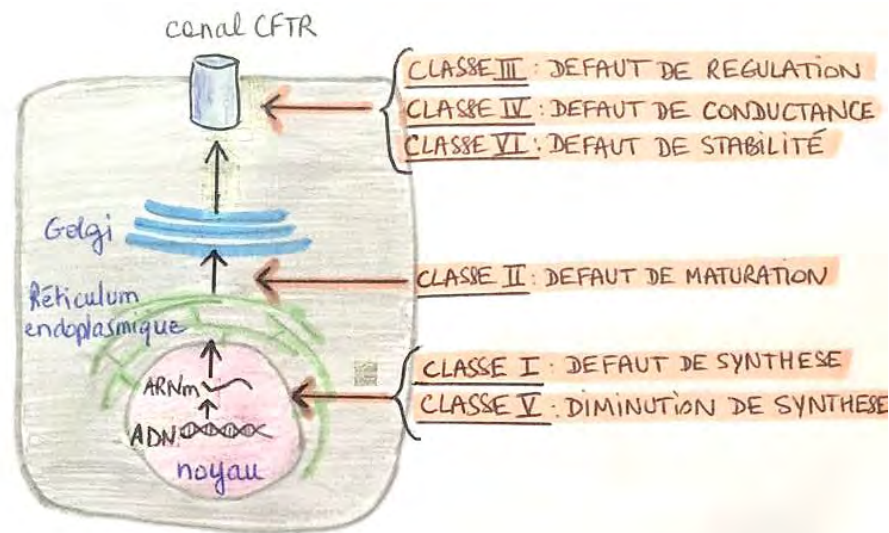
Ces multiples mutations peuvent avoir des impacts très différents sur la protéine CFTR : limiter sa synthèse, sa stabilité, sa fonctionnalité...(4)

Six classes de mutations sont recensées, présentées dans le tableau 2 et la figure 1.

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes classes de mutations du gène CFTR et leurs conséquences (6–9).

Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Absence de protéine CFTR à la membrane cellulaire résultant d'un défaut de synthèse de la protéine	Absence de protéine CFTR à la membrane cellulaire résultant d'une anomalie de repliement de la protéine lors de sa maturation intracellulaire, entraînant sa dégradation prématurée (dont F508del)	Défaut de fonctionnement : protéine CFTR présente à la membrane cellulaire (synthèse et expression) mais la régulation du canal est altérée	Défaut de fonctionnement : protéine CFTR présente à la membrane cellulaire (synthèse et expression) mais la fonction du canal est altérée	Quantité réduite de protéines CFTR exprimées à la membrane cellulaire	Stabilité réduite des protéines CFTR exprimées à la membrane cellulaire
Formes les plus sévères de la mucoviscidose			Formes tardives ou peu symptomatiques		

Figure 1 : Récapitulatif des différentes classes de mutations du gène CFTR au niveau de la cellule (10,11)



La mutation F508del est la plus fréquente, elle est retrouvée chez environ 80 % des patients en France (3). Il s'agit d'une délétion, entraînant la perte de la phénylalanine en position 508, à l'origine d'un défaut de repliement de la protéine (mutation classe II) (7,12).

La mucoviscidose est une maladie héréditaire selon un mode de transmission autosomique récessif. En effet, pour en être atteint, il faut avoir hérité de deux mutations : une mutation provenant du père, et une autre mutation provenant de la mère.

Le nombre de français porteurs sains du gène muté (et donc conducteurs potentiels du gène à leur descendance) est estimé à 2 millions (13).

Depuis 2002 en France, la mucoviscidose fait partie des maladies dont le dépistage est systématiquement proposé à la naissance.

L'expression clinique de la maladie (phénotype) ne dépend pas uniquement de ces mutations. En effet, le phénotype peut parfois être différent chez des patients ayant le même profil génotypique, notamment concernant l'atteinte respiratoire. La présence de gènes modificateurs et les paramètres environnementaux pourraient être impliqués dans l'expression de la pathologie (4,12). Néanmoins, concernant l'atteinte pancréatique, le génotype et le phénotype sont généralement liés : les mutations de classes I, II, III sont souvent associées à une insuffisance pancréatique exocrine, non retrouvée chez les patients atteints de mutations des classes IV,V, VI (6).

3. Clinique, symptomatologie, complications

a. Atteinte respiratoire et oto-rhino-laryngologique (ORL)

Au niveau bronchique, la perturbation des échanges hydroélectrolytiques induit une diminution de l'excrétion d'eau, se traduisant par un épaississement du mucus. Ce mucus, plus épais et visqueux, est ainsi plus difficilement évacué. En effet, les cils présents à la surface de l'épithélium respiratoire participent à l'évacuation du mucus, la clairance mucociliaire est diminuée en cas de viscosité plus importante. L'accumulation du mucus rend le milieu favorable au développement microbien, et au phénomène d'inflammation (4,6).

Progressivement, les voies respiratoires s'obstruent, entraînant une perte de fonction.

Cela se traduit par une toux chronique, un encombrement bronchique, des bronchites/bronchiolites à répétitions... La pathologie évolue par poussées (exacerbations). Les complications font suite aux surinfections bactériennes et aux colonisations chroniques des voies respiratoires. Les manifestations peuvent être des expectorations purulentes, difficultés à respirer (dyspnée), asthme, hémoptysies, pneumothorax... Sur le long terme, les lésions engendrées peuvent aboutir à une insuffisance respiratoire chronique. Les exacerbations peuvent s'accompagner de symptômes plus généraux comme une altération de l'état général (asthénie, anorexie...) (4,7,14).

Dans la plupart des cas, le pronostic vital est conditionné par la sévérité de l'atteinte respiratoire, qui est la principale cause de morbi-mortalité (3,6).

Au niveau ORL, la mucoviscidose peut se manifester par des sinusites chroniques et l'apparition de polypes au niveau nasal et sinusien (polypose), suite notamment au phénomène d'inflammation chronique. Les voies aériennes supérieures constituent un réservoir bactérien. (15)

b. Atteinte digestive

Au niveau de la fonction exocrine du pancréas, l'obstruction des canaux provoquée par l'accumulation de mucus visqueux limite la libération des enzymes pancréatiques dans l'intestin, et provoque une agression du tissu pancréatique lui-même, responsable de fibrose pancréatique (4,16). Ainsi, plus de 80% des patients atteints de mucoviscidose présentent une insuffisance pancréatique exocrine (14,16). En effet, 80,6% des patients recensés dans le registre français de la mucoviscidose en 2020 avaient une fonction pancréatique exocrine anormale (3).

La fibrose pancréatique et l'atteinte des ilots de Langherans sont à l'origine d'un déficit de sécrétion d'insuline (insuffisance pancréatique **endocrine**). Une insulino-résistance périphérique peut également se développer. La conséquence est un diabète spécifique de la mucoviscidose. Dans le registre français 2020 de la mucoviscidose, 21.9 % des patients étaient atteints d'un diabète (3).

Au niveau du tube digestif, le déficit en enzymes pancréatiques impliquées dans le phénomène de digestion et l'accumulation des sécrétions déshydratées épaisses peuvent être responsables de malabsorptions des graisses, nutriments et entraîner un déséquilibre de l'état nutritionnel (carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K), en oligo-éléments, en fer...), pouvant aboutir à une dénutrition. La conséquence peut aussi être un retard de croissance chez l'enfant (4,16).

Reflux gastro-œsophagien (RGO), troubles du transit (diarrhées, constipation) et douleurs abdominales sont fréquemment retrouvés chez les patients atteints de mucoviscidose.

D'autres complications digestives comme un syndrome d'occlusion intestinale distale (accumulation de selles pouvant obstruer l'intestin grêle), un mucocèle appendiculaire (accumulation de mucus visqueux entraînant une dilatation de l'appendice), un syndrome de dysbiose suite à l'utilisation répétée d'antibiotiques (ballonnements, diarrhées malodorantes...) peuvent être retrouvés (14,17).

Au niveau hépato-biliaire, les sels biliaires plus visqueux favorisent l'obstruction des voies biliaires et la formation de calculs. Les lésions peuvent à terme évoluer vers une cirrhose biliaire et hépatique (17).

c. Atteintes des organes reproductifs

Chez l'homme, les épaisses sécrétions peuvent obstruer les voies génitales et entraîner une stérilité. Chez la femme, l'épaississement de la glaire cervicale peut entraîner une diminution de la fertilité (18,19).

d. Vieillesse de la population

Ces patients peuvent être sujets à d'autres pathologies de l'adulte, et progressivement du sujet âgé (pathologies cardio-vasculaires, ménopause, arthralgies, etc...), ainsi qu'au développement de cancers.

4. Prise en charge thérapeutique

a. Prise en charge symptomatique

De par la complexité de la maladie, son atteinte multi-organes, sa gravité et son impact sur la qualité de vie, la mucoviscidose nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et globale. En effet, la prise en charge fait intervenir dans le parcours de soins du patient divers professionnels compétents et spécialisés : pédiatres, pneumologues, gastro-entérologues, diabétologues, infirmiers coordinateurs, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues, assistantes sociales, pharmaciens...

Prise en charge respiratoire

➤ Troubles respiratoires

La kinésithérapie occupe une place majeure dans la prise en charge de la mucoviscidose. Sa pratique est recommandée quotidiennement. Les objectifs sont à la fois respiratoires et musculosquelettiques : limiter l'encombrement bronchique, améliorer la ventilation, renforcer la musculature notamment diaphragmatique (14).

La pratique d'une activité physique est fortement recommandée, afin de mobiliser les muscles respiratoires.

L'aérosolthérapie fait également partie intégrante de la prise en charge respiratoire du patient atteint de mucoviscidose. Les traitements peuvent être :

- Mucolytiques : afin de fluidifier les sécrétions bronchiques et faciliter leur évacuation
- Anti-inflammatoires
- Bronchodilatateurs

Dans les stades les plus avancés, une supplémentation en oxygène (oxygénothérapie) peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire.

➤ Infections broncho-pulmonaires

Les médicaments anti-infectieux, notamment les antibiotiques, occupent une place importante dans la prise en charge de la pathologie. Ils sont principalement administrés en cures par voie inhalée, et par voie intraveineuse.

Les infections bronchiques sont dépistées à partir des crachats du patient de manière systématique, plusieurs fois par an (Examen Cyto-Bactériologique des Crachats (ECBC) et analyse mycologique). Un antibiogramme est systématiquement réalisé afin d'identifier la sensibilité du germe aux antibiotiques. Ce dépistage permet de surveiller la flore bactérienne et identifier précocement d'éventuels pathogènes à traiter (14,20).

En cas d'infection bactérienne, une antibiothérapie doit être mise en place précocement. Elle doit être adaptée au germe identifié, à l'antibiogramme et à l'historique des antibiotiques reçus antérieurement. Les prescriptions d'antibiotiques sont souvent réalisées hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en termes de posologie (doses souvent élevées), de durée, et d'indication (discordance possible entre l'efficacité *in vitro* (antibiogramme) et *in vivo*). Cela peut se justifier par la difficulté de pénétration des antibiotiques dans le mucus et par les résistances bactériennes (14,21).

L'antibiothérapie peut se faire en traitement des infections aiguës lors d'exacerbations, en traitement prophylactique secondaire, ou en cures répétées dans le cas d'infection chronique (colonisations). Dans ce dernier cas, des médicaments par voie inhalée sont régulièrement prescrits.

Les germes souvent en cause sont *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ainsi que des infections fongiques.

Afin de contenir la charge bactérienne de *Pseudomonas aeruginosa*, le schéma thérapeutique généralement recommandé consiste en un traitement prolongé par voie inhalée : 28 jours, un mois sur deux, avec de la Tobramycine (TOBI®), Colistine (COLOBREATHE®) ou Aztréonam (CAYSTON®). La durée dépend de l'efficacité du traitement et de l'observance du patient (14).

Chez ces patients à risque de formes graves et de complications, la prophylaxie anti-infectieuse implique, en plus des règles d'hygiène, le respect du calendrier vaccinal et la recommandation d'autres vaccins. Cela concerne particulièrement :

- la vaccination contre les infections respiratoires : pneumocoque, coqueluche, rougeole, tuberculose, diphtérie, grippe et COVID-19
- les vaccins contre les virus des hépatites A et B (22).

Prise en charge digestive et nutritionnelle

A chaque âge de la vie, un bon état nutritionnel est primordial car il impacte le pronostic du patient (14). Ainsi, dès la petite enfance, une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K, bêta-carotène) est mise en place. En plus d'une alimentation équilibrée, un enrichissement calorique et protéique peut être nécessaire en cas de prise pondérale insuffisante, particulièrement chez les enfants.

Afin de contrôler l'équilibre hydrosodé, une bonne hydratation ainsi que la supplémentation en chlorure de sodium ou bicarbonate de sodium (eaux enrichies, gélules...) est recommandée.

En cas d'insuffisance pancréatique exocrine, une enzymothérapie substitutive par extraits pancréatiques permet d'absorber les nutriments (14)

Une insulinothérapie pourra être nécessaire en cas de diabète associé.

Education thérapeutique et soutien psychologique

Les centres de référence et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) occupent un rôle fondamental dans l'accompagnement des patients. L'éducation thérapeutique du patient par une équipe multidisciplinaire lui permet d'acquérir les connaissances et compétences nécessaires à la gestion de sa pathologie chronique au quotidien (23). Elle fait partie de la prise en charge globale du patient, et les parents des enfants atteints participent également à ces programmes d'éducation thérapeutique. Dans la mucoviscidose, l'éducation thérapeutique est bien développée comme l'illustre le groupe de travail national « groupe éducation thérapeutique et mucoviscidose » (GETHEM) qui propose des outils pour accompagner ces programmes. Les séances individuelles permettent de limiter les transmissions de germes entre patients.

La pathologie ayant d'importants retentissements psychologiques et impacts sur la qualité de vie, les CRCM sont aussi impliqués dans le soutien psychologique des patients.

Les associations de patients interviennent également dans l'accompagnement et le soutien.

Médicaments symptomatiques fréquemment utilisés dans la prise en charge de la mucoviscidose

Le tableau 3 résume les différentes classes pharmaco-thérapeutiques de médicaments fréquemment prescrits aux patients atteints de mucoviscidose. Chaque prescription se fait au cas par cas, selon les symptômes et le stade de la maladie.

Tableau 3 : Récapitulatif des principales classes pharmaco-thérapeutiques de médicaments utilisés dans la prise en charge symptomatique de la mucoviscidose (non exhaustif)

Classe pharmaco-thérapeutique	Voie	DCI	Mécanisme d'action
<u>BRONCHO-DILATATEURS</u>	Voie inhalée	<u>Courte durée d'action :</u> Salbutamol Terbutaline	Ces médicaments sont des agonistes des récepteurs $\beta 2$ adrénergiques, qui ont pour effet une bronchodilatation en relaxant les muscles lisses bronchiques. - Les $\beta 2$ mimétiques d'action brève sont indiqués en cas de difficultés respiratoires aiguës (asthme, exacerbation...). - Les $\beta 2$ mimétiques d'action prolongée sont utilisés en traitement de fond au long cours afin d'améliorer la ventilation. Ils sont associés à des corticoïdes (24).
		<u>Longue durée d'action :</u> Formotérol Salmétérol ...	Ces médicaments sont des antagonistes des récepteurs muscariniques. L'inhalation du médicament permet une relaxation des muscles lisses bronchiques, par inhibition de la bronchoconstriction (action anticholinergique) (25,26).
		Ipratropium Tiotropium ...	

Classe pharmacothérapeutique	Voie	Principe actif	Mécanisme d'action
<p><u>MUCOLYTIQUES,</u> <u>FLUIDIFIANTS</u> <u>BRONCHIQUES</u></p> <p>Les médicaments mucolytiques peuvent être utilisés avant une séance de kinésithérapie respiratoire, dans un objectif de facilitation des expectorations (14).</p>	Voie inhalée	Dornase alpha	La Dornase alpha (désoxyribonucléase recombinante humaine) hydrolyse l'ADN présent dans le mucus bronchique, permettant une diminution de sa viscosité (27). Il s'agit du mucolytique recommandé en première intention dans le traitement symptomatique des encombrements bronchiques mucoviscidosiques.
		Sérum salé hypertonique	Les produits contenant du chlorure de sodium hypertonique ont le statut de dispositif médical (MUCOCLEAR® 3 et 6%, NEBUSAL® 7% par exemple). Le caractère hypertonique permet un effet osmotique au niveau bronchique et par conséquent une fluidification du mucus, ainsi qu'une amélioration de la clairance muco-ciliaire. Il est utilisé en cas d'échec, d'intolérance ou en complément du traitement par dornase alpha, chez les patients de 6 ans et plus (28–31). Dispositif médical avec marquage CE.
	Voie orale	Acétylcystéine Carbocistéine	Ces principes actifs agiraient en cassant les ponts disulfures des glycoprotéines, ce qui faciliterait l'expectoration du mucus (32).
		Ambroxol	L'Ambroxol améliore la clairance mucociliaire en stimulant la sécrétion bronchique. Ceci améliore la qualité du mucus, le rendant plus facile à expectorer. Ce principe actif posséderait également des propriétés anesthésiques, qui permettraient une diminution de la douleur respiratoire. Médicament réservé à l'adulte (33).
<u>ANTI- INFLAMMATOIRES</u>	Voie orale	Azithromycine (classe des anti-infectieux)	Cet antibiotique de la famille des macrolides est utilisé hors AMM dans la mucoviscidose à partir de 6 ans, pour ses propriétés anti-inflammatoires reconnues. De faibles doses sont administrées au long cours, à un rythme de 3 prises par semaine (14).
	Voie inhalée	Corticoïdes	Les corticoïdes sont utilisés afin de limiter les lésions pulmonaires engendrées par le processus d'inflammation. Ils peuvent être associés avec un bronchodilatateur dans la même spécialité.

Classe pharmaco-thérapeutique	Voie	Principe actif	Mécanisme d'action
<u>VITAMINES LIPOSOLUBLES</u>	Voie orale	Vitamine A (rétinol) Précurseur de la vitamine A (β-carotène)	La vitamine A est impliquée dans la vision, la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale (34).
		Vitamine D₃ (Cholécalciférol) Vitamine D₂ (ergocalciférol)	La vitamine D exerce un rôle dans l'absorption intestinale de calcium et phosphates, ainsi que dans la minéralisation osseuse (35).
		Vitamine E (Alpha-tocophérol)	En neutralisant les radicaux libres, la vitamine E a un rôle anti-oxydant qui permet la protection des cellules contre le stress oxydatif.
		Vitamine K₁ (Phytoménadione)	La vitamine K1 est indispensable à la synthèse de certains facteurs de la coagulation au niveau hépatique (prothrombine, proconvertine, facteur anti hémophilique B, facteur de Stuart, protéines C et S) (36).
<u>INSUFFISANCES PANCREATIQUES EXOCRINES : EXTRAITS DE PANCREAS</u>	Voie orale	Pancréatine / extraits de pancréas	Prescrits en cas d'insuffisance pancréatique exocrine, ces médicaments sont des extraits de pancréas d'origine porcine contenant des enzymes pancréatiques (lipases, amylases, protéases). Il existe différents dosages, adaptés selon l'âge, le poids, les besoins individuels de chaque patient. Ils doivent être administrés par voie orale avant les repas. La forme galénique gastro-résistante permet une protection des enzymes de l'acidité de l'estomac, et leur libération au niveau duodéno-jéjunal à un pH supérieur (37,38).
<u>ATTEINTE HEPATIQUE : ACIDE URSO-DESOXYCHOLIQUE</u>	Voie orale	Acide urso-desoxycholique	Acide biliaire hydrophile, il est naturellement présent en faible quantité dans la bile. Il permet une diminution de la viscosité de la bile et exerce un rôle cytoprotecteur (39–41) Disponible sous forme de comprimés et de gélules pour les patients atteints de mucoviscidose de 6 ans et plus, il existe également sous la forme de suspension buvable (dans le cadre d'un accès précoce) adaptée aux enfants de moins de 6 ans ou pour les patients ne pouvant pas avaler de formes solides.

b. Transplantation

La transplantation d'organe est réalisée en dernier recours. La transplantation pulmonaire est discutée dans le cas d'insuffisance respiratoire sévère (14). A titre d'exemple, en 2020 selon le registre français de la mucoviscidose, 50 transplantations ont été effectuées dont 40 transplantations pulmonaires. Cette année-là, une diminution de 50% de transplantations pulmonaires a été observée comparativement aux années antérieures (sans augmentation des décès chez les non transplantés). Ce chiffre est à mettre en parallèle de l'accès à la nouvelle trithérapie dite « spécifique de la mucoviscidose », et à nuancer avec la période d'épidémie de COVID-19 (3).

La diminution du nombre de transplantations pulmonaires a été confirmée par les récentes données du registre français de la mucoviscidose de l'année 2021 : 17 transplantations pulmonaires en 2021 contre 86 en 2019 (42).

c. Nouvelles thérapeutiques

Depuis plusieurs années, de nouveaux médicaments dits « spécifiques de la mucoviscidose » ont été développés (modulateurs du canal CFTR). Ces médicaments ont la particularité d'agir sur les dysfonctions de CFTR, en amont des symptômes.

Cette thèse traite uniquement des médicaments modulateurs de CFTR commercialisés et utilisés en pratique courante. Ces derniers sont détaillés dans la partie II de ce chapitre.

A noter que de nombreuses autres pistes thérapeutiques sont en développement.

Par exemple, au sein même de la classe des modulateurs, d'autres stratégies non commercialisées sont à l'étude : des molécules à effet « amplificateur » avec pour objectif d'augmenter la synthèse de protéines CFTR ; ou encore des « stabilisateurs » qui visent à augmenter la durée de vie de la protéine à la surface cellulaire (43).

La thérapie génique en phase d'essais cliniques est également étudiée, afin d'apporter un gène sain codant la protéine CFTR fonctionnelle au niveau de l'épithélium bronchique (44).

II. LES MEDICAMENTS SPECIFIQUES DE LA MUCOVISCIDOSE : MODULATEURS DU CANAL CFTR

Des médicaments spécifiques de la mucoviscidose ont vu le jour suite à la meilleure compréhension du mécanisme à l'origine de la pathologie. Ainsi, le 23 juillet 2012, le premier médicament ciblant spécifiquement certaines dysfonctions de CFTR, a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne (45). En effet, l'Ivacaftor (KALYDECO®) du laboratoire VERTEX Pharmaceuticals est le premier médicament de la classe des modulateurs de la protéine CFTR. Les autres médicaments de la même classe commercialisés depuis ont la même terminaison en « -caftor » : Ivacaftor/Lumacaftor (spécialité ORKAMBI®), Ivacaftor/Tezacaftor (spécialité SYMKEVI®) et plus récemment l'association Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (spécialité KAFTRIO®) ; tous commercialisés par le même laboratoire.

Le tableau 4 présente de manière synthétique les différents médicaments modulateurs de CFTR.

Tableau 4 : Médicaments modulateurs de CFTR actuellement commercialisés en France (45–48)

DCI	Ivacaftor (IVA)	Ivacaftor (IVA) + Lumacaftor (LUM)	Ivacaftor (IVA) + Tezacaftor (TEZ)	Ivacaftor (IVA) + Tezacaftor (TEZ) + Elexacaftor (ELE)
Spécialité	KALYDECO®	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KAFTRIO®
Mécanisme d'action	Potentiateur de l'activité de la protéine CFTR	Correcteur de la protéine CFTR (lumacaftor) associé à un potentiateur de l'activité CFTR (ivacaftor)	Correcteur de la protéine CFTR (tezacaftor) associé à un potentiateur de l'activité CFTR (ivacaftor)	Association de 2 correcteurs de la protéine CFTR (tezacaftor + elexacaftor) associés à un potentiateur (ivacaftor) Effet additif des deux correcteurs.

1. Mécanisme d'action

Les principes actifs se distinguent par deux types de mécanismes d'action (*in vitro*) :

- **Les potentiateurs de l'activité de la protéine CFTR (Ivacaftor)**

Le principe actif se fixe sur la protéine CFTR déjà présente sur la membrane cellulaire. Il agit en augmentant la probabilité d'ouverture du canal CFTR à la surface cellulaire, ce qui permet une amélioration du transport des ions chlorures (45).

- **Les correcteurs de la protéine CFTR (Lumacaftor, Elexacaftor, Tezacaftor)**

Les principes actifs augmentent la quantité de protéines CFTR fonctionnelles à la surface cellulaire.

Les patients concernés par l'utilisation de correcteurs du CFTR étant nombreux (plus de 80% des patients français étant porteurs d'au moins une mutation Phe508del sur un allèle, et 40% en sont homozygotes), cette stratégie thérapeutique constitue aujourd'hui un enjeu important dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Lumacaftor améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine F508del-CFTR en agissant directement sur celle-ci (46).

Tezacaftor améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine CFTR normale et de certaines formes mutées de cette protéine (dont F508del-CFTR) en se liant directement sur celle-ci (47).

Elexacaftor se lie à un site différent du Tezacaftor sur la protéine F508del-CFTR. Il agit en favorisant la maturation et le trafic intracellulaire de cette protéine, dans l'objectif d'augmenter la quantité de protéines en surface cellulaire (48).

Les mécanismes d'action exacts ne sont pas encore totalement connus.

Devant l'important panel de mutations existantes de la protéine CFTR, l'analyse du génotype du patient est nécessaire avant l'instauration du traitement afin de personnaliser au mieux son traitement. La prescription de ces médicaments modulateurs est réservée aux médecins expérimentés dans la prise en charge de cette pathologie. Ainsi, plusieurs stratégies thérapeutiques existent, selon le type de mutation concernée (45–49) :

- **L'Ivacaftor en monothérapie**

Il s'agit d'une stratégie de potentiateur seul (sans association à un correcteur). Ainsi, il est indiqué uniquement chez les patients porteurs de certaines mutations de défaut de régulation (classe III) ou de la mutation R117H de classe IV (mutation impliquée dans une faible probabilité d'ouverture du canal).

- **L'Ivacaftor associé à un ou des correcteur(s) (Lumacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor)**

Combiner correcteur et potentiateur permet à la fois d'augmenter le nombre de protéines CFTR à la surface cellulaire (action du correcteur), et aussi d'améliorer la fonction de ces protéines (dès lors qu'il y en a à la surface cellulaire), grâce au modulateur.

Les indications précises des AMM de ces médicaments sont détaillées en annexe 1.

L'efficacité clinique en vie réelle de ces traitements est majeure, et permet une amélioration notable de la qualité de vie.

En France, l'efficacité et la sécurité en vie réelle de l'Ivacaftor/Lumacaftor (ORKAMBI®) ont été étudiés chez les enfants de plus de 12 ans dans les CRCM de Toulouse, Bordeaux et Limoges. Après 2 ans de traitement, la fonction pulmonaire et l'état nutritionnel s'étaient améliorés de manière significative, et la tolérance était bonne (50). L'amélioration de l'absorption des nutriments et le gain pondéral associé pourrait être expliqué par l'alcalinisation du pH intestinal. Les modulateurs de CFTR, en restaurant la libération de bicarbonates par le pancréas, pourraient ainsi rétablir le pH intestinal, trop acide chez les patients atteints de mucoviscidose (16).

Une étude observationnelle nationale réalisée dans les 47 CRCM chez les patients âgés de 12 ans et plus a montré une amélioration clinique rapide sous Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (KAFTRIO®, associé à KALYDECO®). En effet, une augmentation significative du VEMS et du poids, une diminution de la nécessité de recours à l'oxygène et d'alimentation par sonde entérale ont été mis en évidence. Ces effets ont conduit le plus souvent à une diminution des transplantations dans cette population. Le médicament était bien toléré (51).

Au CHU de Toulouse, les premiers retours des patients de 6 à 11 ans inclus dans l'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) du KAFTRIO®/KALYDECO® étaient aussi très bons : réduction des symptômes pulmonaires dès la première semaine de traitement, plus de nécessité d'utiliser des bronchodilatateurs pour les activités physiques, retour à une vie plus « normale », et beaucoup d'espoir pour ces enfants et leurs familles (données non publiées, issues des déclarations orales des patients et familles recueillies au guichet de la pharmacie hospitalière).

Le suivi à long terme de ces médicaments est primordial pour confirmer leur sécurité et leur efficacité dans le temps.

2. Pharmacocinétique

a. Absorption

L'absorption de l'Ivacaftor, Lumacaftor et Elexacaftor est influencée par l'alimentation. En effet il est recommandé de les avaler avec un repas riche en graisses afin d'augmenter leur absorption.

A contrario, l'alimentation n'a pas d'impact sur la biodisponibilité du Tezacaftor. Néanmoins, ce principe actif étant systématiquement associé avec Ivacaftor et/ou Elexacaftor, son administration doit se faire avec un repas riche en graisse.

b. Distribution

Les principes actifs se lient fortement aux protéines plasmatiques.

c. Métabolisation/élimination

Ivacaftor subit un important métabolisme, principalement par les cytochromes CYP3A. Deux principaux métabolites sont formés, dont l'IVA-M1 pharmacologiquement actif (activité d'environ un sixième de celle de l'Ivacaftor).

Ce fort métabolisme explique la nécessité de réduire les posologies d'Ivacaftor en cas d'insuffisance hépatique modérée, et son utilisation non recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère (risque d'accumulation du principe actif), excepté lorsque la balance bénéfices-risques est jugée favorable.

L'Ivacaftor étant majoritairement éliminé dans les selles sous forme métabolisée, et son excrétion urinaire minime, aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Néanmoins, il est recommandé d'être prudent chez les insuffisants rénaux sévères (45).

Tezacaftor est fortement métabolisé, majoritairement par les CYP3A4 et CYP3A5 d'après les données *in vitro*. Trois principaux métabolites sont issus de son métabolisme : M1-TEZ pharmacologiquement actif (activité similaire à celle du Tezacaftor), M2-TEZ ayant une faible activité, et M5-TEZ considéré sans activité pharmacologique.

L'élimination du Tezacaftor a lieu majoritairement dans les fèces (sous forme inchangée ou métabolisée en M2-TEZ). L'excrétion rénale est minoritaire.

Comme pour l'Ivacaftor seul, l'association Tezacaftor/Ivacaftor (SYMKEVI®) nécessite une réduction posologique chez les insuffisants hépatiques modérés et son utilisation n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique sévère, excepté lorsque la balance bénéfices-risques est jugée favorable. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Néanmoins, il est recommandé d'être prudent chez les insuffisants rénaux sévères (47).

Le métabolisme du **Lumacaftor** est mineur (métabolisme par oxydation et glucuroconjugaison), il est majoritairement éliminé sous forme inchangée dans les selles. La part d'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable. Son association systématique avec l'Ivacaftor dans la spécialité ORKAMBI® implique tout de même une diminution de la posologie en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère(46).

Elexacaftor est fortement métabolisé, par les CYP3A4 et CYP3A5 principalement. Le métabolite principal possède une activité pharmacologique comparable à l'Elexacaftor. L'élimination se fait essentiellement dans les fèces sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable.

L'association des trois principes actifs à fort métabolisme Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (spécialité KAFTRIO®) implique que ce médicament ne soit pas recommandé chez les insuffisants hépatiques modérés. Dans ce cas, le traitement doit être envisagé uniquement s'il s'agit d'une nécessité médicale absolue et que les bénéfices estimés surpassent les risques encourus. Le détail de la réduction posologique est disponible dans le RCP. KAFTRIO® ne doit pas être utilisé dans la population insuffisante hépatique sévère.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, il est recommandé d'être prudent chez les insuffisants rénaux sévères par manque de données dans cette population (48).

3. Posologies

Les médicaments spécifiques de la mucoviscidose s'administrent par voie orale, deux fois par jour (matin et soir), à environ 12 heures d'intervalle. Les posologies sont adaptées à l'âge, au poids, au stade d'insuffisance hépatique (selon le score de Child-Pugh) et aux interactions médicamenteuses (45–48).

4. Interactions médicamenteuses

Une attention particulière est recommandée sur les risques d'interactions médicamenteuses dans cette population polymédiquée.

a. Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques pouvant impacter l'étape d'absorption

Certains médicaments d'action locale au niveau du tube digestif peuvent entraîner une diminution de l'absorption des autres médicaments. C'est le cas par exemple des médicaments laxatifs qui accélèrent la vitesse de transit, ou des topiques gastro-intestinaux qui couvrent la surface digestive. Il est donc recommandé de prendre le médicament laxatif ou topique gastro-intestinal à distance de la prise des autres médicaments, notamment des modulateurs de CFTR (2 heures d'intervalle minimum recommandé).

b. Phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique

Le tableau 5 présente des exemples d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A pouvant être impliqués dans des interactions médicamenteuses avec les modulateurs de CFTR.

Tableau 5 : Exemples d'inducteurs et d'inhibiteurs du CYP3A

Inducteurs puissants du CYP3A	Inhibiteurs du CYP 3A
Rifampicine Rifabutine Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Millepertuis	<p><u>Inhibiteurs puissants</u> : Kétoconazole, Itraconazole, Posaconazole, Voriconazole, Télithromycine, Clarithromycine</p> <p><u>Inhibiteurs modérés</u> : Fluconazole, Erythromycine, Verapamil, Pamplemousse. Le degré d'inhibition est répertorié comme modéré dans les RCP des médicaments, bien que certaines autres sources les classent en degré d'inhibition puissant (52).</p>

1. Ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor (KALYDECO®, SYMKEVI®, KAFTRIO®)

Effet des autres médicaments sur KALYDECO®, SYMKEVI® et KAFTRIO®

Ivacaftor, Tezacaftor et Elexacaftor (KALYDECO®, SYMKEVI®, KAFTRIO®) sont substrats des CYP3A, notamment les CYP3A4 et CYP3A5. La conduite à tenir en cas de prise concomitante d'inducteurs et inhibiteurs enzymatiques sont détaillées dans le tableau 6 (45,47,48,53).

Tableau 6 : Récapitulatif de la conduite à tenir en cas de prise concomitante de médicaments pouvant modifier la pharmacocinétique de l'Ivacaftor, du Tezacaftor et de l'Elexacaftor (45,47,48).

Degré d'induction ou d'inhibition	Inducteurs enzymatiques du CYP3A	Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A
puissant	<p>Augmentation du métabolisme de l'Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor par l'induction enzymatique</p> <p>→ diminution significative de leur exposition systémique</p> <p>→ diminution de leur efficacité</p> <p>Utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A non recommandée avec Ivacaftor en monothérapie ou en association avec Tezacaftor et/ou Elexacaftor.</p>	<p>Inhibition du métabolisme de l'Ivacaftor, Tezacaftor et Elexacaftor par l'inhibition enzymatique</p> <p>→ augmentation significative de leur exposition systémique,</p> <p>→ augmentation de leur toxicité, majoration des effets indésirables.</p> <p>Nécessité de diminuer la posologie d'Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A. La dose du soir est supprimée systématiquement et celle du matin est adaptée selon l'âge et le poids (détails dans les RCP).</p>
modéré	Pas d'adaptation posologique particulière préconisée avec les inducteurs enzymatiques modérés et faibles du CYP3A.	La consommation de pamplemousse est à éviter, car celui-ci contient des substances inhibitrices modérées du CYP3A.
faible		Pas d'adaptation posologique particulière préconisée avec les inhibiteurs enzymatiques faibles du CYP3A.

Effet de KALYDECO®, SYMKEVI® et KAFTRIO® sur les autres médicaments

Ces trois médicaments peuvent modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments.

Premièrement, d'un point de vue métabolique, l'Ivacaftor étant un inhibiteur potentiel du CYP2C9, le métabolisme des sulfamides hypoglycémisants qui sont substrats du CYP2C9 (Glimépiride, Glipizide...) peut être diminué et induire un surdosage à l'origine d'hypoglycémies. La prudence est recommandée en cas de prise concomitante avec ces médicaments.

Le CYP2C9 est impliqué dans le métabolisme de la Warfarine, en conséquence les inhibiteurs de ce cytochrome peuvent augmenter l'effet anticoagulant. Il est recommandé de surveiller l'effet de la Warfarine par le biais du Rapport Normalisé International (INR), le temps de l'association et en cas d'arrêt de l'Ivacaftor.

D'autres médicaments peuvent potentiellement être impactés par une inhibition du CYP2C9, notamment des médicaments pouvant être utilisés en automédication. C'est le cas par exemple, parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), du Diclofénac et de l'Ibuprofène qui sont des substrats majeurs de ce cytochrome.

L'Ivacaftor seul serait un inhibiteur faible du CYP3A, activité non retrouvée en association. Selon le RCP du KALYDECO®, cette propriété ne justifierait pas d'adaptation posologique particulière.

Au-delà des cytochromes, des interactions peuvent également avoir lieu au niveau des transporteurs avec ces principes actifs.

En effet, l'Ivacaftor est aussi un inhibiteur faible du transporteur d'efflux P-glycoprotéine (PgP), pouvant augmenter l'exposition systémique des médicaments qui en sont substrats. Il convient d'être prudent en cas d'administration concomitante de médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de la PgP tels que la Digoxine, et les immunosuppresseurs comme la Ciclosporine, l'Everolimus, le Tacrolimus et Sirolimus.

In vitro, Elexacaftor et son métabolite principal inhibent les transporteurs d'influx OATPB1 et OATPB3, dont les statines, Glibenclamide, Répaglinide et la bilirubine sont substrats. L'inhibition de ces transporteurs pourrait alors augmenter les concentrations plasmatiques de ces substances. Une surveillance est donc recommandée en cas de prise concomitante avec le KAFTRIO®.

Ivacaftor et Elexacaftor sont aussi des inhibiteurs du transporteur d'efflux BCRP dont la Rosuvastatine est substrat. L'inhibition des transporteurs BCRP peut entraîner une augmentation de l'exposition systémique à la Rosuvastatine, une surveillance de la toxicité de cette statine est donc préconisée en cas d'association avec Ivacaftor et/ou Elexacaftor (45,47,48,53).

Le tableau 7 présente de manière synthétique ces interactions.

Tableau 7 : Récapitulatif des interactions impliquant KALYDECO®, SYMKEVI® et KAFTRIO® ayant un potentiel impact sur d'autres médicaments

Niveau d'interaction	DCI du modulateur de CFTR	Propriété du modulateur de CFTR	Médicaments potentiellement impactés par les modulateurs de CFTR	Surveillance recommandée
Interaction au niveau des cytochromes	Ivacaftor	Inhibiteur potentiel du CYP2C9	Sulfamides hypoglycémisants substrats du CYP2C9 : Glimépiride, Glipizide...	Surveillance des hypoglycémies
			Warfarine	Surveillance de l'INR le temps de l'association et en cas d'arrêt de l'Ivacaftor
			Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) substrats majeurs du CYP2C9 : Diclofénac, Ibuprofène...	Surveillance des effets indésirables des AINS
Interaction au niveau des transporteurs	Ivacaftor	Inhibiteur faible de la PgP	Médicaments à marge thérapeutique étroite substrats de la PgP : Digoxine, Ciclosporine, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus...	Surveillance étroite de la toxicité de ces médicaments
	Elexacaftor	Inhibiteur OATPB1 et OATPB3 <i>In vitro</i>	Statines, Glibenclamide, Répaglinide	Surveillance de la toxicité de ces médicaments
	Ivacaftor, Elexacaftor	Inhibiteurs de BCRP	Rosuvastatine	Surveillance de la toxicité de la Rosuvastatine

2. Lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI®) (46)

Effet des autres médicaments sur Lumacaftor/Ivacaftor (ORKAMBI®)

Les principes actifs inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A peuvent avoir des conséquences sur l'exposition systémique de l'association Lumacaftor/Ivacaftor (ORKAMBI®) (44).

Les conduites à tenir en cas de prise concomitante d'inducteurs et inhibiteurs enzymatiques sont détaillées dans le tableau 8.

Tableau 8 : Récapitulatif de la conduite à tenir en cas de prise concomitante de médicaments pouvant modifier la pharmacocinétique du Lumacaftor/Ivacaftor (46).

Degré d'induction ou d'inhibition	Inducteurs enzymatiques du CYP3A	Inhibiteurs enzymatiques du CYP3A
puissant	La prise concomitante d'ORKAMBI® avec des inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A n'est pas recommandée (augmentation significative du métabolisme de l'Ivacaftor).	<ul style="list-style-type: none">- En cas d'instauration d'ORKAMBI® chez un patient en cours de traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A, une adaptation de posologie doit être effectuée : réduction de dose recommandée la première semaine de traitement (détails dans le RCP de l'ORKAMBI®), le temps que l'effet inducteur du lumacaftor atteigne son état d'équilibre. Passé cette première semaine, le médicament sera poursuivi à la posologie recommandée.- En cas d'instauration d'un traitement inhibiteur puissant du CYP3A chez les patients en cours de traitement par Lumacaftor/Ivacaftor : pas d'adaptation de posologie particulière du fait de l'effet inducteur puissant du Lumacaftor.
Modéré et faible	Pas d'adaptation posologique particulière préconisée avec les inducteurs enzymatiques modérés et faibles du CYP3A.	Pas d'adaptation posologique particulière préconisée avec les inhibiteurs enzymatiques modérés et faibles du CYP3A.

Effet du Lumacaftor/Ivacaftor (ORKAMBI®) sur les autres médicaments

D'un point de vue métabolique, Lumacaftor étant un inducteur puissant du CYP3A et l'ivacaftor un inhibiteur faible en monothérapie, un effet inducteur puissant est attendu dans le cas de l'association des deux principes actifs.

Par conséquent, en cas d'administration concomitante de l'ORKAMBI® avec des médicaments substrats du CYP3A, une diminution de l'exposition systémique de ces médicaments est attendue (dans le cas où il s'agit d'un métabolisme d'élimination). L'effet clinique qui découle de cette interaction est une diminution de l'efficacité des médicaments substrats du CYP3A. De même, *in vitro*, Lumacaftor est aussi inducteur des isoenzymes CYP2C19 et CYP2B6, ce qui peut diminuer l'exposition systémique des médicaments qui en sont substrats (46).

Au-delà des cytochromes, il existe également des interactions potentielles pouvant avoir lieu au niveau des transporteurs avec ORKAMBI® qui peut modifier l'exposition systémique des médicaments substrats de la PgP. Ivacaftor en monothérapie étant un inhibiteur faible de la PgP et Lumacaftor à la fois inhibiteur et inducteur (*in vitro*), l'interprétation de l'évolution de l'exposition systémique du médicament substrat est difficile (46).

[3. Récapitulatif des différentes caractéristiques des modulateurs de CFTR pouvant être impliquées dans des interactions médicamenteuses \(tableau 9\)](#)

Tableau 9 : Caractéristiques des modulateurs de CFTR pouvant être impliquées dans des interactions médicamenteuses

DCI	Ivacaftor	Lumacaftor	Tezacaftor	Elexacaftor
Métabolisme /élimination	CYP3A4/5	Peu métabolisé	CYP3A4/5	CYP3A4/5
Effet inducteur ou inhibiteur	Inhibiteur : - CYP2C9 - CYP3A (faible) - PgP (faible) - BCRP	Inducteur : - CYP3A (puissant) - CYP2C19 et CYP2B6 (<i>in vitro</i>) - PgP (<i>in vitro</i>) Inhibiteur : - BCRP - OAT1 et OAT3 Inhibiteur et Inducteur : - PgP (<i>in vitro</i>)	Inhibiteur : - PgP (<i>in vitro</i>)	Inhibiteur : - OATP1B1 et OATP1B3 (<i>in vitro</i>) - BCRP
Spécialités contenant la DCI	KALYDECO® ORKAMBI® SYMKEVI® KAFTRIO®	ORKAMBI®	SYMKEVI® KAFTRIO®	KAFTRIO®

c. Prise en charge de ces interactions pharmacocinétiques

A ce jour, il est difficile d'appréhender ces interactions en situations réelles, par manque de recul *in vivo*. Il s'agit donc d'interactions « potentielles ». La prudence est recommandée dans le cas où l'association ne peut être évitée. C'est notamment dans ces situations que l'intérêt des suivis thérapeutiques pharmacologiques pourrait se révéler important. Peu de données sont publiées à ce jour sur ce sujet avec les modulateurs de CFTR.

Selon la récente revue de Choong *et al.*, une grande variabilité de réponse aux traitements par modulateurs de CFTR a été observée chez des patients traités à la même posologie et présentant les mêmes génotypes (54). La variabilité pharmacocinétique interindividuelle des « caftors » pourrait, à l'avenir, faire l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique utile dans certains cas : gestion des effets indésirables dose-dépendants, gestion des interactions médicamenteuses. L'adaptation des doses en fonction des concentrations plasmatiques mesurées permettrait alors de limiter les effets indésirables tout en maintenant une efficacité, ainsi que d'éviter d'éventuels sur ou sous-dosages liés à des interactions médicamenteuses (54).

En pratique, le dosage de concentrations plasmatiques des modulateurs de CFTR et de leurs métabolites commence à se faire dans certains centres, notamment à l'hôpital Cochin à Paris. Les dosages s'effectuent principalement dans des situations particulières, telles que l'adaptation de dose chez les patients à fonction hépatique altérée, les situations à risques d'interactions médicamenteuses, les patients non répondeurs au traitement afin d'évaluer l'observance...

Ceci prend d'autant plus son sens que la population de patients traités par ces médicaments est de plus en plus hétérogène, avec l'élargissement des indications et le vieillissement de cette population.

d. Interactions médicamenteuses pharmacodynamiques

Il est à noter que les interactions médicamenteuses peuvent aussi être de nature pharmacodynamique. Cela concerne les médicaments « ayant des propriétés pharmacologiques communes, complémentaires ou antagonistes » mais également « des effets indésirables communs ou opposés » (55). Dans le cas des modulateurs de CFTR, une attention particulière est portée sur l'association de médicaments ayant une toxicité commune.

5. Effets indésirables à surveiller

Au niveau hépatique, une augmentation des transaminases plus ou moins accompagnée d'une élévation de la bilirubine totale a été rapportée. Une surveillance du bilan hépatique est recommandée avant l'instauration de tout traitement par modulateur de CFTR, puis régulièrement après (tous les trois mois pendant la première année, et au moins une fois par an les années suivantes).

Au niveau digestif, les symptômes très fréquemment décrits sont des diarrhées et douleurs abdominales.

Au niveau respiratoire et ORL, douleurs oro-pharyngées, congestion nasale/sinusale, infections, dyspnée, ont fréquemment été rapportées dans les essais cliniques, particulièrement avec l'ORKAMBI®.

Au niveau cutané, les rash sont rapportés de manière fréquente. Ces événements semblent plus fréquents chez les patientes sous contraceptifs hormonaux (mécanisme non connu).

Au niveau oculaire, une surveillance ophtalmologique avant et pendant le traitement est recommandée chez les enfants et adolescents. Des cas de cataracte ont été rapportés sous Ivacaftor et Lumacaftor/Ivacaftor, et l'imputabilité de ces médicaments n'a pu être exclue.

Au niveau tensionnel, la pression artérielle est à surveiller régulièrement (des augmentations de pression artérielle ont été rapportées) (45–48).

L'étude des médicaments modulateurs de CFTR en vie réelle peut permettre d'identifier des effets non mis en évidence lors des essais cliniques. Quelques patients ont manifesté des symptômes anxio-dépressifs sous Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor et sous Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (cas rapportés dans la littérature internationale mais aussi des témoignages et retours d'expériences de patients français, comme par exemple aux journées francophones de la mucoviscidose 2022). Cet effet est à explorer pour évaluer l'imputabilité de ces médicaments (56–58).

6. Grossesse

En raison du peu de données disponibles chez la femme enceinte, l'utilisation de ces médicaments est à éviter par précaution, et se décide au cas par cas selon l'évaluation de la balance bénéfiques/risques.

7. Accès aux médicaments modulateurs de CFTR

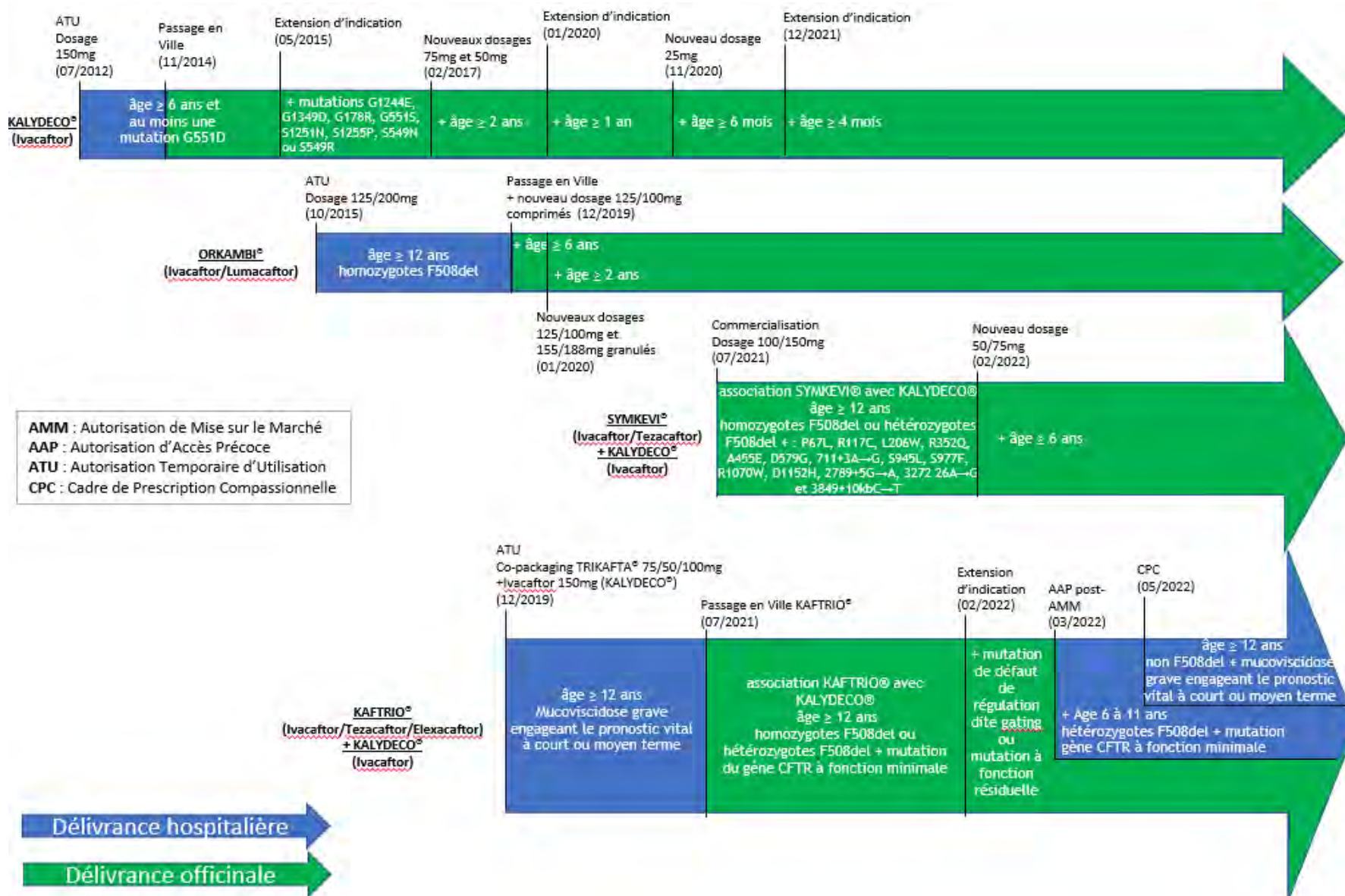
Ces médicaments sont à prescription initiale hospitalière semestrielle, signifiant qu'une ordonnance hospitalière est requise tous les six mois à compter de la date d'établissement de l'ordonnance précédente. Cette prescription initiale hospitalière n'est toutefois pas restreinte à certaines spécialités médicales (pneumologie, pédiatrie notamment). Durant cet intervalle de six mois, le renouvellement est non restreint et peut donc être réalisé par tout médecin non hospitalier.

Ces médicaments ont vocation à être dispensés aux patients ambulatoires en pharmacie d'officine. C'est ainsi le cas de toutes les spécialités de médicaments spécifiques de la mucoviscidose à ce jour.

Toutefois, afin de permettre l'accès à ces médicaments auprès de certaines populations non éligibles au traitement à un instant donné, de manière précoce avant la fin du processus d'autorisation réglementaire qui peut être long, une mise à disposition encadrée par les autorités est possible via une délivrance en pharmacie hospitalière, temporaire via les unités de rétrocession. Ceci conduit à des situations où, à une même date, un même médicament sera dispensé en pharmacie de ville pour certains patients et en pharmacie hospitalière pour d'autres.

La figure 2 reprend l'évolution des indications remboursables et des circuits de délivrance des médicaments modulateurs de CFTR.

Figure 2 : Evolution des indications remboursables et des circuits de délivrance des médicaments modulateurs de CFTR (59–62)



III. ACTIVITE PHARMACEUTIQUE AUTOUR DE LA MUCOVISCIDOSE AU CHU DE TOULOUSE

1. Les CRCM et leur collaboration avec la pharmacie hospitalière

Les CRCM ont été créés en 2002 sur tout le territoire français. Situés au sein de structures hospitalières, ils regroupent les différents professionnels spécialisés et permettent ainsi de coordonner au mieux la prise en charge de ces patients.

A ce jour, il existe 45 CRCM en France (63,64).

Ils ont plusieurs missions :

- la confirmation du diagnostic, l'annonce et l'explication de la maladie au patient et à la famille
- l'élaboration de la stratégie thérapeutique
- la réalisation des examens, le suivi, l'éducation thérapeutique
- la coordination des soins et des interactions entre les intervenants sanitaires et sociaux
- la mise en œuvre d'activités de recherche et de formation (63–65)

Les infirmiers coordinateurs ont un rôle clé dans la prise en charge des patients : ils organisent les consultations, hospitalisations, prise en charge à domicile et sont des interlocuteurs primordiaux dans la coordination des soins.

Les médecins référents ont une vision globale de leurs patients (63,64).

A Toulouse, deux CRCM sont présents. Le CRCM adulte se situe au sein de l'hôpital spécialisé dans la prise en charge respiratoire (hôpital Larrey) et le CRCM pédiatrique se situe dans l'hôpital des enfants, sur un site distinct.

Ces deux CRCM toulousains et la pharmacie hospitalière travaillent en étroite collaboration. La cohorte de patients suivis sur les deux CRCM est d'environ 340 patients.

Le pharmacien hospitalier peut intervenir dans l'activité de rétrocession, il dispense les médicaments de la mucoviscidose aux patients ambulatoires. En effet, comme vu précédemment, les médicaments modulateurs de CFTR étaient dispensés à la pharmacie de l'hôpital avant d'être disponibles en ville dans les officines. C'est encore le cas aujourd'hui, uniquement dans certains cas particuliers (accès précoce (AAP), cadre de prescription compassionnelle (CPC)).

C'est le cas également pour la dispensation d'autres médicaments prescrits aux patients mucoviscidosiques. En effet, l'acide ursodésoxycholique en suspension buvable dans la spécialité URSOFALK[®], est un médicament disponible dans le cadre d'un accès précoce et qui ne peut se faire qu'en pharmacie d'hôpital dans l'indication « traitement des maladies hépatobiliaires associées à la mucoviscidose chez les enfants âgés de 1 mois à 6 ans ou chez les patients qui ne peuvent avaler les formes solides d'acide ursodésoxycholique » (41).

Le médicament UVESTEROL vitamine ADEC[®] solution buvable peut être délivré en pharmacie hospitalière à des patients non hospitalisés dans le cadre d'un CPC dans l'indication « déficit en vitamines ADEC chez les patients présentant un syndrome de malabsorption en lien

notamment avec une cholestase, une insuffisance intestinale ou une insuffisance pancréatique incluant la mucoviscidose, chez les patients ambulatoires à partir de l'âge d'un mois » (66,67).

Le pharmacien hospitalier peut aussi dispenser des médicaments dans le cadre d'essais cliniques aux CRCM qui en sont investigateurs.

En hospitalisation, lors de cures d'antibiotiques par exemple, le pharmacien hospitalier peut être sollicité pour une analyse d'ordonnance approfondie (de niveau 3 selon les critères de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)) avec la réalisation d'une conciliation médicamenteuse à l'entrée du patient.

La pharmacie à usage intérieur du CHU de Toulouse est répartie en différentes unités, selon les activités. Les unités qui sont impliquées dans la prise en charge de la mucoviscidose au CHU sont les unités de pharmacie clinique avec les pôles « Clinique des voies Respiratoires (CVR) » et « Pédiatrie / Femme mère couple », ainsi que l'unité « Rétrocessions/essais cliniques ».

Les unités de rétrocession sont situées au cœur des pharmacies des hôpitaux Paule de Viguier et Rangueil, dans des locaux spécialement dédiés à cette activité afin de garantir la confidentialité et l'anonymat des patients.

L'équipe pharmaceutique du pôle CVR réalise quotidiennement une analyse pharmaceutique des prescriptions de quatre services de pneumologie : Soins-intensifs, Onco-pneumologie, post-urgences et pneumologie traditionnelle/CRCM adulte. Il s'agit d'une analyse pharmaceutique exhaustive de niveau 3 (critères SFPC) des 54 lits concernés.

Une étude rétrospective descriptive a été réalisée de janvier 2016 à juin 2019 sur les analyses pharmaceutiques de niveau 3 en hospitalisation dans les quatre services de pneumologie. Il en ressort que sur la totalité des ordonnances validées, 8% concernaient un patient atteint de mucoviscidose, principalement hospitalisés pour une cure d'antibiotiques. Le nombre d'interventions pharmaceutiques formulées concernant un patient mucoviscidosique était de 540 (soit 6,1% de la totalité des interventions pharmaceutiques sur cette période). Parmi ces 540 interventions pharmaceutiques, les deux tiers ont été acceptées par les prescripteurs. La majorité des interventions pharmaceutiques concernaient un médicament non indiqué, une indication non traitée, une interaction, un sous dosage ou un surdosage, une non-conformité aux référentiels ou une contre-indication. Dans 40% des cas, une adaptation de posologie a été proposée. Les classes médicamenteuses les plus concernées (selon la classification ATC) étaient les analgésiques (17%), les antibactériens (15,2%) et les vitamines (7,8%) (68).

A ce jour aux CRCM adulte et pédiatrique, les pharmaciens ne participent pas à des programmes d'éducation thérapeutique dans la mucoviscidose.

Actuellement, le lien entre le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine se fait uniquement lors de la conciliation médicamenteuse d'entrée en cas d'hospitalisation du patient.

Un lien se fait aussi entre le CRCM et la pharmacie d'officine du patient lors de l'instauration d'un médicament modulateur de CFTR à l'hôpital. Ces médicaments étant très onéreux et les officines n'ayant pas ou peu de patients atteints de mucoviscidose dans leur patientèle, les

infirmières coordinatrices du CRCM adulte font le lien avec l'officine habituelle du patient afin que celle-ci s'organise pour avoir en stock le médicament à la sortie du patient de l'hôpital.

2. Analyse pharmaceutique autour des médicaments modulateurs de CFTR

Comme vu précédemment, les médicaments modulateurs de CFTR sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses, dont notamment des interactions d'ordre pharmacocinétique au niveau des cytochromes.

Dans le cas des patients polymédiqués, l'équipe pharmaceutique du CHU est régulièrement sollicitée dans la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses, lors de l'instauration d'un nouveau traitement, ou lors d'effet indésirable médicamenteux.

Depuis la mise à disposition en ville des médicaments spécifiques de la mucoviscidose, la pharmacie hospitalière continue à être sollicitée sur les questions d'interactions par :

- les médecins spécialistes prescripteurs, souhaitant rechercher d'éventuelles interactions avant une instauration de traitement modulateur de CFTR
- les patients eux-mêmes, souhaitant consommer divers produits complémentaires en plus de leur ordonnance (compléments alimentaires, huiles essentielles...)
- les médecins généralistes lors de l'instauration d'un autre médicament (par exemple instauration d'un traitement antihypertenseur chez un patient sous traitement modulateur de CFTR)

Pour illustrer cela, l'équipe de pharmacie clinique adulte du pôle CVR a reçu 95 demandes concernant les interactions avec les modulateurs de CFTR chez les adultes depuis juin 2018. Les tableaux 10 et 11 ci-après présentent le nombre de sollicitations par an, ainsi que le décompte par médicament concerné.

Tableau 10 : Nombre de sollicitations auprès de la pharmacie hospitalière concernant des interactions médicamenteuses impliquant les médicaments modulateurs de CFTR

Période	Nombre de sollicitations auprès de la pharmacie concernant une interaction avec un médicament modulateur de CFTR
Juin-décembre 2018	2
2019	1
2020	4
2021	52
1er semestre 2022	36
Total	95

Ces chiffres illustrent la problématique d'interactions médicamenteuses avec ces médicaments. La pharmacie est d'autant plus sollicitée ces dernières années, parallèlement à l'augmentation des prescriptions suite à l'élargissement des indications et la commercialisation de nouvelles spécialités.

Tableau 11 : Détail des sollicitations auprès de la pharmacie hospitalière concernant des interactions médicamenteuses impliquant les médicaments modulateurs de CFTR

Période	ORKAMBI®	SYMKEVI®	KALYDECO®	TRIKAFTA/KAFTRIO®
Juin-décembre 2018	2	0	0	0
2019	1	0	0	0
2020	0	0	0	4
2021	3	4	2	46
1 ^{er} semestre 2022	0	1	1	34
Total	6	5	3	84

Le total est supérieur au nombre de sollicitations du tableau précédent car une question pouvait contenir plusieurs médicaments.

Ces deux dernières années, la grande majorité des questions portaient sur le KAFTRIO®/KALYDECO® (80 questions d'interactions posées à la pharmacie).

Parmi la totalité de ces questions, 36 concernaient des produits de médecines complémentaires, soit environ 38%.

C'est suite aux demandes régulières des patients d'intégrer des médecines complémentaires à leur prise en charge, et à ces questions fréquentes sur les interactions médicamenteuses qui nécessitent des recherches approfondies, que le projet MUCAUTOMED a vu le jour.

L'objectif final est de créer des outils pour guider les équipes médicales et soignantes dans la gestion au quotidien de ces problématiques d'interaction et pour informer les patients.

Pour cela, un état des lieux préalable de l'automédication et de l'utilisation des médecines complémentaires dans la population mucoviscidose du CRCM de Toulouse était nécessaire. Les résultats de cet état des lieux permettront, dans un deuxième temps dans le cadre d'un mémoire d'études spécialisées (D.E.S), de cibler les recherches de potentielles interactions entre automédication/médecines complémentaires et les traitements spécifiques de la mucoviscidose.

CHAPITRE 2 : ENQUETE SUR L'AUTOMEDICATION ET L'UTILISATION DES MEDECINES COMPLEMENTAIRES AUPRES DES PATIENTS DES CRCM ADULTE ET PEDIATRIQUE DU CHU DE TOULOUSE

Suite au contexte présenté précédemment, nous avons réalisé un état des lieux des comportements d'automédication et d'usage de médecines complémentaires des patients atteints de mucoviscidose au CHU de Toulouse : étude MUCAUTOMED (MUCoviscidose, AUTOmédication et MEDecines complémentaires). En effet, à la connaissance de l'équipe investigatrice, aucune donnée n'a été publiée à ce jour concernant ces usages dans cette population.

L'objectif principal de cette étude était de décrire et mesurer la prévalence des consommations d'automédication et de médecines complémentaires des patients atteints de mucoviscidose suivis aux CRCM de Toulouse.

L'objectif secondaire était de comparer les caractéristiques des patients selon leur comportement d'automédication et d'usage des médecines complémentaires.

I. DEFINITIONS DE L'AUTOMEDICATION ET DES MEDECINES COMPLEMENTAIRES

L'automédication

Il existe plusieurs définitions de l'automédication.

Ce terme désigne le comportement d'utiliser un remède (« *médicatio* ») soi-même (« *auto* »). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'automédication comme « le choix et l'utilisation de médicaments par une personne pour traiter des affections ou des symptômes qu'elle a elle-même identifiés » (69,70).

Selon l'ordre des médecins (71) l'automédication est définie comme « l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens ».

Elle est définie par l'assurance maladie comme « la prise d'un ou plusieurs médicaments, consommés ensemble ou séparément par une personne, sur sa propre initiative ». A la différence de la définition de l'ordre des médecins, dans cette dernière définition la prise de médicament se fait certes sans avis médical mais aussi sans le conseil d'un pharmacien (72).

Les médicaments concernés par l'automédication peuvent être en vente libre ou présents dans l'armoire à pharmacie familiale antérieurement prescrits à un membre de la famille ou soi-même.

Les médecines complémentaires

Il n'existe pas de définition ni de terme unique pour décrire le panel de substances, pratiques et approches « non conventionnelles », aussi nommées « médecines complémentaires et alternatives » (MAC), car elles reflètent différents concepts (73,74).

Le terme complémentaire indique leur pratique en complément, en association aux traitements conventionnels ; tandis que le terme alternatif renvoie à leur utilisation à la place des traitements conventionnels (75).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les MAC font référence à « un vaste ensemble de pratiques de santé qui ne font pas partie de la tradition ni de la médecine conventionnelle du pays et ne sont pas pleinement intégrées à son système de santé prédominant » (73).

Les MAC peuvent être classées en plusieurs catégories, selon le National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) et l'OMS :

- Les thérapies biologiques telles que l'utilisation de compléments alimentaires, la phytothérapie, l'aromathérapie...
- Les thérapies physiques et manuelles / manipulations corporelles telles que l'ostéopathie, la chiropraxie...
- Les approches psycho-corporelles ou « corps-esprit » telles que la sophrologie, l'hypnose, la relaxation...
- Les approches globales, reposant sur un fondement théorique et pratique propre : l'homéopathie, l'acupuncture, la médecine traditionnelle chinoise...

Tout le long de ce manuscrit, le terme « médecines complémentaires » est utilisé, englobant les différentes approches (produits et pratiques) utilisées **en complément** des traitements conventionnels. Cela inclut par exemple la médecine homéopathique, l'aromathérapie (utilisation des huiles essentielles), la phytothérapie (utilisation d'extraits de plantes), l'utilisation de compléments alimentaires, les pratiques physiques, psycho-corporelles etc...

II. MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique descriptive transversale, concernant les patients accueillis au CHU de Toulouse au sein du CRCM adulte, situé à l'hôpital Larrey, et CRCM pédiatrique, situé à l'hôpital des enfants, entre le 10 janvier et le 6 juin 2022.

Tous les patients atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Toulouse étaient éligibles sans limite d'âge, en cours de traitement spécifique de la mucoviscidose ou non. Le but étant de faire un état des lieux représentatif de la population atteinte de mucoviscidose, l'étude a inclus des populations particulières telles que les patients mineurs et les femmes enceintes. Pour des raisons de compréhension, l'étude n'a pas été proposée aux patients ne parlant pas le français et/ou étant illettrés. Ce fut le seul critère d'exclusion avec le refus de participer.

2. Aspects réglementaires

a. Statut réglementaire de l'étude

Les CRCM (pédiatrique et adulte) et le pôle Pharmacie ont mis en œuvre les démarches réglementaires préalables au démarrage de l'étude, qui ont été centralisées par la direction de la recherche et de l'innovation (DRI) du CHU de Toulouse. L'étude a été classée en « Recherche Impliquant la Personne Humaine de type 3 » (RIPH3) selon la loi Jardé. Il s'agissait d'une étude observationnelle, non interventionnelle, dans laquelle la prise en charge des patients n'a été aucunement modifiée.

Le promoteur de l'étude était le CHU de Toulouse, et l'investigateur principal était le médecin pneumologue responsable du CRCM adulte de Toulouse.

Un Comité de Protection des Personnes (CPP) constitué d'un collège médical et d'un collège sociétal, a été tiré au sort au niveau national pour donner son avis. Les documents de l'étude (questionnaires, fiches de renseignements associées aux questionnaires, notices d'informations, synopsis de l'étude) élaborés par le pôle Pharmacie et révisés par les CRCM ont été soumis au CPP Nord-Ouest IV, en date du 9 novembre 2021. Le CPP ayant demandé des informations supplémentaires, une nouvelle soumission a eu lieu le 6 décembre 2021 ; suite à laquelle un avis favorable à la menée de l'étude a été donné le 16 décembre 2021.

La DRI du CHU de Toulouse a ainsi donné son aval pour le démarrage de l'étude le 21 décembre 2021 et enregistré l'étude dans les bases institutionnelles sous le n° 2021-A02593-38.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été informée de la mise en œuvre de l'étude après la première inclusion qui a eu lieu le 10 janvier 2022.

b. Notices d'information

Des notices d'information ont été rédigées à destination des patients :

- une pour les patients adultes
- une pour les titulaires de l'autorité parentale dans le cas des patients mineurs
- une par tranche d'âge pour les patients mineurs : 6-11 ans, 12-15 ans, 15-17 ans

Pour les enfants dont l'âge était inférieur à 6 ans, seule la notice titulaire de l'autorité parentale était distribuée.

Ces notes d'information ont été rédigées selon les modèles réglementaires de la DRI. Leur finalité était de recueillir la non opposition orale du patient (et d'un des titulaires de l'autorité parentale dans le cas des patients mineurs) à participer à l'étude.

Les objectifs, le déroulement de l'étude, la durée, les contraintes ainsi que les droits du patient et la protection de leurs données y étaient présentés.

La non opposition a été tracée dans le dossier médical du patient.

Les notices d'informations ont été remises aux patients par les médecins investigateurs/collaborateurs de l'étude.

c. Responsabilité et délégation des tâches

Dans chaque CRCM, un formulaire de responsabilité et de délégation des tâches a été renseigné et signé par les professionnels de santé impliqués dans le déroulement de l'étude, et signé par l'investigateur principal de l'étude.

d. Anonymisation et suivi des inclusions

Seules les initiales, mois et année de naissance des patients leur ont été demandés. Un emplacement dédié à l'anonymisation était présent en haut des documents à renseigner (questionnaire + fiche de renseignements associée au questionnaire).

Un tableau de bord d'inclusion et d'anonymisation, commun aux deux CRCM, a été renseigné régulièrement après les inclusions, par la chef de projet pédiatrie au CRCM pédiatrie et par l'interne en pharmacie menant le projet au CRCM adulte. Cela a permis de suivre les inclusions et d'attribuer un numéro d'anonymat unique à chaque patient. Ce tableau a été sécurisé par un mot de passe, et stocké sur un serveur du CHU dont l'accès est sécurisé et restreint.

e. Base de données

La totalité de la base de données excel a été construite et renseignée régulièrement par l'interne en pharmacie menant le projet.

Conformément aux préconisations de la DRI, basées sur les recommandations de la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL), son accès a été sécurisé puisque possible uniquement depuis un ordinateur du CHU, et enregistré sur un serveur du CHU spécifique dont les accès sont limités. La base a également été verrouillée par un mot de passe, connu uniquement par l'interne durant l'étude, puis communiqué dans un deuxième temps à la chef de projet ayant participé à l'analyse des données, et aux deux pharmaciens collaborateurs de l'étude.

3. Supports et méthodes de recueil de données

Les supports de recueil de données ont été rédigés et améliorés régulièrement de mars à juin 2021 par une équipe pluridisciplinaire. En effet ils ont été réalisés par l'équipe pharmaceutique œuvrant dans le projet (les deux pharmaciens collaborateurs de l'étude et l'interne) en tenant compte des remarques des médecins investigateurs, chefs de projets (adulte et pédiatrie), psychologues, infirmières coordinatrices travaillant dans les CRCM. La DRI du CHU a apporté un soutien méthodologique, notamment dans la relecture. Les modifications finales ont été réalisées en novembre 2021 en tenant compte des remarques du comité de protection des personnes (CPP) Nord-Ouest IV.

Ces supports ont donc été validés par une équipe pluridisciplinaire de santé travaillant aux CRCM, par la DRI du CHU de Toulouse et approuvés par le CPP Nord-Ouest IV.

Deux types de support papier ont été mis en œuvre.

a. Questionnaires à destination des patients (annexes 2 et 3)

Afin de s'adresser de la manière la plus adaptée aux différentes populations, deux questionnaires distincts ont été rédigés : un premier pour les patients adultes et un deuxième pour les patients mineurs. Ils ont pu être renseignés par les patients eux-mêmes ou par les titulaires de l'autorité parentale pour les enfants.

Les trames de recueil de données sur les thérapies complémentaires de la société française de pharmacie oncologique (SFPO) ont servi de sources pour la rédaction des questionnaires (76–78).

Les questionnaires ont été rédigés selon le plan suivant :

- *Informations générales*

La première partie du questionnaire interrogeait sur les données socio-démographiques du patient : âge, genre, taille, poids, grossesse en cours, transplantation antérieure, catégorie socio-professionnelle...

- *Médicaments*

Cette partie interrogeait les patients pour recenser l'ensemble de leurs médicaments habituels prescrits sur ordonnance par tous médecins, et ceux pris en automédication. La plupart de ces questions proposaient une réponse à texte libre.

Les données relatives aux médicaments modulateurs de CFTR prescrits aux patients étaient déclaratives (issues du questionnaire patient). Ces données étant primordiales pour cette étude, lorsque la donnée n'avait pas été déclarée par le patient elle fut recherchée dans le dossier patient afin de minimiser au maximum la quantité de données manquantes.

- *Médecines complémentaires*

Cette troisième partie avait pour but d'identifier les produits consommés par les patients, de manière concomitante aux médicaments conventionnels de la mucoviscidose, et de caractériser ces consommations (type de produit, effet recherché, fréquence d'utilisation...). Des questions concernant les pratiques complémentaires ont également été posées (thérapies manuelles, psychocorporelles, ...), sous forme de questions à choix multiples.

Toutes ces données étaient déclaratives.

Le ressenti des effets a été renseigné pour chaque produit cité par le patient, et non pour la globalité des produits cités.

Les produits et spécialités pharmaceutiques cités par les patients ne sont pas détaillés dans cette thèse et feront l'objet d'un travail complémentaire dans le cadre d'un mémoire de D.E.S. afin de rechercher de potentielles interactions avec les modulateurs de CFTR.

- *Interactions potentielles entre médicaments conventionnels et médecines complémentaires*

La quatrième partie du questionnaire explorait la connaissance des patients sur d'éventuelles interactions entre les différents traitements, et si un avis de professionnel de santé avait été préalablement demandé avant consommation.

- COVID-19

La partie du questionnaire sur l'épidémie de covid-19 avait pour but de décrire si cette dernière avait pu impacter les pratiques d'automédication et d'utilisation des médecines complémentaires.

- Expression libre

Cette partie laissait le choix aux patients d'apporter des précisions et commentaires sur l'automédication et/ou les médecines complémentaires.

b. Fiches de renseignement associées aux questionnaires (annexes 4 et 5)

Comme pour les questionnaires, deux fiches de renseignement de données médicales et cliniques ont été rédigées en collaboration avec les CRCM : une fiche adulte et une fiche concernant les patients mineurs. Ces fiches ont été renseignées par les médecins du CRCM à partir des données du dossier patient, au moment de l'inclusion, après l'accord de participation du patient / représentant légal. Les données recueillies étaient les suivantes : niveau moyen de VEMS, type de diabète, statut nutritionnel, port d'une chambre implantable ou non, niveau d'étude/scolaire du patient (ou du titulaire de l'autorité parentale dans le cas des patients mineurs), colonisation bactérienne à l'inclusion.

4. Mise en place de l'étude dans les deux CRCM

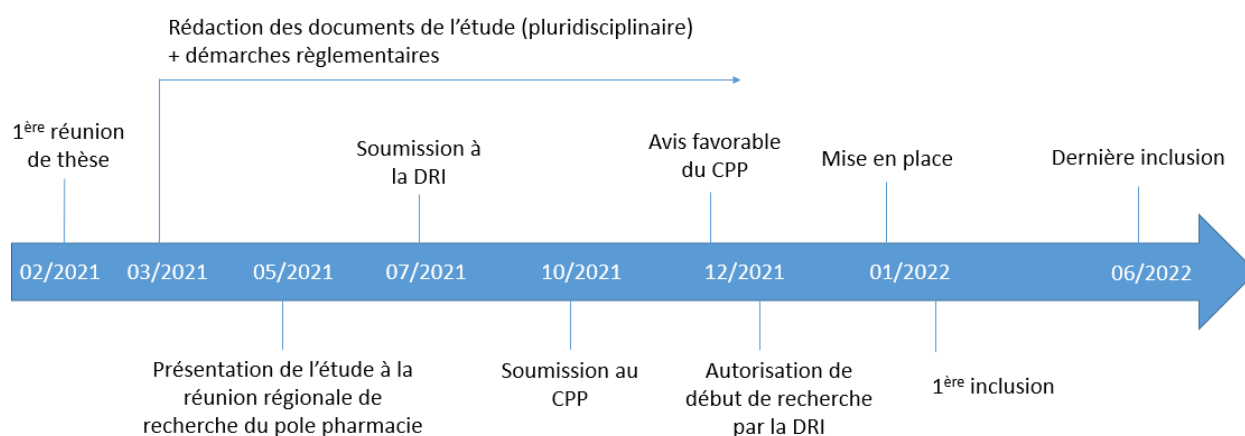
Au CRCM pédiatrique, la mise en place de l'étude a eu lieu le 07/01/2022 en réunion de service. C'est l'interne en pharmacie qui a présenté l'étude à l'ensemble du personnel du CRCM, avec le médecin responsable et la chef de projet impliquée dans la gestion de l'étude sur ce centre. L'organisation de l'étude au sein du service a été définie en suivant.

Au CRCM adulte, la mise en place de l'étude a eu lieu le 11/01/2022, en présence du médecin investigateur principal, des infirmières coordinatrices mucoviscidose, et la pharmacienne responsable du CVR, aussi collaboratrice de l'étude. L'organisation de l'étude dans le service y a été convenue (emplacement des documents, traçabilité de la non-opposition du patient dans son dossier à l'aide d'une phrase type à insérer dans le courrier de consultation...).

Afin de faciliter les inclusions, des packs comprenant tous les documents nécessaires pour l'inclusion d'un patient ont été constitués par l'interne, pour chaque CRCM.

La figure 3 illustre les différentes étapes méthodologiques de l'étude MUCAUTOMED.

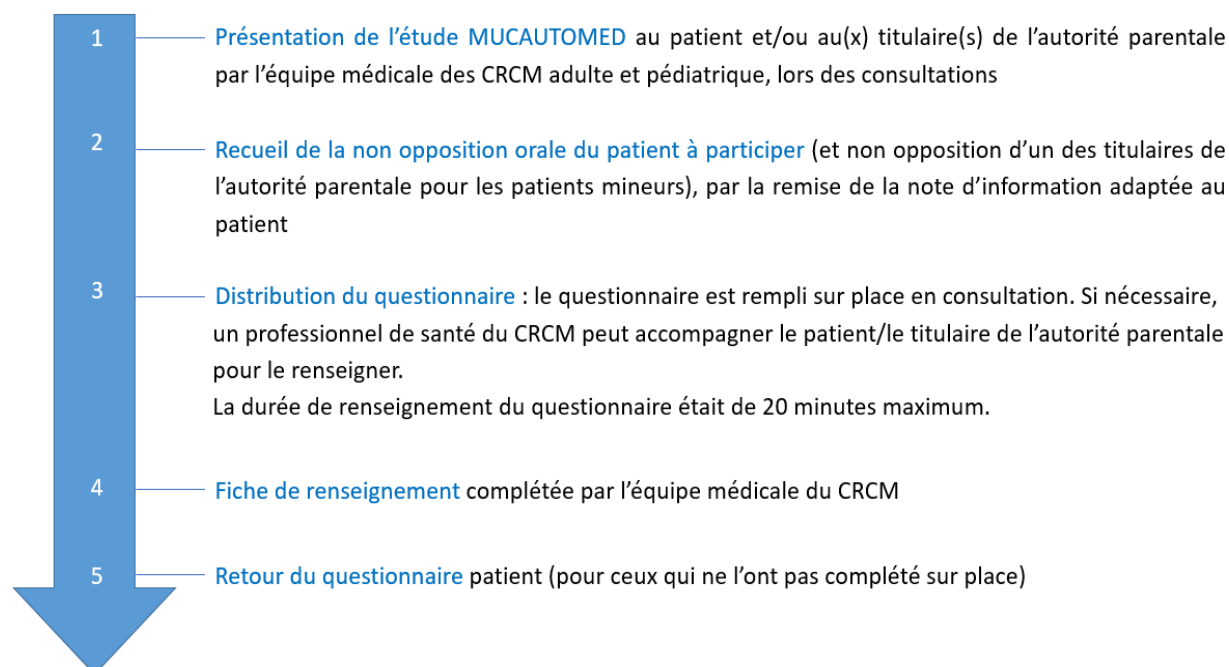
Figure 3 : frise temporelle récapitulative des étapes méthodologiques de l'étude



5. Inclusion des patients dans les CRCM

Le schéma de l'inclusion des patients dans l'étude MUCAUTOMED et de recueil de données est détaillé dans la figure 4.

Figure 4 : Etapes de l'étude concernant l'inclusion des patients et le recueil de données



6. Saisie des données dans la base et analyse statistique

Ces données recueillies et anonymisées ont été analysées avec la collaboration d'une chef de projet du CRCM adulte. L'analyse descriptive des différentes variables a été effectuée séparément pour la population adulte et pour la population pédiatrique. Le logiciel RStudio® a été utilisé. L'analyse a été complétée pour certaines variables à l'aide du logiciel Microsoft Excel®.

Les variables qualitatives ont été décrites par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité, et les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane, moyenne, écart-type, valeurs minimales et maximales.

Le critère de jugement principal « automédication » et « médecines complémentaires » a été décrit sous forme d'une variable catégorielle binaire (oui/non).

Nous avons réalisé une analyse des caractéristiques des patients selon leurs pratiques d'automédication et d'utilisation des médecines complémentaires (ou celles des parents). L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel RStudio® par la chef de projet du CRCM adulte. Concernant les tests de comparaison entre sous-groupes, une différence était considérée significative lorsque la p-value était inférieure ou égale à 5%.

Afin de comparer les variables qualitatives, le test du Chi² de Pearson a été utilisé lorsque les conditions d'application étaient respectées, et la normalité des données vérifiée. Dans le cas contraire, le test de Fisher a été utilisé.

Le test du Chi² analysant l'indépendance ou non des variables « automédication » et « médecines complémentaires (produits) » chez les adultes et enfants confondus a été réalisé sur Excel® par l'interne, avec l'aide de la table de distribution du Chi² pour le calcul de la p-value et l'interprétation du résultat.

Le VEMS, variable quantitative, a été comparée sur RStudio® par un T-test de Student, après vérification de la distribution normale des données à l'aide d'un Shapiro-Wilk test.

Pour l'analyse de la catégorie socio-professionnelle au CRCM pédiatrie, seule celle d'un des deux parents a été prise en compte par patient.

III. RESULTATS

Du 10 janvier au 06 juin 2022, 171 patients ont été inclus dans l'étude MUCAUTOMED, 98 adultes (57,3%) et 73 enfants (42,7%).

Le décompte des inclusions par mois et par CRCM est détaillé dans le tableau 12.

Tableau 12 : tableau d'avancée des inclusions en fonction du mois et du CRCM

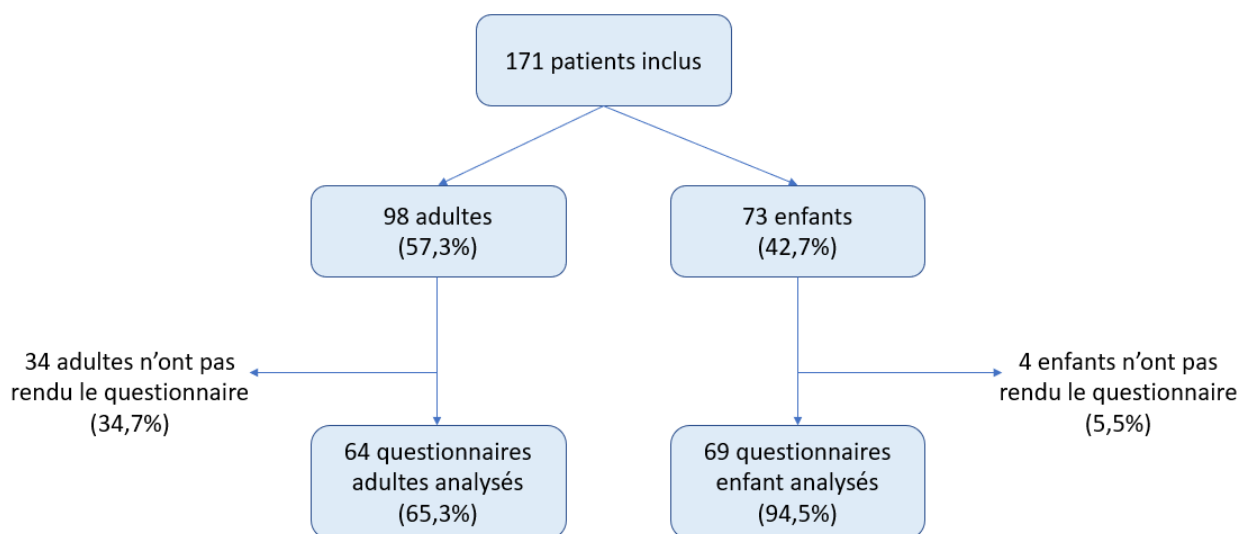
Nombre d'inclusions	CRCM pédiatrie	CRCM adulte	Total
Janvier 2022	23	27	50
Février 2022	21	31	52
Mars 2022	16	23	39
Avril 2022	6	13	19
Mai 2022	4	6	10
Total	71	100	171

Parmi les inclusions réalisées, deux patients pédiatriques ont été inclus au CRCM adulte. Il s'agissait d'adolescents proches de la majorité qui ont consulté au centre adulte pour relayer leur suivi au CRCM adulte. Bien qu'inclus au CRCM adulte, ces patients ont été pris en compte dans la population pédiatrique pour l'analyse des données. Le taux d'inclusion est finalement d'environ 44% des patients suivis au CRCM adulte et 63% au CRCM pédiatrique.

A la date d'analyse des données, certains patients n'avaient pas retourné leur questionnaire au CRCM. Finalement, les réponses analysées issues des questionnaires ont concerné environ 30% des adultes et 60% des enfants suivis au CRCM.

L'état des inclusions et du nombre de questionnaires analysés à la date du 6 juin 2022, date de gel de la base pour analyse, est représenté sur la figure 5.

Figure 5 : inclusions et données disponibles issues des questionnaires pour l'analyse



1. Description des caractéristiques des patients

a. Données démographiques, cliniques, comorbidités

L'âge moyen à l'inclusion était de 24,7 ans \pm 14 [minimum 3 ; maximum 68] ans. La médiane était de 23 ans. Le genre était globalement équilibré (masculin n=89 soit 52%, féminin n=82 soit 48%).

Parmi les femmes, 4 étaient enceintes lors de leur inclusion dans l'étude, la plupart au premier trimestre de grossesse (3/4).

Les patients adultes avaient majoritairement un niveau d'étude supérieur au baccalauréat (67,9%, n=57).

Les tableaux 13 et 14 détaillent ces données pour les adultes inclus dans l'étude et pour ceux ayant répondu à l'enquête.

Le tableau 15 détaille ces données pour les patients pédiatriques inclus dans l'étude, effectif proche de celui des patients ayant répondu à l'enquête.

Tableau 13 : Principales caractéristiques démographiques des patients adultes

Caractéristiques des adultes	Adultes <u>inclus</u>						Adultes <u>ayant répondu au questionnaire</u>					
	Effectif (total n=98)	%	Moyenne	Médiane	Ecart- type	min – max	Effectif (total n=64)	%	Moyenne	Médiane	Ecart- type	min – max
Démographiques												
Age (années)	98		34,3	33,2	11,9	18-68	64		33,6	31,5	10,4	19-62
Genre												
Femme	54	55,1					37	57,8				
Homme	44	44,9					27	42,2				
Taille (m)*	97		1,66	1,65	0,09	1,48-1,86	64		1,66	1,66	0,09	1,48-1,85
Poids (kg)*	97		60,2	58,0	11,9	41-125	64		59,7	59	10,2	41-88
IMC (kg/m²)*	97		21,8	21,4	3,1	13,8-40,8	64		21,6	21,5	2,5	16,5-27,2
Niveau d'étude*												
>bac	57	67,9					41	78,8				
Brevet-CAP-BEP	15	17,9					10	19,2				
Bac	8	9,5					1	2,0				
Aucun ou <CEP	4	4,8					0	0				
CEP	0	0					0	0				
Catégorie socio- professionnelle*												
Employés	19	29,7					19	29,7				
Sans activité prof.	16	25,0					16	25,0				
Cadres, professions intellectuelles sup.	9	14,1					9	14,1				
Professions intermédiaires	9	14,1					9	14,1				
Artisans,commerçants ,chefs d'entreprise	8	12,5					8	12,5				
Ouvriers	2	3,1					2	3,1				
Agriculteurs exploitants	1	1,6					1	1,6				

* données manquantes des adultes inclus : n=1 patient pour la taille, le poids, et l'IMC ; n=14 pour le niveau d'étude ; n=34 pour la catégorie socio-professionnelle
données manquantes des adultes ayant répondu au questionnaire : n=12 pour le niveau d'études

Tableau 14 : Principales données cliniques et comorbidités des patients adultes

Caractéristiques des adultes	Adultes inclus						Adultes ayant répondu au questionnaire					
	Effectif (total n=98)	%	Moyenne	Médiane	Ecart-type	min – max	Effectif (total n=64)	%	Moyenne	Médiane	Ecart-type	min – max
Données cliniques et comorbidités												
Transplantation d'organe												
Oui	5	5,1					4	6,2				
Non	93	94,9					60	93,8				
Diabète*												
Pas de diabète	57	70,4					34	68,0				
Insulino-requérant	17	21,0					11	22,0				
Non insulino-requérant	7	8,6					5	10,0				
VEMS (%)*	86		80,7	82	24,9	30-122	53		81,6	82	25,7	30-122
VEMS (mL)*	85		2683	2700	926	1000-4480	52		2722	2760	945	1100-4440
Port de chambre implantable*												
Oui	13	16,9					10	22,2				
Non	64	83,1					35	77,8				
Antécédent de COVID-19*												
Oui	12	19,4					12	19,4				
Non	50	80,6					50	80,6				
Colonisation*												
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	40,0					26	40,6				
SARM	6	5,2					4	6,3				

* données manquantes des adultes inclus : n=17 pour le diabète ; n=12 et 13 pour le VEMS en % et en ml ; n=21 pour le port de chambre implantable ; n=36 pour le COVID-19 ; n= 25 pour la colonisation
données manquantes des adultes ayant répondu au questionnaire : n=14 pour le diabète ; n=11 pour le VEMS (%) et n=12 pour me VEMS (ml) ; n=19 pour le port de PAC ; n=2 pour le covid ; n=23 pour la colonisation

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

Tableau 15 : Principales caractéristiques des patients pédiatriques inclus

Caractéristiques des enfants	Effectif (total n=73)	%	Moyenne	Médiane	Ecart- type	min - max
Démographiques						
Age (années)			11,7	11,7	4,5	3 – 18
Genre						
Garçons	45	61,6				
Filles	28	38,4				
Taille (m)			1,45	1,46	0,23	0,97 – 1,76
Poids (kg)			38,9	34,0	17,6	13,7 – 75
Z-score de l'IMC*	69		0,09	-0,09	1,09	-2,15 – 3,44
Niveau d'étude**						
>bac	45	57,7				
Brevet-CAP-BEP	16	20,5				
Bac	15	19,2				
Aucun ou <CEP	2	2,6				
CEP	0	0				
Catégorie socio-professionnelle**						
Employés	21	25				
Cadres, prof. intellect. sup.	19	22,6				
Professions intermédiaires	19	22,6				
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	12	14,3				
Sans activité prof.	9	10,7				
Ouvriers	2	2,4				
Agriculteurs exploitants	2	2,4				
Données cliniques et comorbidités						
Transplantation d'organe						
Oui	0	0				
Non	73	100				
Diabète						
Pas de diabète	61	83,6				
Insulino-requérant	11	15,1				
Non insulino-requérant	1	1,4				
VEMS (%)*	70		97,7	97	14,6	63 – 135
VEMS (mL)*	70		2330	2145	967	850 – 5470
Port de chambre implantable*						
Oui	0	0				
Non	71	100				
Antécédent de COVID-19*						
Oui	27	40,3				
Non	40	59,7				
Colonisation*						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	14,3				
SARM	0	0				

*données manquantes : n=4 pour le Z-score ; n=2 pour le niveau d'étude ; n=5 pour la catégorie socio-professionnelle ; n=1 pour le VEMS ; n=2 pour le port de chambre implantable ; n=6 pour le COVID-19 ; n= 4 pour la colonisation

Le niveau d'étude et la catégorie socio-professionnelle concernent le(s) titulaire(s) de l'autorité parentale

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

b. Prise en charge médicamenteuse des patients inclus

Les données concernant les médicaments spécifiques de la mucoviscidose et le nombre total de médicaments prescrits sur ordonnance aux patients sont présentées dans le tableau 16.

Tableau 16 : Médicaments modulateurs de CFTR et nombre total de médicaments prescrits chez les patients adultes et enfants au CHU de Toulouse

Médicaments	Total n=171	%
Adultes	n=98	
Médicaments spécifiques de la mucoviscidose*		
KAFTRIO® + KALYDECO®	44	45,4
Aucun	38	39,2
KAFTRIO® monothérapie	10	10,3
SYMKEVI® + KALYDECO®	2	2,1
SYMKEVI® monothérapie	2	2,1
KALYDECO® monothérapie	1	1
Nombre total de médicaments prescrits sur ordonnance*		
≤ 4 médicaments	13	22,0
≥ 5 médicaments	46	78,0
Enfants	n=73	
Médicaments spécifiques de la mucoviscidose		
Aucun	32	43,8
KAFTRIO® + KALYDECO®	20	27,4
ORKAMBI®	14	19,2
KAFTRIO® monothérapie	5	6,8
KALYDECO® monothérapie	2	2,7
Nombre total de médicaments prescrits sur ordonnance*		
≤ 4 médicaments	8	12,7
≥ 5 médicaments	55	87,3

* données manquantes : n=1 pour les médicaments spécifiques de la mucoviscidose chez l'adulte ; n=49 pour les autres médicaments prescrits (n=39 chez les adultes et n=10 chez les enfants)

Plus de 75% des patients avaient plus de cinq médicaments sur leurs ordonnances.

KAFTRIO® en association au KALYDECO® ou non était la stratégie thérapeutique médicamenteuse modulatrice de CFTR la plus prescrite chez les patients adultes (55,7%, n=54), ainsi qu'en pédiatrie (34,2%, n=25).

2. Description du recours à l'automédication

Le tableau 17 présente les données générales du recours à l'automédication chez les patients adultes et pédiatriques ayant répondu à l'enquête.

Chez les adultes, le recours à l'automédication était déclaré par 68,8% des patients (n=44). Cette proportion était moins élevée chez les enfants (56,5%, n=39).

Parmi les patients qui déclaraient s'automédiquer, 174 médicaments ont été cités au total. Chez les 44 adultes s'automédiquant, 104 médicaments ont été cités, soit une moyenne de 2,4 médicaments par personne $\pm 1,73$ [1 ; 8]. Chez les enfants, 70 médicaments au total ont été déclarés en automédication, soit 1,8 médicament par patient en moyenne $\pm 1,2$ [1 ; 6].

L'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose n'a pas modifié les pratiques d'automédication chez 83,9% (n=52) des adultes et 91,7% des enfants (n=55).

Sur les 5 patients transplantés inclus dans notre étude, un des patients n'avait pas rendu son questionnaire. La moitié (n=2) déclarait s'automédiquer, l'un avec des antalgiques, l'autre avec des antiémétiques.

Tableau 17 : Données déclaratives des patients sur leur recours à l'automédication

Automédication	Nombre de patients	%	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Total adultes et enfants					
Automédication*					
Oui	83	62,4			
Non	50	37,6			
Nombre de médicaments automédiqués			2,1	2	1,5
Modification des pratiques d'automédication suite à l'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose*					
Oui	15	12,3			
Non	107	87,7			
Adultes					
Automédication*					
Oui	44	68,8			
Non	20	31,2			
Nombre de médicaments automédiqués			2,4	2	1,7
Modification des pratiques d'automédication suite à l'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose*					
Oui	10	16,1			
Non	52	83,9			
Enfants					
Automédication*					
Oui	39	56,5			
Non	30	43,5			
Nombre de médicaments automédiqués			1,8	1	1,2
Modification des pratiques d'automédication suite à l'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose*					
Oui	5	8,3			
Non	55	91,7			

* données manquantes : n=38 pour l'automédication totale adulte et enfants (n=34 chez les adultes, n=4 pour chez les enfants) ; n=49 pour la modification de l'automédication suite à l'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose (n=36 chez les adultes, n=13 chez les enfants).

Les tableaux 18 et 19 présentent les différentes classes médicamenteuses consommées en automédication selon la classification Anatomique, thérapeutique et chimique (ATC), respectivement chez les adultes et chez les enfants.

Coté adultes, les médicaments les plus consommés en automédication étaient :

- les analgésiques (86,4%, n=38) : Paracétamol
- les médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (29,6%, n=13) : Phloroglucinol
- les vitamines (20,5% n=9) : vitamines C et D

Chez les enfants, les médicaments les plus consommés en automédication étaient :

- les analgésiques (64,1%, n=25) : Paracétamol
- les médicaments des désordres fonctionnels gastro-intestinaux (18,0%, n=7) : Phloroglucinol et Trimébutine
- les médicaments homéopathiques (18,0%, n=7) tels que : Arnica, Allium cepa, Drosera compose, Nux vomica, spécialité HOMEOVOX®...
- les médicaments du rhume et de la toux (10,3%, n=4) : spécialités ACTISOUFRE® (à base de sulfure de sodium et de levure *Saccharomyces cerevisiae*), BRONCHODERMINE® (à base d'eucalyptol, de gaïacol/créosote et d'huile essentielle de pin), VICKS VAPORUB® (constitué de camphre, lévomenthol, huile essentielle d'eucalyptus et de térébenthine, thymol).

L'anti-inflammatoire le plus cité était l'Ibuprofène.

Tableau 18 : Classes médicamenteuses consommées en automédication chez les adultes selon la classification ATC

Classes médicamenteuses automédiquées chez les adultes pratiquant l'automédication	Nombre de patients	% n=44
Classes anatomiques		
N Système nerveux	42	95,5
A Voies digestives et métabolisme	34	77,3
R Système respiratoire	11	25,0
M Muscle et squelette	4	9,1
D Médicaments dermatologiques [#]	4 (ou 3)	9,1 (ou 6,8)
B Sang et organes hématopoïétiques	1	2,3
J Anti-infectieux généraux à usage systémique [#]	1 (ou 0)	2,3 (ou 0)
Autres	5	11,4
Classes thérapeutiques		
N02 Analgésiques	38	86,4
A03 Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	13	29,6
A11 Vitamines	9	20,5
R06 Antihistaminiques à usage systémique	5	11,4
A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	4	9,1
N05 Psycholeptiques	4	9,1
A02 Médicaments des troubles de l'acidité	3	6,8
M01 anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux	3	6,8
R05 Médicaments du rhume et de la toux	3	6,8
A04 Antiémétiques et antinauséux	2	4,6
A12 Suppléments minéraux	2	4,6
R02 Préparations pour la gorge	2	4,6
A01 Préparations stomatologiques	1	2,3
B02 Antihémorragiques	1	2,3
D01 Antifongiques à usage dermatologique OU	1	2,3
J02 Antimycosiques à usage systémique #		
D06 Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique	1	2,3
D07 Corticoïdes, préparations dermatologiques	1	2,3
D10 Préparations anti-acnéiques	1	2,3
M02 topiques pour douleur articulaire et musculaire	1	2,3
R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	1	2,3
Autres		
Dispositifs médicaux pour usage ORL	3	6,8
Médicament homéopatique	2	4,6

voie d'administration de l'antifongique non précisée par le patient

Tableau 19 : Classes médicamenteuses consommées en automédication chez les enfants selon la classification ATC

Classes médicamenteuses automédiquées chez les enfants	Nombre de patients	% n=39
Classes anatomiques		
N Système nerveux	26	66,7
A Voies digestives et métabolisme	18	46,2
R Système respiratoire	8	20,5
M Muscle et squelette	2	5,1
D Médicaments dermatologiques	2	5,1
J Anti-infectieux généraux à usage systémique	1	2,6
Autres	10	25,6
Classes thérapeutiques		
N02 Analgésiques	25	64,1
A03 Médicaments des troubles fonctionnels gastro-intestinaux	7	18,0
R05 Médicaments du rhume et de la toux	4	10,3
A11 Vitamines	3	7,7
A07 Antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux	3	7,7
R02 Préparations pour la gorge	3	7,7
A06 Médicaments de la constipation	2	5,1
A12 Suppléments minéraux	2	5,1
D07 Corticoïdes, préparations dermatologiques	2	5,1
M01 anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux	2	5,1
A02 Médicaments des troubles de l'acidité	1	2,6
J01 Antibactériens à usage systémique	1	2,6
N05 Psycholeptiques	1	2,6
R03 Médicaments pour les syndromes obstructifs des voies aériennes	1	2,6
Autres		
Dispositifs médicaux pour usage ORL	3	7,7
Médicament homéopathique	7	18,0

3. Description du recours aux médecines complémentaires

Le tableau 20 présente les chiffres généraux du recours aux médecines complémentaires, régulièrement ou occasionnellement, chez les patients adultes et pédiatriques de notre étude.

Tableau 20 : Données déclaratives des patients sur leur recours aux médecines complémentaires

Recours aux médecines complémentaires* (pratiques + produits)	Nombre de patients	%
Total adultes et enfants	132	
Oui	82	62,1
Non	50	37,9
Adultes	64	
Oui	47	73,4
Non	17	26,6
Enfants	68	
Oui	35	51,5
Non	33	48,5
Recours aux <u>produits</u> de médecines complémentaires*	Nombre de patients	%
Total adultes et enfants*	132	
Oui	68	51,5
Non	64	48,5
Adultes*	64	
Oui	36	56,3
Non	28	43,8
Enfants*	68	
Oui	32	47,1
Non	36	52,9
Recours aux <u>pratiques</u> de médecines complémentaires*	Nombre de patients	%
Total adultes et enfants	131	
Thérapies manuelles et physiques / manipulations corporelles (ostéopathie, chiropraxie...)		
Oui	42	32,1
Non	89	67,9
Thérapies issues de la médecine chinoise (acupuncture, qi gong, tai chi...)		
Oui	7	5,3
Non	124	94,7
Thérapies psycho-corporelles (hypnose, relaxation, sophrologie...)		
Oui	15	11,5
Non	116	88,5
Autres		
Oui	7	5,3
Non	124	94,7

* données manquantes : Pour les médecines complémentaires au total (pratiques + produits) : n=39 chez les adultes et enfants confondus (n=34 chez les adultes ; n=5 chez les enfants) ; Pour les pratiques complémentaires : n=40 ; Pour les produits complémentaires : n=39 pour les adultes et enfants confondus (n=34 chez les adultes ; n=5 chez les enfants)

L'étude MUCAUTOMED met en évidence une proportion de recours aux médecines complémentaires chez 73,4% des patients adultes (n=47) ainsi que chez 51,5% des enfants atteints de mucoviscidose (n=35).

L'utilisation de produits de médecines complémentaires était rapportée par environ 56% des patients adultes (n=36) et 47% des enfants (n=32).

Les données analysées dans la suite de cette thèse seront ciblées sur les patients ayant recours aux produits de médecines complémentaires uniquement, et non aux pratiques complémentaires. Ce ciblage permet de caractériser et préciser le recours à ces produits, afin de servir de source pour une future analyse d'interactions.

a. Description du recours aux produits de médecines complémentaires

Catégories de médecines complémentaires

Les adultes ont eu recours en majorité aux tisanes (58,3%, n=21), aux huiles essentielles (52,8%, n=19) ainsi qu'aux probiotiques (47,2%, n=17).

Les enfants ont eu recours principalement à l'homéopathie (59,4%, n=19), aux probiotiques (53,1%, n=17) et aux huiles essentielles (37,5%, n=12).

Les catégories de produits de médecines complémentaires déclarées par les patients sont détaillées dans le tableau 21.

Tableau 21 : Catégories de produits de médecines complémentaires utilisées

Catégories de médecines complémentaires	Nombre de patients	%
Adultes		n=36
Tisanes	21	58,3
Huiles essentielles	19	52,8
Probiotiques	17	47,2
Vitamines, oligoéléments	14	38,9
Compléments alimentaires	13	36,1
Homéopathie	10	27,8
Plantes	8	22,2
Epices, aromates	8	22,2
CBD (Cannabidiol légalement disponible)	5	13,9
Fleurs de Bach	3	8,3
Algues	1	2,8
Champignons	1	2,8
Autre	5	13,9
Enfants		n=32
Homéopathie	19	59,4
Probiotiques	17	53,1
Huiles essentielles	12	37,5
Vitamines, oligoéléments	11	34,4
Tisanes	10	31,3
Compléments alimentaires	9	28,1
Plantes	6	18,8
Epices, aromates	6	18,8
Fleurs de Bach	3	9,4
Algues	1	3,1
CBD (Cannabidiol légalement disponible)	0	0
Champignons	0	0
Autre	3	9,4

Effets recherchés et effets ressentis

Les motivations des patients, tous âges confondus, de recours à ces produits de médecines complémentaires sont détaillées dans le tableau 22.

Tableau 22 : les différents effets recherchés par les patients utilisant les produits de médecines complémentaires

Effets recherchés	Nombre d'effets recherchés	% (n= 263)
Bien-être	50	19,0
Digestif	44	16,7
Respiratoire	38	14,4
Autre	34	12,9
Anti-infectieux	31	11,8
Sommeil	23	8,7
Antalgique	20	7,6
Anti-inflammatoire	13	4,9
Esthétique	6	2,3
Prise de poids	4	1,5

Les patients ont coché au total 263 effets recherchés.

Les patients recherchaient principalement des effets à visée de bien-être (19,0%, n=50), à visée digestive (16,7%, n=44) et respiratoire (14,4%, n=38). Les autres effets recherchés cités par les patients (catégorie « autres ») étaient par exemple : réduire la fatigue, les courbatures, les hématomes et les coups, les angoisses, le tressautement des paupières, les maladies de peau tel que l'eczéma, les « boutons de fièvre », équilibrer la flore vaginale, effet antioxydant...

Dans la majorité des cas, les patients déclaraient ressentir des effets bénéfiques à la prise des produits (85,9%, nombre d'effets ressentis=140) et l'intensité moyenne des effets bénéfiques ressentis était de 7/10.

Dans 14,1% des cas d'utilisation de ces produits (nombre d'effets ressentis=23), les patients déclaraient ne ressentir aucun effet suite à leur utilisation.

Aucun patient n'a rapporté d'effet indésirable ressenti lié à la prise de ces produits.

Source de l'information amenant le patient à avoir recours aux produits de médecines complémentaires

Les patients déclaraient que leur recours aux produits de médecines complémentaires se faisait majoritairement sur conseil venant du bouche-à-oreille par des proches (19,7%, n=50), sur conseil du pharmacien d'officine (17,7%, n=45) et du médecin généraliste (10,2%, n=26). Le détail est représenté dans le tableau 23.

Tableau 23 : Source de l'information amenant le patient à avoir recours aux produits de médecines complémentaires

Source de l'information	Nombre de sources	% (n=254)
Bouche à oreille	50	19,7
Pharmacien d'officine	45	17,7
Médecin généraliste	26	10,2
Médecin spécialiste	22	8,7
Autre	21	8,3
Naturopathe	16	6,3
Livres	16	6,3
Sites internet	15	5,9
Infirmier coordinateur de l'hôpital	7	2,8
Journaux	7	2,8
Diététicien	6	2,4
Réseaux sociaux	6	2,4
Kinésithérapeute	5	2,0
Ostéopathe	5	2,0
Pharmacien hospitalier	2	0,8
Association de patients	2	0,8
Télévision	2	0,8
Infirmier libéral	1	0,4

Les patients ont coché au total 254 sources d'information.

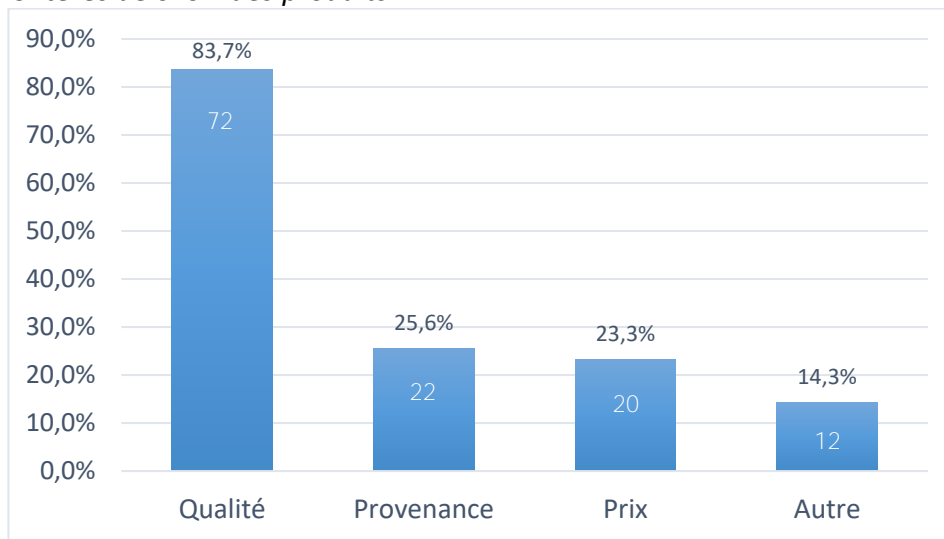
Les autres sources d'information déclarées par les patients étaient : professionnel de santé diplômé en homéopathie, entourage familial, professionnel de l'acupuncture, sage-femme, collègues de travail, énergéticien, professeur de yoga...

La catégorie de produit conseillée différait selon la source. Les huiles essentielles étaient en majorité conseillées via le bouche à oreille. Les médecins généralistes prescrivaient principalement de l'homéopathie, et les pharmaciens d'officine conseillaient majoritairement des probiotiques.

Critères de choix des produits

La figure 6 présente les critères de choix des produits par les patients.

Figure 6 : Critères de choix des produits



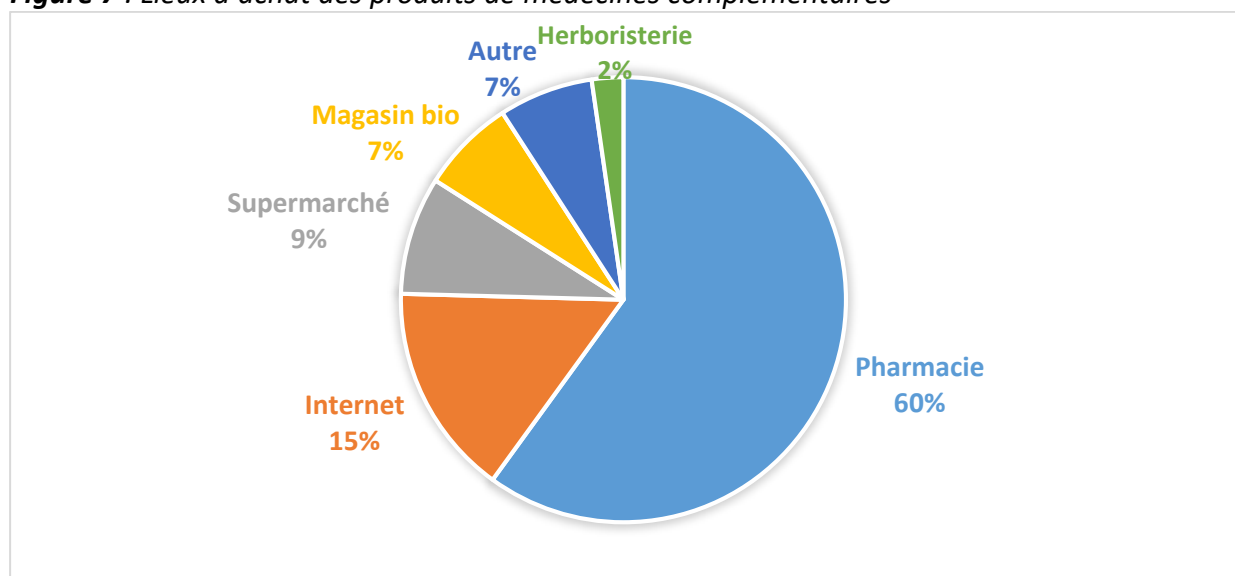
Le critère qualité était majoritaire (83,7%, n=72). Leurs critères étaient les suivants : produit biologique, de « composition la plus naturelle possible », un nombre d'ingrédients limité, un produit conseillé par un professionnel de santé ou l'entourage réputé pour être de bonne qualité.

Concernant la provenance, la plupart des patients ayant coché ce critère choisissaient des produits fabriqués en France.

Lieu d'achat

Les patients déclaraient acheter majoritairement leurs médecines complémentaires en pharmacie (60%, n=105), puis sur internet. Le détail des lieux d'achat des produits de médecines complémentaires est détaillé en figure 7.

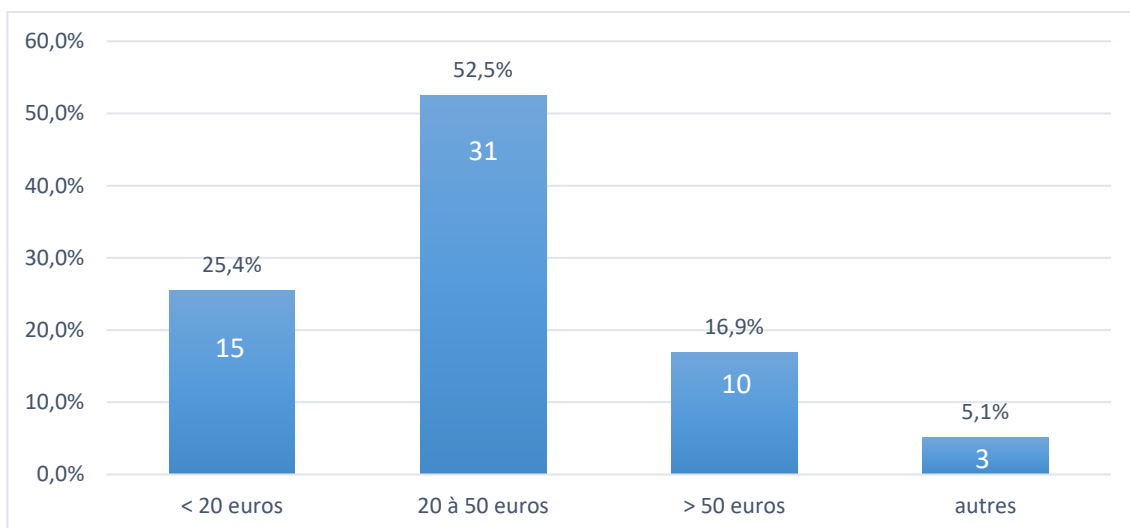
Figure 7 : Lieux d'achat des produits de médecines complémentaires



Budget

Le budget mensuel, non remboursé, que les patients ayant recours aux médecines complémentaires acceptent de dépenser est présenté en figure 8.

Figure 8 : Budget mensuel non remboursé que les patients acceptent de dépenser pour les médecines complémentaires



Données manquantes : n=9

Plus de la moitié des patients (52,5%) acceptait de dépenser mensuellement 20 à 50 euros pour les médecines complémentaires.

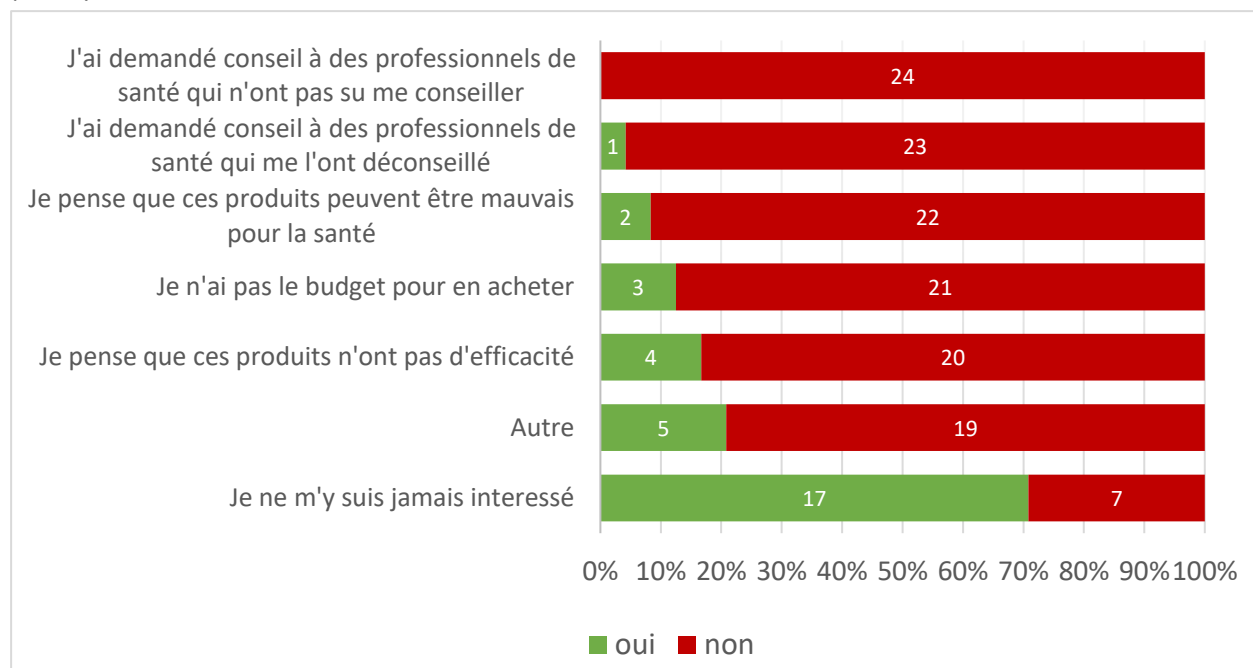
Dans la catégorie « autre » (5,1%, n=3), les patients ont déclaré accepter le prix nécessaire quel qu'il soit, selon les besoins.

b. Analyse des motifs de non recours aux produits de médecines complémentaires

Il en ressort que le motif majoritaire dans les deux populations (adulte et pédiatrique) est l'absence d'intérêt, retrouvé pour 70,8% des adultes (n=17) et 63,6% des enfants ou leurs représentants légaux (n=21).

Les résultats sont détaillés en figures 9 et 10.

Figure 9 : Motifs de non recours aux produits de médecines complémentaires chez les adultes (n=28)*

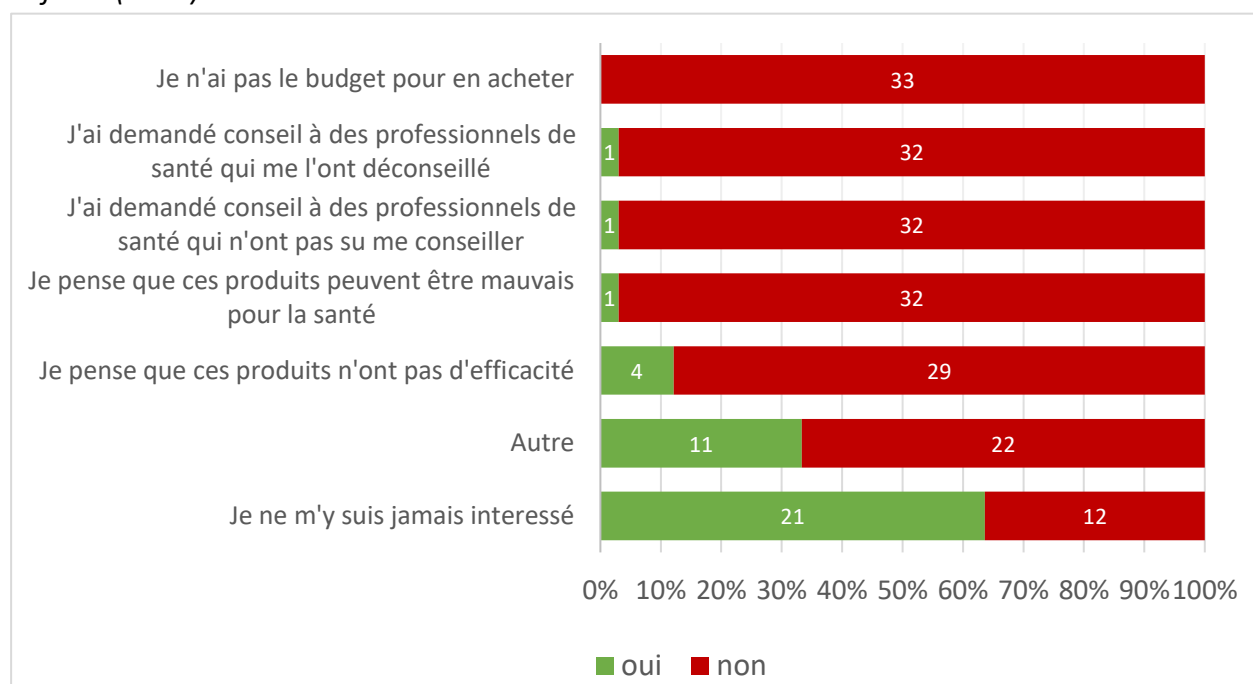


*Données manquantes : n=4

Sur les 5 adultes ayant coché le motif « autre » (20,8%) :

- 2 patients exprimaient ne pas en avoir besoin
- 2 patients exprimaient ne pas souhaiter consommer de produits supplémentaires, ayant déjà une quantité importante de médicaments prescrits
- 1 patient n'avait pas recours à ces produits complémentaires car il estimait que ces produits avaient uniquement un effet placebo, et préférait recourir plutôt à des pratiques de médecines complémentaires.

Figure 10 : Motifs de non recours aux produits de médecines complémentaires chez les enfants (n=36)*



*Données manquantes : n=3

Sur les 11 enfants pour lesquels le motif « autre » a été choisi (33,3%) :

- 4 patients exprimaient ne pas en avoir besoin
- 2 patients exprimaient leur manque de connaissances sur les produits et sur les risques d'interactions
- 2 patients avaient un avis ou entendu des avis peu convaincants sur les médecines complémentaires
- 1 patient « n’y pense tout simplement pas » : ce qui rejoignait le motif des patients ne s’y étant jamais intéressés.
- Les 2 données restantes étaient manquantes.

c. Connaissance des patients sur les interactions potentielles

Les données recueillies sur cette thématique sont présentées dans les tableaux 24 pour la population adulte et 25 pour la population pédiatrique.

Il en ressort que la plupart des patients n’avaient pas connaissance de potentielles interactions impliquant les médicaments de la mucoviscidose avec les produits de médecines complémentaires (environ 79% chez l’adulte, 86% chez les enfants).

Avant de débiter la prise de produits de médecines complémentaires, 37% des adultes (n=20) et environ 44% des titulaires de l’autorité parentale (n=24) avaient interrogé un professionnel de santé à ce sujet. Les professionnels de santé les plus interrogés étaient les pharmaciens d’officine, les médecins généralistes et spécialistes.

Tableau 24 : Connaissances d’interactions impliquant un médicament de la mucoviscidose et conseil demandé auprès de professionnels de santé à ce sujet, selon les adultes

Connaissances d’interactions selon les adultes	Nombre	%
Connaissance d’interactions*		
Non	45	78,9
Oui	12	21,1
Conseil auprès d’un professionnel de santé avant de débiter la prise des médecines complémentaires*		
Non	34	63,0
Oui	20	37,0
Professionnel de santé interrogé		
Médecin spécialiste	10	18,5
Pharmacien d’officine	8	14,8
Médecin généraliste	6	11,1
Infirmier coordinateur de l’hôpital	4	7,4
Kinésithérapeute	4	7,4
Ostéopathe	3	5,6
Diététicien	3	5,6
Pharmacien hospitalier	2	3,7
Naturopathe	2	3,7
Infirmier libéral	1	1,9

*données manquantes : n=41 pour la connaissance d’interactions ; n=44 pour le conseil auprès du professionnel de santé

Tableau 25 : Connaissances d'interactions impliquant un médicament de la mucoviscidose et le conseil demandé auprès de professionnels de santé à ce sujet, selon les titulaires de l'autorité parentale des patients mineurs

Connaissances d'interactions selon les titulaires de l'autorité parentale des patients mineurs	Nombre	%
Connaissance d'interactions*		
Non	50	86,2
Oui	8	13,8
Conseil auprès d'un professionnel de santé avant de débiter la prise des médecines complémentaires*		
Non	31	56,3
Oui	24	43,6
Professionnel de santé interrogé		
Médecin généraliste	13	23,6
Pharmacien d'officine	12	21,8
Médecin spécialiste	6	10,9
Naturopathe	4	7,3
Pharmacien hospitalier	1	1,8
Diététicien	1	1,8
Kinésithérapeute	1	1,8
Ostéopathe	1	1,8
Infirmier coordinateur de l'hôpital	1	1,8
Autre	1	1,8
Infirmier libéral	0	0

*données manquantes : n=15 pour la connaissance d'interactions ; n=18 pour le conseil auprès du professionnel de santé

d. Epidémie COVID-19 et impact sur la consommation de médecines complémentaires

L'épidémie de COVID-19 n'a que très peu impacté la consommation de médecines complémentaires des patients. En effet, seulement un patient adulte (1,9%) et 6 patients pédiatriques (9,8%) ont modifié leur recours aux médecines complémentaires durant cette épidémie. Ces données sont présentées dans le tableau 26. Parmi les 7 patients ayant modifié leurs pratiques pendant l'épidémie, 3 patients exprimaient avoir eu recours ou utilisé plus de médecines complémentaires qu'avant, et 1 enfant au contraire avait diminué sa consommation de vitamines et d'huiles essentielles suite au port du masque à l'école et aux épisodes de rhinites et toux moins fréquentes.

Tableau 26 : modification de la consommation de médecines complémentaires lors de l'épidémie de COVID-19

Modification de la consommation de médecines complémentaires pendant l'épidémie de COVID-19	Nombre de patients	%
Adultes*		
Oui	1	1,9
Non	53	98,1
Enfants*		
Oui	6	9,8
Non	55	90,2

*Données manquantes : n=44 chez les adultes, n=12 chez les enfants

4. Description des caractéristiques des patients selon le recours à l'automédication et aux médecines complémentaires

Le tableau 27 de contingence détaille les effectifs de patients (adultes et enfants confondus) utilisant l'automédication et/ou les médecines complémentaires (produits) ou aucune de ces deux pratiques.

Tableau 27 : Contingence des effectifs (et %) de patients ayant recours à l'automédication et/ou aux produits de médecine complémentaires*

		Automédication		p
		Oui	Non	
				< 0,01
Recours aux médecines complémentaires (produits)	Oui	50 (38,8%)	18 (14,0%)	
	Non	30 (23,3%)	31 (24,0%)	

*données manquantes : n=42

D'après le test du Chi 2 effectué, il existe une association statistiquement significative entre le recours à l'automédication et le recours aux produits de médecines complémentaires ($p < 0,01$).

La prévalence de l'automédication est statistiquement différente selon le recours aux médecines complémentaires (produits) et inversement.

L'analyse de certaines caractéristiques des patients en fonction de leur recours à l'automédication ou aux médecines complémentaires est présentée dans les tableaux 28, 29, 30 et 31 ci-dessous.

Tableau 28 : Description du recours à l'automédication et aux médecines complémentaires (produits) par centre adulte/pédiatrique

	Automédication			Médecines complémentaires (produits)		
	Oui n (%)	Non n (%)	p #	Oui n (%)	Non n (%)	p #
Adultes*	44 (53,0)	20 (40,0)	0,20	36 (52,9)	28 (43,8)	0,36
Enfants*	39 (47,0)	30 (60,0)		32 (47,1)	36 (56,2)	

*données manquantes : adultes : n=34 pour l'automédication et le recours aux médecines complémentaires (produits)

enfants : n=4 pour l'automédication ; n= 5 pour le recours aux médecines complémentaires (produits)

comparaison entre patients ayant recours à l'automédication/aux médecines complémentaires et ceux n'y ayant pas recours

Les prévalences de l'automédication et du recours aux médecines complémentaires (produits) n'étaient pas significativement différentes dans les deux CRCM.

Tableau 29 : Description des caractéristiques des patients selon le recours à l'automédication et selon le recours aux médecines complémentaires

	Automédication			Médecines complémentaires (produits)		
	Oui n (%)	Non n (%)	p #	Oui n (%)	Non n (%)	p #
Caractéristiques des adultes	n=44	n=20		n=36	n=28	
Genre			0,56			0.34
Femmes	27 (61,4)	10 (50,0)		23 (63,9)	14 (50,0)	
Hommes	17 (38,6)	10 (50,0)		13 (36,1)	14 (50,0)	
Colonisation à <i>P. aeruginosa</i>/SARM*			0,78			0.29
Oui	17 (68,0)	10 (58,8)		12 (54,5)	15 (75,0)	
Non	8 (32,0)	7 (41,2)		10 (45,5)	5 (25,0)	
Modulateur de CFTR			1			0.95
Oui	26 (59,1)	12 (60,0)		22 (61,1)	16 (57,1)	
Non	18 (40,9)	8 (40,0)		14 (38,9)	12 (42,9)	
Recours aux produits de médecine complémentaires			0,34			
Oui	27 (61,4)	9 (45,0)				
Non	17 (38,6)	11 (55,0)				
Catégorie socio-professionnelle			0,60			0.40
Employés	12 (27,3)	7 (35,0)		13 (36,1)	6 (21,4)	
Sans activité professionnelle	10 (22,7)	6 (30,0)		7 (19,4)	9 (32,1)	
Cadres, prof. intellect. sup.	7 (15,9)	2 (10,0)		5 (13,9)	4 (14,3)	
Professions intermédiaires	6 (13,6)	3 (15,0)		6 (16,7)	3 (10,7)	
Artisans,commerçants,chefs d'entrepr.	7 (15,9)	1 (5,0)		5 (13,9)	3 (10,7)	
Ouvriers	2 (4,5)	0		0	2 (7,1)	
Agriculteurs exploitants	0	1 (5,0)		0	1 (3,6)	
Caractéristiques des enfants	n=39	n=30		n=32	n=36	
Genre			1			0.25
Filles	16 (41,0)	12 (40,0)		16 (50,0)	12 (33,3)	
Garçons	23 (59,0)	18 (60,0)		16 (50,0)	24 (66,7)	
Colonisation à <i>P. aeruginosa</i>/SARM*			0,75			0.74
Oui	6 (16,7)	4 (13,3)		4 (12,9)	6 (17,6)	
Non	30 (83,3)	26 (86,7)		27 (87,1)	28 (82,4)	
Modulateur de CFTR			0,82			0.12
Oui	23 (59,0)	16 (53,3)		22 (68,8)	17 (47,2)	
Non	16 (41,0)	14 (46,7)		10 (31,3)	19 (52,8)	
Recours aux produits de médecine complémentaires			0,04			
Oui	23 (59,0)	9 (31,0)				
Non	16 (41,0)	20 (69,0)				
Catégorie socio-professionnelle du/des titulaire(s) de l'autorité parentale*			0,93			0.71
Employés	10 (26,3)	10 (33,3)		12 (37,5)	8 (22,9)	
Sans activité professionnelle	5 (13,2)	3 (10,0)		5 (15,6)	3 (8,6)	
Cadres, prof. intellect. sup.	9 (23,7)	8 (26,7)		7 (21,9)	10 (28,6)	
Professions intermédiaires	9 (23,7)	5 (16,7)		5 (15,6)	8 (22,9)	
Artisans,commerçants,chefs d'entrepr.	4 (10,5)	2 (6,7)		2 (6,3)	4 (11,4)	
Ouvriers	0	1 (3,3)		0	1 (2,9)	
Agriculteurs exploitants	1 (2,6)	1 (3,3)		1 (3,1)	1 (2,9)	

* données manquantes : Adultes s'automédiquant : n=19 pour la colonisation / Enfants s'automédiquant : n=3 pour la colonisation ; n=1 pour la catégorie socio-professionnelle du représentant légal / Adultes ne s'automédiquant pas : n=3 pour la colonisation / Enfants ne s'automédiquant pas : n=1 pour les médecines complémentaires / Adultes utilisant les médecines complémentaires : n=14 pour la colonisation / enfants utilisant les médecines complémentaires : n=1 pour la colonisation / Adultes n'utilisant pas les médecines complémentaires : n=8 pour la colonisation ; enfants n'utilisant pas les médecines complémentaires : n=2 pour la colonisation ; n=1 pour la catégorie socio-professionnelle du parent

comparaison entre patients ayant recours à l'automédication/aux médecines complémentaires et ceux n'y ayant pas recours

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline

Près de 70% des enfants qui avaient recours aux médecines complémentaires étaient traités par des médicaments modulateurs de CFTR, contre environ 50% parmi les enfants n'y ayant pas recours. Cependant cette différence n'était pas statistiquement significative.

Tableau 30 : Description des VEMS (en ml) des adultes selon le recours à l'automédication et aux médecines complémentaires

ADULTES	Automédication							Médecines complémentaires (produits)							
	Oui n=44			Non n=20				p #	Oui n=36			Non n=28			
	m	md	écart-type	m	md	écart-type	m		md	écart-type	m	md	écart-type	p #	
VEMS (ml)*	2270	2800	900	2638	2400	989	0,64	2936	2915	899	2508	2370	923	0,1	

m = moyenne ; md = médiane ; VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

* données manquantes : n=11 chez les adultes qui s'automédiquent ; n=1 chez les adultes qui ne s'automédiquent pas ; n=10 chez les adultes utilisant les médecines complémentaires ; n=2 chez les adultes n'utilisant pas les médecines complémentaires

comparaison entre patients ayant recours à l'automédication/aux médecines complémentaires et ceux n'y ayant pas recours

Tableau 31 : Description des VEMS (en %) des adultes selon le recours à l'automédication et aux médecines complémentaires

ADULTES	Automédication			Médecines complémentaires (produits)		
	Oui n (%)	Non n (%)	p #	Oui n (%)	Non n (%)	p #
VEMS (%)*			0,20			0,31
≥ 80%	22 (64,7)	8 (42,1)		17 (63,0)	13 (50,0)	
[50-80%[7 (20,6)	8 (42,1)		8 (29,6)	7 (26,9)	
[30-50%[5 (14,7)	3 (15,8)		2 (7,4)	6 (23,1)	

* données manquantes : n=10 chez les adultes qui s'automédiquent ; n=1 chez les adultes qui ne s'automédiquent pas ; n=9 chez les adultes utilisant les médecines complémentaires ; n=2 chez les adultes n'utilisant pas les médecines complémentaires

comparaison entre patients ayant recours à l'automédication/aux médecines complémentaires et ceux n'y ayant pas recours

VEMS = volume expiratoire maximal par seconde

Les valeurs des VEMS des adultes n'étaient pas statistiquement différentes entre les patients ayant recours à l'automédication ou aux médecines complémentaires en comparaison à ceux n'y ayant pas recours.

Excepté l'association mise en évidence entre les variables « automédication » et « médecines complémentaires (produits) », aucune des autres caractéristiques étudiées n'a été significativement plus retrouvée parmi les patients ayant recours à l'automédication ou aux produits de médecine complémentaire.

5. Expression libre des patients

La fin du questionnaire était dédiée à l'expression libre des patients sur le sujet de l'automédication et des médecines complémentaires.

La moitié des patients se sont exprimés (49,6%, n=65) en relatant leur point de vue, leurs retours d'expériences, leurs attentes. Les commentaires étaient très hétérogènes, et donc difficiles à catégoriser pour l'analyse des données.

Les patients qui se sont exprimés n'étaient pas uniquement ceux concernés par ces pratiques.

IV. DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de décrire et mesurer les consommations d'automédication et de médecines complémentaires des patients atteints de mucoviscidose, suivis au CHU de Toulouse. Cet état des lieux a été réalisé afin d'orienter nos futurs outils pour l'analyse de potentielles interactions impliquant les modulateurs de CFTR.

1. Une population étudiée comparable aux cohortes de patients locale et nationale

Dans notre étude, les patients étaient âgés en moyenne de 24,7 ans (médiane 23 ans) et le genre était équilibré, ce qui est similaire aux données du registre national français 2021 de la mucoviscidose (âge moyen et médian respectivement de 24,8 et 22,8 ans) (3).

En pédiatrie, notre cohorte de patients incluait presque deux tiers de garçons alors qu'au niveau national le genre était plutôt équilibré en 2021. Cependant, au CRCM pédiatrique de Toulouse, six patients sur dix suivis sont des garçons, ce qui permet de conclure que le genre des enfants inclus dans notre étude est tout à fait représentatif de la population locale à l'échelle du CHU.

En termes de comorbidités, les valeurs moyennes de VEMS des patients dans notre étude étaient également proches de la population du registre national français (80,7% contre 82,3% dans le registre). Il en est de même pour le diabète, retrouvé chez environ un quart des patients dans notre étude et dans le registre national (42).

Concernant la colonisation bactérienne, trois patients sur dix étaient colonisés à *Pseudomonas aeruginosa* et 3% à *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM), valeurs proches de celles retrouvées dans le registre français (valeurs 34% et 4,7% respectivement en 2021).

Le port de chambre implantable s'élevait à près d'un patient sur dix, adultes et enfants confondus dans notre étude, taux comparable à celui retrouvé au niveau national en 2021 (42).

Les patients transplantés étaient peu représentés dans notre étude. Ces patients-là n'étaient par ailleurs pas traités par des médicaments modulateurs de CFTR, puisque tous transplantés pulmonaires. Cela pourrait suggérer qu'il n'y aura pas d'intérêt à étudier les interactions médicamenteuses impliquant les modulateurs de CFTR chez ces patients transplantés pour la suite de notre étude. Toutefois, certains patients mucoviscidosiques sont transplantés d'autres organes (rein, foie principalement) et peuvent alors se retrouver en situation de co-prescription de médicaments immunosuppresseurs et modulateurs de CFTR. Bien que peu fréquentes, ces situations sont sources d'interactions médicamenteuses dont il faudra tenir compte.

Les catégories socio-professionnelles « employés » et « sans activité professionnelle » étaient majoritaires dans la population adulte étudiée, ce qui était le cas au niveau national en 2021 (42).

Malgré un tiers des questionnaires manquants chez les adultes, les caractéristiques des 64 adultes ayant rendu le questionnaire étaient similaires à celles des 98 adultes inclus au total.

Les patients inclus dans l'étude MUCAUTOMED, totalisant environ la moitié des patients suivis au CHU de Toulouse, semblent être globalement représentatifs de la population du CHU et de la population nationale de patients.

2. Une tendance à la hausse des instaurations de médicaments modulateurs de CFTR chez des patients polymédiqués

La stratégie thérapeutique modulatrice de CFTR la plus prescrite chez les patients de notre étude était l'association KAFTRIO® +/- KALYDECO® (près d'un patient inclus sur deux). Près de six patients sur dix, tous âges confondus, étaient traités par modulateur de CFTR. En comparaison, en 2021, selon les données du registre national, 30% des patients bénéficiaient de KAFTRIO® + KALYDECO®, et 44% étaient traités cette année-là par un des quatre modulateurs de CFTR sur le marché (42). Toutefois, même si ces données ont été recueillies sur des périodes relativement proches dans le temps (2021 pour le registre et 2022 pour notre étude), elles sont difficilement comparables puisque les modalités de remboursement des spécialités de modulateurs ont été élargies fin 2021 puis courant 2022. Cela semble tendre à une augmentation des prescriptions entre les deux années, bien que le périmètre des populations étudiées ne soit pas similaire.

La polymédication est définie comme la prescription de 5 médicaments ou plus. Plus de 80% des patients adultes et pédiatriques ont déclaré être dans cette situation. Le risque d'interactions médicamenteuses est donc majoré.

La polymédication est le principal facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse. Cependant, dans la plupart des cas, elle est justifiée et inévitable dans la population mucoviscidique.

L'enquête réalisée par les docteurs Freynet et Vivant auprès de patients de plusieurs CRCM montrait une moyenne de 7,4 médicaments par jour par patient (79), donc au-delà du seuil de polymédication, tout comme dans notre étude.

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population de patients atteints de mucoviscidose, la polymédication pourrait augmenter dans cette population et ainsi concourir au risque d'interactions médicamenteuses, particulièrement présent avec les modulateurs de CFTR.

3. Pratique d'automédication et risques potentiels

a. Une automédication fréquente, mais moins que dans la population générale

Plus de deux tiers des patients adultes et plus de la moitié des enfants inclus dans notre étude pratiquaient l'automédication.

La fréquence de l'automédication n'était pas significativement différente selon le centre adulte ou pédiatrique, malgré une proportion plus élevée chez les adultes (68,8%) que chez les enfants (56,5%). Finalement cette comparaison entre centre évaluait une décision prise

par un patient adulte par rapport à une décision prise la plupart du temps par le(s) parent(s) de l'enfant, adulte(s) aussi. Par ailleurs, les enfants et adolescents ayant répondu en présence d'un titulaire de l'autorité parentale pourraient avoir volontairement sous-estimé leur recours à l'automédication ou à certaines spécialités pharmaceutiques pour ne pas le dévoiler. Les données étudiées étant déclaratives, un biais potentiel est à prendre en compte, allant dans le sens d'une sous-estimation de cette pratique, qui pourrait aussi expliquer les taux retrouvés inférieurs à la population générale française.

En effet en France, l'automédication est une pratique largement répandue dans la population générale comme le confirment différentes enquêtes. Selon un rapport de l'ordre des médecins, déjà en 2001, trois-quarts des français achetaient des médicaments sans ordonnance (71). Une enquête du laboratoire Pierre Fabre en collaboration avec l'institut de sondage IPSOS réalisée en 2016 montrait que 80% des adultes français avaient eu recours à l'automédication au cours des 12 derniers mois, pour la prise en charge de problèmes de santé bénins et courants (maux de tête, maux de gorge, rhume, rhinite...) (80).

Ces proportions sont légèrement inférieures dans notre cohorte de patients atteints de mucoviscidose, néanmoins elles demeurent tout de même importantes. La polymédication des patients mucoviscidosiques pourrait expliquer la réticence des patients à s'automédiquer. En effet, certains patients déclaraient ressentir d'avoir déjà suffisamment de médicaments prescrits pour avoir en plus recours à l'automédication.

b. Spécialités automédiquées

Les principaux médicaments consommés en automédication dans notre cohorte de patients concordent avec les symptômes pouvant être retrouvés dans la vie de tous les jours et plus particulièrement dans la mucoviscidose : antalgiques, antispasmodiques, vitamines et suppléments minéraux, médicaments du rhume et de la toux, préparations pour la gorge...

Dans notre étude, ce sont les médicaments analgésiques qui étaient les plus consommés en automédication (86% des patients adultes, 64% des patients pédiatriques). En effet, cela semble cohérent avec les données nationales, les antalgiques étant les médicaments les plus consommés en France (81). Il convient toutefois d'être vigilant quant aux prises de Paracétamol, qui peuvent être toxiques en cas de surdosage. Cela sera d'autant plus important puisque certains patients peuvent avoir une fonction hépatique altérée consécutivement à la mucoviscidose, requérant une réduction des posologies proposées.

Selon l'article de Montastruc et al. les médicaments les plus fréquemment retrouvés au domicile des français étaient les antiseptiques, le Paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antidiarrhéiques (82). Dans notre étude, l'automédication de médicaments antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux était déclarée par environ un patient sur dix. La prise d'anti-inflammatoires en automédication était déclarée par 7% des adultes et 5% des enfants, principalement de l'Ibuprofène, pouvant être impliqué dans une interaction médicamenteuse avec l'Ivacaftor.

Les médicaments automédiqués étaient principalement disponibles sans prescription, et administrés par voie orale. Ceux listés, nécessitant une prescription médicale (notamment les antibiotiques), n'étaient quasiment pas déclarés en automédication par notre population.

Un patient adulte a déclaré s'automédiquer avec une spécialité antifongique, mais l'information concernant la voie d'administration et le nom du médicament (ou de la substance active) n'était pas précisée. S'il s'agissait d'antifongique à usage systémique, son association avec un médicament modulateur de CFTR pourrait être pourvoyeuse d'interactions médicamenteuses.

c. Automédication et médicaments modulateurs de CFTR

Les hypothèses qu'un traitement efficace sur les symptômes diminuerait le recours à l'automédication ou que les interactions entre principes actifs pourraient être à l'origine d'un changement de pratiques envers l'automédication ont été explorées.

La grande majorité des patients n'avait pas modifié ses pratiques d'automédication suite à l'instauration d'un nouveau traitement de la mucoviscidose (84% des adultes, 92% des enfants). Concernant l'instauration de médicament modulateur de CFTR, seulement 6 patients avaient modifié leur pratique d'automédication à la suite de cette instauration.

4. Usage des médecines complémentaires

a. Un recours aux médecines complémentaires fréquent également

Une proportion conséquente de patients atteints de mucoviscidose ayant recours aux médecines complémentaires est retrouvée dans notre étude. En effet, plus de la moitié des enfants et près des trois-quarts des adultes étaient concernés, pratiques et produits confondus. Les produits de médecines complémentaires étaient utilisés par environ un patient sur deux, sans différence significative entre les adultes (56%) et les enfants (47%).

Les médecines alternatives et complémentaires (MAC) utilisées de manière croissante ces dernières décennies, sont désormais utilisées par une part non négligeable de patients (73,83). C'est le cas en population générale mais aussi chez les patients atteints de pathologies chroniques, y compris dans la population pédiatrique.

Au Canada, une enquête réalisée sur l'utilisation de MAC chez des enfants atteints de maladies respiratoires chroniques montre les proportions suivantes : 68% d'enfants y auraient eu recours au cours de leur vie à Edmonton et 45% à Ottawa. La majeure partie des enfants concernés (67%) utilisaient ces médecines complémentaires simultanément à des médicaments conventionnels prescrits sur ordonnance (84), ce qui est similaire avec nos résultats en population pédiatrique.

A notre connaissance, il existe très peu de données dans la littérature sur le recours aux MAC dans la mucoviscidose. Deux études nord-américaines ont mis en évidence une proportion

importante d'enfants ayant recours aux MAC dans la prise en charge de la mucoviscidose. Aux Etats-Unis, cette proportion atteignait 65% dans l'étude de Tanase et al. dont majoritairement des produits (85). L'autre étude, de Gangioppo et al. réalisée au Canada chez 53 enfants atteints de mucoviscidose révélait que 79% d'entre eux avaient déjà utilisé au moins une MAC dans leur vie, et 62% en avaient utilisé durant les 6 derniers mois.

En France, une enquête réalisée sur un échantillon représentatif des français adultes en 2007 montrait que 39% des personnes avaient eu recours aux médecines complémentaires au cours des douze derniers mois (IFOP) (86). Ce taux peut varier selon les pathologies, par exemple il atteignait 60% chez les patients atteints de cancer dans l'étude MAC-AERIO (87). Chez les patients atteints de mucoviscidose, une seule étude en France a été retrouvée sur ce sujet. Réalisée en 2020 à Grenoble, elle montrait que 87% des patients atteints de mucoviscidose ayant répondu au questionnaire, avaient recours à des pharmacopées complémentaires (79). Ce résultat est supérieur à notre étude, dans laquelle le recours aux pharmacopées complémentaires atteignait près d'un patient sur deux, adultes et enfants confondus. Plusieurs explications pourraient expliquer cet écart. Un biais de motivation pourrait être présent dans l'enquête grenobloise. En effet, l'étude était proposée aux patients sous forme de questionnaires anonymes accessibles dans les CRCM et sur internet. Ainsi, les patients ayant recours aux médecines complémentaires pouvaient manifester une plus grande motivation à répondre au questionnaire par rapport aux patients ne s'y intéressant pas. Aussi, le nombre de réponses (n=51) obtenu était faible pour que les résultats soient suffisamment significatifs.

b. Produits de médecines complémentaires consommés et effets recherchés

L'homéopathie était la médecine complémentaire la plus utilisée chez les enfants (59%). Elle était classée par les patients à la fois en automédication et en médecines complémentaires. Les médicaments homéopathiques ayant le statut de médicament, ils pourraient en effet rentrer dans les définitions de l'automédication, et peuvent de plus faire l'objet de prescription de la part de médecins homéopathes. Le recours aux médicaments homéopathiques a donc été comptabilisé dans « automédication » lorsque le patient le notait à l'emplacement des médicaments automédiqués, et comptabilisé également dans « médecines complémentaires » lorsque le patient cochait la case homéopathie dans la partie du questionnaire sur les médecines complémentaires.

Les huiles essentielles (aromathérapie) faisaient partie des trois médecines complémentaires les plus utilisées, à la fois chez les adultes et chez les enfants. En ce qui concerne la phytothérapie, son utilisation était rapportée chez environ deux patients inclus sur dix. Néanmoins, si on considère l'utilisation des tisanes (infusion de partie(s) végétale(s)), comme s'apparentant à de la phytothérapie, le recours aux plantes était largement utilisé dans notre cohorte de patients (plus des trois-quarts des adultes et la moitié des enfants).

Dans l'étude grenobloise citée plus haut, les compléments alimentaires étaient les pharmacopées complémentaires les plus consommées, puisque 48% (n=23) des 48 patients mucoviscidosiques ayant répondu à la question déclaraient en consommer quotidiennement, ce qu'on ne retrouve pas dans notre étude (79). En revanche, les chiffres sur l'utilisation des

huiles essentielles s'accordent dans nos deux études. En effet, parmi les patients ayant recours aux médecines complémentaires, l'étude grenobloise mettait en évidence 41% de patients utilisateurs, et ce taux atteignait dans notre étude 52,8% chez les adultes (n=19) et 37,5% chez les enfants (n=12).

D'après les résultats de notre étude, les effets recherchés par l'utilisation des produits de médecines complémentaires concordent avec les principaux symptômes de la mucoviscidose : bien-être (19%), effet digestif (17%), effet respiratoire (14%).

Concernant l'effet respiratoire, il n'était pas retrouvé de différence significative des niveaux de VEMS des adultes selon le recours ou non à ces produits, bien qu'un écart de plus de 400 ml ait été toutefois observé entre les deux groupes.

Les effets ressentis par les patients étaient pour la plupart, bénéfiques. Cette évaluation subjective, n'avait évidemment pas pour but d'évaluer l'efficacité ni la sécurité de ces produits en vie réelle, mais plutôt d'avoir un ordre d'idée sur le ressenti des patients consommateurs. L'intensité des effets bénéfiques ressentis, évaluée sur une échelle de 0 à 10, a été estimée par les patients à 7/10 en moyenne, montrant un réel intérêt des patients envers ces produits.

L'entourage du patient occupe un rôle primordial dans son recours aux médecines complémentaires. En effet, la source principale d'information amenant le patient à y avoir recours était le bouche à oreille.

Nous avons vu que les probiotiques, les huiles essentielles et l'homéopathie faisaient partie des médecines complémentaires les plus consommées, mais aussi les plus conseillées. La catégorie de produit était différente selon la source du conseil : beaucoup d'huiles essentielles conseillées par le bouche à oreille, l'homéopathie conseillée principalement par les médecins généralistes, et les probiotiques majoritairement conseillés par les pharmaciens d'officine. Ce résultat illustre les orientations dans les conseils aux patients et l'influence des conseils de leur entourage.

Les patients inclus dans notre étude semblaient être attachés à leur pharmacie d'officine, à la fois pour les conseils pharmaceutiques mais aussi pour la qualité des produits vendus. Cela est représenté par les résultats des questions concernant le lieu d'achat, les critères de choix des produits, et le type de professionnel de santé interrogé au sujet d'interactions potentielles. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude grenobloise, dans laquelle le conseil d'utilisation des huiles essentielles venait en majorité de l'environnement social du patient (37%), puis du pharmacien dans 19% des cas.

Le pharmacien d'officine, professionnel de santé de proximité, occupe un rôle primordial dans le conseil aux patients et dans la garantie de la qualité des produits. Les médicaments modulateurs de CFTR étant disponibles en ville depuis peu, et les pharmacies d'officine ayant peu (ou pas) de patients atteints de mucoviscidose dans leur patientèle, il peut être complexe de connaître et d'appréhender d'éventuelles interactions impliquant ces médicaments. L'état des lieux réalisé dans notre étude, qui nous servira de base à une analyse d'interactions potentielles par la suite, pourrait aussi permettre de sensibiliser et informer les pharmaciens d'officine sur cette thématique.

Notre étude met en évidence 15% de patients achetant leurs produits complémentaires sur internet. L'achat en ligne nécessite une extrême vigilance car de nombreux « faux » produits y sont vendus, pouvant être à l'origine d'inefficacité ou de toxicité.

c. Produits de médecines complémentaires et risques potentiels

Ces produits en vente libre peuvent contenir des composés pouvant potentiellement interagir avec les médicaments modulateurs de CFTR. Les produits de médecines complémentaires étant très hétérogènes, variés, nombreux sur le marché, et largement consommés, il est nécessaire de pouvoir appréhender d'éventuelles interactions avec les médicaments de la mucoviscidose. Les données à ce sujet sont peu abondantes dans la littérature scientifique. Certaines interactions peuvent être difficiles à prédire et à interpréter cliniquement, le dosage de concentrations plasmatiques en médicament pourrait donc s'avérer utile.

Notre étude met en évidence que la majorité des patients n'avait pas connaissance d'interactions impliquant un médicament de la mucoviscidose avec les médecines complémentaires, seulement un cinquième des adultes et un patient mineur sur sept déclaraient en connaître. Toutefois, environ quatre patients sur dix avaient interrogé un professionnel de santé au sujet d'éventuelles interactions, principalement leur pharmacien d'officine, médecin généraliste et médecin spécialiste.

Deux patients déclaraient avoir diminué leur consommation d'huiles essentielles depuis l'instauration du KAFTRIO®, et un autre patient déclarait avoir arrêté la prise de complément alimentaire à base de pépins de pamplemousse depuis l'instauration de KAFTRIO®/KALYDECO®.

Par ailleurs, notre étude a mis en évidence une association entre le comportement d'automédication et l'usage de produits de médecines complémentaires. Ces deux pratiques semblent avoir une influence l'une sur l'autre, par conséquent en pratique, lorsqu'un patient abordera le sujet de l'automédication il sera donc intéressant de l'interroger également sur son recours aux médecines complémentaires et vice versa.

Dans ce contexte, nous pourrions envisager de systématiser la question de l'automédication et de l'usage des médecines complémentaires à chaque instauration de médicament modulateur de CFTR.

Concernant l'utilisation des probiotiques, dans notre étude environ un patient sur deux y avait recours (adultes et enfants). Les patients les utilisaient principalement pour des troubles digestifs, notamment en lien avec une antibiothérapie. La récente étude d'Anderson et al. réalisée en Australie a mis en évidence une proportion de 70% d'adultes atteints de mucoviscidose non transplantés ayant déjà utilisé des probiotiques au cours de leur vie, principalement pour des motifs gastro-intestinaux et liés à la prise d'antibiotiques (88). Cette proportion paraît supérieure à celle de notre cohorte de patients, néanmoins chez les patients australiens, ces chiffres diminuent à 24% d'utilisation de probiotiques au moment de l'enquête, 15% d'utilisation lors des trois derniers mois, et 31% y avaient eu recours au-delà des trois derniers mois. Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique particulière avec les probiotiques, cependant le risque de fongémie doit être pris en compte lors de l'utilisation de levures chez les patients porteurs de cathéter. C'est la raison pour laquelle le médicament ULTRA LEVURE® est contre-indiqué chez les patients porteurs de chambre implantable ou cathéter veineux central. D'autres produits commercialisés sous le statut de complément alimentaire contiennent des micro-organismes, tels que les levures (89,90).

5. Impact de la pandémie de COVID-19 sur la population à l'étude

Selon les résultats de notre étude, bien qu'il puisse être sous-estimé, le taux de patients ayant été infecté par le virus COVID-19 semble inférieur dans notre cohorte de patients en comparaison à la population générale française (qui est d'environ une personne sur deux) (91). D'après nos résultats, l'épidémie de COVID-19 n'a que très peu impacté la consommation de médecines complémentaires des patients. Ces données peuvent s'expliquer par le fait que les patients atteints de mucoviscidose étaient déjà habitués à appliquer des mesures préventives contre les infections respiratoires, bien avant cette épidémie (92).

La revue systématique de la littérature effectuée par Ayosanmi et al. montrait des prévalences d'automédication en prévention et traitement du COVID-19 très variées (3,4% à 96%), la prévalence globale était estimée à environ 50%. Les médicaments/produits les plus souvent utilisés durant cette épidémie étaient les anti-infectieux, les vitamines, les produits à base de plantes, les antalgiques et antipyrétiques, les suppléments minéraux et les produits prenant en charge le rhume et la toux. Ces comportements ne semblaient pas différer de la période avant crise (93).

6. Forces et limites de l'étude

Notre étude présente certaines forces.

L'originalité de ce travail repose sur le fait qu'il existe peu de données dans la littérature sur l'automédication et l'utilisation des médecines complémentaires dans la mucoviscidose. Particulièrement en France, peu de travaux de ce type ont été menés.

A notre connaissance, il n'a pas encore été fait de travail tel que le nôtre, incluant un état des lieux suivi d'une recherche d'interactions potentielles.

Le travail multidisciplinaire sur l'élaboration du questionnaire a permis une collaboration entre différents professionnels de santé (pédiatres, pneumologues, pharmaciens...), paramédicaux (notamment les infirmières coordinatrices), psychologues, mais aussi des chefs de projet du CHU.

Grâce à cette complémentarité dans les disciplines, les spécificités de chaque centre ont pu être prises en compte dans l'élaboration des questionnaires et dans leur circuit de mise en œuvre.

La méthodologie mise en place dans l'étude MUCAUTOMED a permis un recueil de données représentatif de la population locale et nationale atteinte de mucoviscidose. La représentativité de notre population est liée au fait que l'étude ait été proposée à tout type de patient des centres de la mucoviscidose (enfants, adultes, femmes enceintes, transplantés...), et grâce à la durée d'inclusion de 5 mois environ ayant permis d'inclure une quantité suffisante de patients (consultation en moyenne une fois tous les trois mois au CRCM). Malgré les questionnaires non rendus par les patients, le nombre de données recueillies était assez élevé pour être représentatif.

Certaines données manquantes telles que la prescription de médicaments modulateurs de CFTR, l'atteinte diabétique ou non, et la colonisation ont été complétées avec la consultation des dossiers patients dans le logiciel informatisé ORBIS®.

L'inclusion dans l'étude était proposée à une large partie des patients lors de leur venue au CHU. De ce fait, ce ne sont pas uniquement des patients intéressés par le sujet ou ayant recours à l'automédication qui ont répondu aux questionnaires. Ceci a permis la limitation du biais de motivation et donc une meilleure représentativité des données recueillies.

De plus, les patients n'étaient pas informés de cette étude avant leur venue au CRCM. Ainsi, ils n'ont *a priori* pas pu modifier leurs pratiques d'automédication avant leur venue. Leurs réponses pourraient donc bien refléter la réalité.

Les données des patients adultes et pédiatriques ont été analysées séparément afin de ne pas biaiser l'interprétation des résultats. En effet, les spécificités de ces deux populations font que les variables ne sont pas toujours comparables.

Concernant la méthodologie, notre étude présente certaines limites.

Il s'agit d'une étude descriptive, pouvant comporter plusieurs types de biais.

Le premier biais est le biais d'information, pouvant conduire à sous-estimer ou au contraire surestimer certaines variables à l'étude. En effet, malgré des supports de recueil standardisés, les patients ayant renseigné le questionnaire ont pu interpréter ou remplir différemment les diverses questions, et donc ne pas refléter correctement la réalité. Les données du

questionnaire étaient déclaratives. De plus, plusieurs professionnels de santé sont intervenus dans le recueil de données (via la fiche de renseignement médicale). Cette variabilité dans le recueil de données a donc pu entraîner un biais d'information.

Afin de limiter ce biais, les questions ont été au maximum guidées par des réponses pré-renseignées à cocher. Cependant, dans le questionnaire patient, nous avons volontairement fait le choix de créer certaines questions ouvertes avec texte libre pour que les patients puissent s'exprimer et détailler leurs réponses. Ces données qualitatives nous seront utiles par la suite dans l'analyse des potentielles interactions. La retranscription des données a été faite par une seule et même personne dans la base de données. Cela a permis une harmonisation des réponses lors de la saisie des données, et ainsi participé à limiter ce biais d'information, les erreurs de compréhension et d'interprétation.

Le biais de sélection quant à lui représente une erreur systématique effectuée lors de la sélection des patients étudiés, ce qui signifierait que notre cohorte de 171 patients ne soit pas tout à fait représentative de l'ensemble des patients porteurs de mucoviscidose. Cependant, comme vu précédemment, les caractéristiques des patients de notre cohorte semblent extrapolables à l'ensemble de la cohorte locale, et semblent s'accorder à celles de la population du registre national atteinte de mucoviscidose.

Cette étude visait à décrire et caractériser les comportements d'automédication et d'utilisation des médecines complémentaires, mais également de recueillir les informations nécessaires les plus précises possibles pour les recherches d'interactions qui seront effectuées dans un deuxième temps. Ainsi, la quantité d'informations recueillie était importante, ce qui a contribué à la longueur des questionnaires. La longueur des questionnaires était source de données manquantes, mais aussi source de quantité importante de données à analyser.

Une autre limite, liée à la précision des questions, était que les patients aient pu oublier les noms des médicaments ou produits qu'ils utilisent. En effet, comme les patients n'étaient pas informés en avance de cette étude, il est possible que le recueil de données n'ait pas été exhaustif et qu'il y manque des informations. Nous avons remarqué que les patients ayant emporté le questionnaire chez eux ont davantage pris le temps pour le renseigner car il y avait peu de données manquantes. Ils ont probablement pris le temps de regarder leur armoire à pharmacie. *A contrario*, une part importante de patients ayant emporté le questionnaire chez eux ne l'avaient pas encore remis au CRCM à la date d'analyse des résultats pour cette thèse.

Concernant les données socio-professionnelles en pédiatrie, une seule catégorie des deux parents a été prise en compte par patient dans les analyses statistiques, ce qui ne représente pas forcément la réalité. En effet, le questionnaire mineur a été construit sans séparer les données du père et de la mère.

V. PERSPECTIVES ET CONCLUSION

La mucoviscidose est une maladie chronique rare avec une espérance de vie qui ne cesse de croître, notamment depuis l'arrivée sur le marché des médicaments modulateurs de CFTR. L'évolution de la prise en charge de cette pathologie a été prouvée dans cette étude puisqu'elle retrouve qu'une majorité de patients se voit prescrire un médicament modulateur de CFTR. Ces médicaments sont sujets à de nombreuses interactions, dont les conséquences cliniques sont parfois difficiles à prédire. De nouvelles problématiques apparaissent ainsi dans un contexte d'allongement de l'espérance de vie de cette population, de polymédication et de nouvelles modalités de prise en charge. A ce jour, la question de l'automédication et de l'utilisation des médecines complémentaires doit être systématiquement abordée lors de l'instauration d'un médicament modulateur de CFTR.

L'étude MUCAUTOMED a mis en évidence un recours important à l'automédication et aux médecines complémentaires chez les patients atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Toulouse. Nous avons de plus identifié la place importante du pharmacien d'officine dans le recours à ces pratiques.

Ce premier état des lieux a permis d'objectiver le réel intérêt d'accompagner les professionnels de santé et les patients, dans le management des potentielles interactions médicamenteuses impliquant les médicaments et/ou la prise de médecines complémentaires.

Les résultats retrouvés ici encouragent donc à mettre en œuvre le travail complémentaire d'analyse de potentielles interactions, qui s'inscrira dans un mémoire de D.E.S de Pharmacie hospitalière.

Pour compléter ce travail et renforcer le lien ville-hôpital, une étude auprès des pharmaciens d'officine va être réalisée afin de connaître leurs connaissances et leurs attentes sur la mucoviscidose et les traitements modulateurs de CFTR.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mucoviscidose Institut Pasteur [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
2. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
3. rapport_annuel_francais_2020_vf_0.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_annuel_francais_2020_vf_0.pdf
4. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
5. Mucoviscidose et espérances de vie en Europe [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2010/revue-medicale-suisse-243/mucoviscidose-et-esperances-de-vie-en-europe>
6. Ferec PC. Mucoviscidose et Génétique: du dépistage aux thérapies ciblées. :51.
7. Leroy S, Pradelli J. Physiopathologie et actualités de la prise en charge de la mucoviscidose. Corresp En Métabolismes Horm Diabète Nutr. 2017;5.
8. Beucher_trousseau2012-1.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: https://www.sfip-radiopediatrie.org/wp-content/uploads/2018/07/Beucher_trousseau2012-1.pdf
9. Phan Thi Coi M. La mucoviscidose : évolution de la prise en charge et nouvelles approches thérapeutiques. Université de Poitiers; 2022.
10. Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. ScientificWorldJournal. 2012;2012:465230.
11. 123bio.net - Revues - La mucoviscidose [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.123bio.net/revues/vchappe/fig13.html>
12. Mucoviscidose et Gène CFTR [Internet]. [cité 10 avr 2022]. Disponible sur: <https://atlasgeneticsoncology.org/teaching/30113/mucoviscidose-et-g-egrave;ne-cftr>
13. Mucoviscidose vaincre la mucoviscidose [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose>
14. Mucoviscidose PNDS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
15. Presentation_vescabasse_le_nez.pdf [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/presentation_vescabasse_le_nez.pdf
16. Kessler L, Abély M. Atteinte pancréatique exocrine et endocrine dans la mucoviscidose. Arch Pédiatrie. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S21-32.
17. La mucoviscidose - Association Française de Formation Médicale Continue en Hépatogastro-Entérologie [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 12 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-mucoviscidose/>

18. Mucoviscidose Orphanet [Internet]. [cité 1 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49.pdf>
19. Quels sont les symptômes de la mucoviscidose ? Association Grégory Lemarchal [Internet]. Association Grégory Lemarchal. [cité 7 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.association-gregorylemarchal.org/>
20. Antibiotiques [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/symptomes-respiratoires/antibiotiques>
21. Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Mucovisc_pneumo_infectio_long.pdf
22. calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf
23. Education thérapeutique du patient (ETP) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
24. Béta-2-stimulants à courte et longue durée d'action [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/beta-2-stimulants-a-courte-et-longue-duree-d-action>
25. Résumé des caractéristiques du produit - BRONCHODUAL 50 microgrammes/20 microgrammes/dose, solution pour inhalation en flacon pressurisé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62652340&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
26. Résumé des caractéristiques du produit - SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgrammes/dose, solution à inhaler - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62828920&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
27. Résumé des caractéristiques du produit - PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60866491&typedoc=R#RcpPropPharmacologiques>
28. MUCOCLEAR 3 % sol p inhal p nébulis hypertonique Chlorure de sodium - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/parapharmacie/mucoclear_3_sol_p_inhal_p_nebulis_hypertonique_chlorure_de_sodium-172214.html
29. Haute Autorité de Santé. NEBUSAL, solution stérile de chlorure de sodium à 7% pour nébulisation - avis de la CNEDiMTS. 2020;32.

30. NEBUSAL sol stérile 7 % Chlorure de sodium hypertonique - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/parapharmacie/nebusal_sol_sterile_7_chlorure_de_sodium_hypertonique-220284.html
31. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [cité 22 mai 2022];(9). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001506.pub4/full/fr>
32. Résumé des caractéristiques du produit - ACETYLCYSTEINE EG 200 mg, poudre pour solution buvable en sachet-dose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68043798&typedoc=R>
33. Résumé des caractéristiques du produit - AMBROXOL VIATRIS CONSEIL 0,6 %, solution buvable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61119492&typedoc=R>
34. Résumé des caractéristiques du produit - A 313 50 000 U.I., capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62869109&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamie>
35. Résumé des caractéristiques du produit - UVEDOSE 100 000 UI, solution buvable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63489259&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
36. Résumé des caractéristiques du produit - VITAMINE K1 CHEPLAPHARM 10 mg/1 ml, solution buvable et injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60770621&typedoc=R>
37. Résumé des caractéristiques du produit - CREON 25 000 U, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61529057&typedoc=R>
38. Résumé des caractéristiques du produit - EUROBIOL 25 000 U, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67071047&typedoc=R>
39. Résumé des caractéristiques du produit - CHOLURSO 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61923340&typedoc=R>
40. Résumé des caractéristiques du produit - URSOLVAN 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66830922&typedoc=R>
41. URSOFALK 250 mg/5 ml susp buv [ATUc] - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/ursofalk_250_mg_5_ml_susp_buv_atuc-189361-index.html

42. registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021.pdf [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_2021.pdf
43. Lebecque O, Leal T, Lebecque P. Mucoviscidose : le tournant des modulateurs. 2018;11.
44. Search of: gene therapy | Cystic Fibrosis - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Cystic+Fibrosis&term=gene+therapy&cntry=&state=&city=&dist=>
45. Résumé des Caractéristiques du Produit - KALYDECO.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220429155448/anx_155448_fr.pdf
46. Résumé des Caractéristiques du Produit - ORKAMBI.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201118149456/anx_149456_fr.pdf
47. Résumé des Caractéristiques du Produit - SYMKEVI 100/150mg.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201125149494/anx_149494_fr.pdf
48. Résumé des Caractéristiques du Produit - KAFTRIO 75/50/100mg.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220107154121/anx_154121_fr.pdf
49. Académie Nationale de médecine. Mucoviscidose : la révolution thérapeutique des modificateurs du canal CFTR [Internet]. 2021 [cité 7 août 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/10/21.10.5-PCRA-Mucoviscidose-derniere-version.pdf>
50. Bui S, Masson A, Enaud R, Roditis L, Dournes G, Galode F, et al. Long-Term Outcomes in Real Life of Lumacaftor-Ivacaftor Treatment in Adolescents With Cystic Fibrosis. *Front Pediatr.* 2021;9:744705.
51. Burgel PR, Durieu I, Chiron R, Ramel S, Danner-Boucher I, Prevotat A, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2021;204(1):64-73.
52. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine - Hopitaux Universitaires de Genève - Mai 2017.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf
53. Transport Pgp [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques/98-transport-pgp>
54. Choong E, Sauty A, Koutsokera A, Blanchon S, André P, Decosterd L. Therapeutic Drug Monitoring of Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, and Elexacaftor in Cystic Fibrosis: Where Are We Now? *Pharmaceutics.* août 2022;14(8):1674.
55. Geniaux H, Picard N. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. *Actual Pharm.* 1 mai 2019;58(586):52-4.

56. Heo S, Young DC, Safirstein J, Bourque B, Antell MH, Diloreto S, et al. Mental status changes during elexacaftor/tezacaftor / ivacaftor therapy. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* mars 2022;21(2):339-43.
57. Barry PJ, Taylor-Cousar JL. Triple combination cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in the real world – opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* nov 2021;27(6):554-66.
58. McKinzie C. Worsening anxiety and depression after initiation of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in adolescent females with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 juill 2017;16(4):525-7.
59. Haute Autorité de Santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2873790/fr/professionnels
60. Légifrance - Le service public de la diffusion du droit [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/>
61. Mucoviscidose : passage en ville d'ORKAMBI et nouveau dosage pour les enfants de 6 à 11 ans [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24052-mucoviscidose-passage-en-ville-d-orkambi-et-nouveau-dosage-pour-les-enfants-de-6-a-11-ans.html>
62. Mucoviscidose : ORKAMBI disponible en granulés pour les enfants de 2 à 5 ans [Internet]. VIDAL. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/24049-mucoviscidose-orkambi-disponible-en-granules-pour-les-enfants-de-2-a-5-ans.html>
63. Les CRCM et carte des centres de soins [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2014 [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/soigner-aujourd'hui/reseaux-de-soins/les-crcm-et-carte-des-centres-de-soins>
64. Les CRCM mucoviscidose - Association Grégory Lemarchal [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://association-gregorylemarchal.org/les-crcm/>
65. Plaquette presentation CRCM HE CHU Toulouse. 2020.
66. ATU/RTU - Uvesterol vitamine ADEC - ANSM [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/uvesterol-vitamine-adec-solution-buvable>
67. Uvesterol ADEC : RTU, prescription hospitalière, rétrocession [Internet]. OMEDIT Ile de France. 2017 [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.omedit-idf.fr/uvesterol-adec-re/>
68. Gallissot R, Recoche I, Lacroix P, Cestac P. Quelles interventions pharmaceutiques (IP) chez les patients adultes atteints de mucoviscidose ? Poster n°267 - Société Française de Pharmacie Clinique présenté à; 2020; Marseille, France.
69. WHO_DAP_98.13.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65860/WHO_DAP_98.13.pdf;jsessionid=500F3634911A6ADCD129BD8C44E03CBB?sequence=1
70. De l'autodiagnostic à l'automédication : risques et impact sur la relation pharmacien-patient – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 12 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/de-lautodiagnostic-a-lautomedication-risques-et-impact-sur-la-relation-pharmacien-patient/>

71. Pouillard J. L'automedication. *Ordre Médecins*; 2001 févr.
72. Se soigner avec l'automédication [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-medicaments/automedication>
73. Organisation mondiale de la Santé. Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014-2023 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2013 [cité 24 mars 2022]. 75 p. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/95009>
74. Zollman C, Vickers A. What is complementary medicine? *BMJ*. 11 sept 1999;319(7211):693-6.
75. Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? [Internet]. NCCIH. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name>
76. Annexe-2.-Plantes-et-compléments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-Trame-d'entretien.-V1.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Annexe-2.-Plantes-et-compl%C3%A9ments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-Trame-d'entretien.-V1.pdf>
77. Annexe-1.-Plantes-et-compléments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-Recueil-d'informations.-V1.pdf [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sfpo.com/wp-content/uploads/2020/02/Annexe-1.-Plantes-et-compl%C3%A9ments-alimentaires-dans-la-prise-en-charge-du-patient-atteint-de-cancer.-Recueil-d'informations.-V1.pdf>
78. Correard F. Recommandations S.F.P.O. Plantes et compléments alimentaires dans la prise en charge du patient atteint de cancer. :16.
79. Freynet D, Vivant M. Enquête sur l'utilisation des huiles essentielles par les patients atteints de la mucoviscidose : une approche quantitative et qualitative. Université Grenoble Alpes; 2020.
80. Les Français et l'automédication en premier recours : quelle place pour le professionnel de santé ? | Ipsos [Internet]. [cité 12 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-l'automedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>
81. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2013;36.
82. Montastruc JL, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Thérapies*. avr 2016;71(2):257-62.
83. Les médecines alternatives complémentaires en oncologie. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mai 2019;106(5):479-91.
84. Richmond E, Adams D, Dagenais S, Clifford T, Baydala L, King WJ, et al. Complementary and alternative medicine: A survey of its use in children with chronic respiratory illness. *Can J Respir Ther CJRT Rev Can Thérapie Respir RCTR*. 2014;50(1):27-32.
85. Tanase A, Zanni R. The Use of Complementary and Alternative Medicine Among Pediatric Cystic Fibrosis Patients [Internet]. <https://home.liebertpub.com/acm>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801-5215 USA; 2009 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1089/acm.2008.0185>

86. medecinesnaturelles.pdf [Internet]. [cité 15 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.ifop.com/wp-content/uploads/2018/03/medecinesnaturelles.pdf>
87. Rodrigues M. Les médecines alternatives et complémentaires en oncologie. *InfoCancer* 67. 2011;8-17.
88. Anderson JL, Tierney AC, Miles C, Kotsimbos T, King SJ. Probiotic use in adults with cystic fibrosis is common and influenced by gastrointestinal health needs: A cross-sectional survey study. *J Hum Nutr Diet.* juin 2022;35(3):444-54.
89. Résumé des caractéristiques du produit - ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63398083&typedoc=R>
90. Information de sécurité - Saccharomyces boulardii (ultra-levure - ANSM [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/saccharomyces-boulardii-ultra-levure-ajout-dune-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes>
91. Rozier G. Dashboard France [Internet]. CovidTracker. [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/france/>
92. Mucoviscidose et Covid-19 : quels risques pour les patients ? [Internet]. Vaincre la Mucoviscidose. 2021 [cité 21 août 2022]. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2021/01/05/mucoviscidose-et-covid-19-quels-risques-pour-les-patients-3257>
93. Ayosanmi OS, Alli BY, Akingbule OA, Alaga AH, Perepelkin J, Marjorie D, et al. Prevalence and Correlates of Self-Medication Practices for Prevention and Treatment of COVID-19: A Systematic Review. *Antibiotics.* juin 2022;11(6):808.

ANNEXES

Annexe 1 : Indications des AMM des médicaments modulateurs de CFTR (45–48)

	Indications en France
Ivacaftor KALYDECO®	<p><u>Forme comprimés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation <i>R117H</i> du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i>. - En association avec les principes actifs suivants : <ul style="list-style-type: none"> • tezacaftor/ivacaftor Traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>. • ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor En association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor comprimés dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR avec une mutation à fonction minimale du gène CFTR. <p><u>Forme granulés</u></p> <p>Traitement des nourrissons âgés d'au moins 4 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation <i>R117H</i> du gène CFTR ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : <i>G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</i> ou <i>S549R</i>.</p>
Ivacaftor / lumacaftor ORKAMBI®	<p><u>Forme comprimés</u></p> <p>Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR</p> <p><u>Forme granulés</u></p> <p>Traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>
Ivacaftor / tezacaftor SYMKEVI®	<p>En association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>.</p>
Ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor KAFTRIO®	<p>En association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation <i>F508del</i> du gène CFTR.</p>

Annexe 2 : Questionnaire patient adulte

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	_ - _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	A _ _ _

Promoteur CHU TOULOUSE

ENQUETE DESCRIPTIVE

LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET L'AUTOMEDICATION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

- QUESTIONNAIRE ADULTE -

L'enquête sera **anonymisée** et aucun jugement ne sera porté sur vos réponses.

Le questionnaire dure maximum 20 minutes.

Merci par avance pour votre participation.

INFORMATIONS GENERALES

- 1) **Nom** (1^{ère} lettre) : **Prénom** (1^{ère} lettre) :
- 2) **Date de naissance** (mois et année) :
- 3) **Genre de naissance**: masculin féminin
 - a) **Si vous êtes une femme, êtes-vous enceinte ?** oui non
Si oui, trimestre de grossesse : 1^{er} trimestre 2^{ème} trimestre 3^{ème} trimestre
- 4) **Taille** :
- 5) **Poids** :
- 6) **Année de diagnostic de la mucoviscidose** :
- 7) **Avez-vous eu une transplantation d'organe ?** oui non
Si oui, quel organe ?
En quelle année ?
- 8) **Pharmacie d'officine dans laquelle vous allez habituellement** :
 - a) Nom de la pharmacie :
 - b) Localisation (ville +/- adresse ou quartier) :
- 9) **Quelle est votre catégorie socio-professionnelle (selon l'INSEE) ?**
 agriculteurs exploitants artisans, commerçants, chefs d'entreprise sans activité professionnelle
 cadres et professions intellectuelles supérieures
 professions intermédiaires (instituteurs, techniciens, fonctionnaires, employés administratifs, personnels de service, clergé)
 employés ouvriers

MEDICAMENTS

- 10) **Etes vous traité par un médicament spécifique de la mucoviscidose ?**
 KALYDECO ORKAMBI KAFTRIO SYMKEVI non
(=ivacaftor) (=lumacaftor/ivacaftor) (=elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) (=tezacaftor/ivacaftor)

- 11) **Quels médicaments vous sont actuellement prescrits sur vos ordonnances (pour la mucoviscidose + autre pathologie) ?**

Citez les noms des médicaments :

.....

.....

Vous pouvez éventuellement joindre une copie de votre ordonnance si cela vous est plus pratique.

V1.1 du 03/12/2021

1/6

12) Quels sont les médicaments que vous prenez par vous-même en automédication* ?

*Automédication : consommation de médicament de sa propre initiative (sans avis médical préalable)

Médicaments concernés :

- les médicaments en vente libre, hors prescription médicale
- les médicaments sur prescription qui sont en stock chez vous, antérieurement prescrits à un membre de votre famille ou à vous-même

Citez les noms des médicaments :

13) L'instauration d'un nouveau traitement pour la mucoviscidose vous a-t-il déjà conduit à modifier les traitements pris en automédication ? oui non

Si oui, précisez :

14) A la maison ou en voyage, que trouve-t-on dans votre armoire à pharmacie ?

.....

MEDECINE COMPLEMENTAIRE

15) Consommez-vous des produits de médecines complémentaires, régulièrement ou occasionnellement ? oui non

Liste non exhaustive des produits concernés :

huiles essentielles, homéopathie, probiotiques, plantes, tisanes, champignons, algues, cocktails vitaminiques, oligoéléments, produits à base de cannabis (CBD...), fleurs de Bach, épices et aromates alimentaires, autres compléments alimentaires...

> Si non :

16) Pour quelles raisons ?

- je ne m'y suis jamais intéressé
- je pense que ces produits n'ont pas d'efficacité
- je pense que ces produits peuvent être mauvais pour la santé
- j'ai demandé conseil à des professionnels de santé qui n'ont pas su me conseiller
- j'ai demandé conseil à des professionnels de santé qui me l'ont déconseillé
- je n'ai pas le budget pour en acheter
- autre :

> Si oui :

17) Quel type de produit utilisez-vous ?

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> huiles essentielles (aromathérapie) | <input type="checkbox"/> compléments alimentaires | <input type="checkbox"/> tisanes |
| <input type="checkbox"/> plantes (phytothérapie) | <input type="checkbox"/> probiotiques | <input type="checkbox"/> CBD (cannabidiol) |
| <input type="checkbox"/> homéopathie | <input type="checkbox"/> vitamines et oligoéléments | <input type="checkbox"/> épices, aromates |
| <input type="checkbox"/> champignons | <input type="checkbox"/> fleurs de Bach | <input type="checkbox"/> autres : |
| <input type="checkbox"/> algues | | |

18) Décrivez autant que possible ces produits complémentaires dans le tableau ci dessous : Le renseignement de ce tableau est important +++ pour orienter nos recherches

	Effet recherché	Posologie	Effet ressenti par l'utilisation du produit	Depuis quand l'utilisez-vous ?	Qui vous l'a conseillé ?	Lieu d'achat du produit
Produit 1 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 2 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 3 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :

*Exemple de produits à effets esthétiques : produits autobronzants, levure de bière pour les cheveux...

V1.1 du 03/12/2021
3/6

	Effet recherché	Posologie	Effet ressenti par l'utilisation du produit	Depuis quand l'utilisez-vous ?	Qui vous l'a conseillé ?	Lieu d'achat du produit
Produit 4 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 5 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 6 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :

*Exemple de produits à effets esthétiques : produits autobronzants, levure de bière pour les cheveux...

V1.1 du 03/12/2021
4/6

19) **Etes-vous amené à appliquer des produits sur la peau (de type crème, gel, lotion, baume...)?** oui non

Si oui, quels produits et dans quel but ?
Vous pouvez également les décrire dans le tableau du dessus

20) **Sur quels critères choisissez-vous la plupart de vos produits ?**

- qualité : précisez
- provenance : précisez
- prix : précisez
- autre :

21) **Avez-vous recours à des thérapies complémentaires telles que :**

- thérapies manuelles et physiques/manipulations corporelles : ostéopathie, chiropraxie ...
- thérapies issues de la médecine chinoise : acupuncture, qi gong, tai chi ...
- thérapies psycho-corporelles : hypnose, relaxation, sophrologie
- autre :

22) **Avez-vous une prise en charge en psychothérapie ?** oui non

23) **Avez-vous mis en place un régime alimentaire particulier ?**

- végétarien végétalien sans gluten sans lactose autre :

24) **Quel budget mensuel, non remboursé, acceptez-vous de dépenser pour les traitements complémentaires ?**

- inférieur à 20 euros entre 20 et 50 euros supérieur à 50 euros autre :

INTERACTIONS POTENTIELLES AVEC LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES

25) **Avez-vous connaissance d'interactions entre vos médicaments habituels et ces médecines complémentaires ?**

- oui non

Si oui, lesquelles ?

26) **Avez-vous interrogé un professionnel de santé sur des potentielles interactions avant de débiter la prise de ces médecines complémentaires ?** oui non

Si oui, qui ?

- médecin généraliste médecin spécialiste (pneumologue, gastroentérologue, dermatologue ...)
- pharmacien d'officine pharmacien hospitalier kiné ostéopathe
- infirmier libéral infirmier coordinateur de l'hôpital diététicien naturopathe
- autre :

COVID-19

27) **Avez-vous été infecté par le COVID-19 ?** oui non

28) **L'épidémie de COVID-19 a-t-elle modifié votre consommation de médecines complémentaires ?** oui non

Si oui, précisez :

.....
.....
.....

V1.1 du 03/12/2021
5/6

VOS ATTENTES ET VOTRE AVIS

29) **Exprimez-vous sur les médecines complémentaires et/ou sur l'automédication^a :**

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

^aAutomédication : consommation de médicament de sa propre initiative (sans avis médical préalable)

V1.1 du 03/12/2021
6/6

Annexe 3 : Questionnaire patient mineur

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	_ - _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	E _ _ _

Promoteur CHU TOULOUSE

ENQUETE DESCRIPTIVE

L'AUTOMEDICATION ET LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

- QUESTIONNAIRE PATIENT MINEUR -

L'enquête sera **anonymisée** et aucun jugement ne sera porté sur vos réponses.
Le questionnaire dure maximum 20 minutes.
Merci par avance pour votre participation.

INFORMATIONS GENERALES

Toutes les questions concernent le patient atteint de mucoviscidose (et non le titulaire de l'autorité parentale)

- 1) **Nom** (1^{ère} lettre) : **Prénom** (1^{ère} lettre) :
- 2) **Date de naissance (mois et année)** :
- 3) **Genre de naissance** : masculin féminin
- 4) **Taille actuelle** :
- 5) **Poids actuel** :
- 6) **Année de diagnostic de la mucoviscidose** :
- 7) **Pharmacie d'officine dans laquelle vous allez habituellement** :
 - a) Nom de la pharmacie :
 - b) Localisation (ville +/- adresse ou quartier) :
- 8) **Catégorie socio-professionnelle du/des parents (selon l'INSEE)** :
 agriculteurs exploitants artisans, commerçants, chefs d'entreprise sans activité professionnelle
 cadres et professions intellectuelles supérieures
 professions intermédiaires (instituteurs, techniciens, fonctionnaires, employés administratifs, personnels de service, clergé)
 employés ouvriers

MEDICAMENTS

Rappel : Toutes les questions concernent le patient atteint de mucoviscidose (et non le titulaire de l'autorité parentale)

- 9) **Etes vous traité par un médicament spécifique de la mucoviscidose ?**
 KALYDECO (=ivacaftor) ORKAMBI (=lumacaftor/ivacaftor) KAFTRIO (=elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) SYMKEVI (=tezacaftor/ivacaftor) non

10) Quels médicaments vous sont actuellement prescrits sur vos ordonnances (pour la mucoviscidose + autre pathologie) ?

Citez les noms des médicaments :

.....

.....

Vous pouvez joindre une copie de votre ordonnance si cela vous est plus pratique.

11) Quels sont les médicaments que vous prenez par vous-même en automédication^a ?

^aAutomédication : consommation de médicament de sa propre initiative (sans avis médical préalable)

Médicaments concernés :

- les médicaments en vente libre, hors prescription médicale
- les médicaments sur prescription qui sont en stock chez vous, antérieurement prescrits à un membre de votre famille ou à vous même

Citez les noms des médicaments :

.....

12) L'instauration d'un nouveau traitement pour la mucoviscidose vous a-t-il déjà conduit à modifier les traitements pris en automédication ? oui non

Si oui, précisez :

MEDECINE COMPLEMENTAIRE

Rappel : Toutes les questions concernent les habitudes de vie du patient atteint de mucoviscidose (et non celles du titulaire de l'autorité parentale)

13) Consommez-vous des produits de médecines complémentaires, régulièrement ou occasionnellement ? oui non

Liste non exhaustive des produits concernés :

huiles essentielles, homéopathie, probiotiques, plantes, tisanes, champignons, algues, cocktails vitaminiques, oligoéléments, produits à base de cannabis (CBD...), fleurs de Bach, épices et aromates alimentaires, autres compléments alimentaires...

> **Si non :**

14) Pour quelles raisons ?

- je ne m'y suis jamais intéressé
- je pense que ces produits n'ont pas d'efficacité
- je pense que ces produits peuvent être mauvais pour la santé
- j'ai demandé conseil à des professionnels de santé qui n'ont pas su me conseiller
- j'ai demandé conseil à des professionnels de santé qui me l'ont déconseillé
- je n'ai pas le budget pour en acheter
- autre :

> **Si oui :**

15) Quel type de produit utilisez-vous ?

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> huiles essentielles (aromathérapie) | <input type="checkbox"/> compléments alimentaires | <input type="checkbox"/> tisanes |
| <input type="checkbox"/> plantes (phytothérapie) | <input type="checkbox"/> probiotiques | <input type="checkbox"/> CBD (cannabidiol) |
| <input type="checkbox"/> homéopathie | <input type="checkbox"/> vitamines et oligoéléments | <input type="checkbox"/> épices, aromates |
| <input type="checkbox"/> champignons | <input type="checkbox"/> fleurs de Bach | <input type="checkbox"/> autres : |
| <input type="checkbox"/> algues | | |

V1.1 du 03/12/2021

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	__ - __ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	E __ __ __

Promoteur CHU TOULOUSE

16) Décrivez autant que possible ces produits complémentaires dans le tableau ci dessous : Le renseignement de ce tableau est important +++ pour orienter nos recherches

	Effet recherché	Posologie	Effet ressenti par l'utilisation du produit	Depuis quand l'utilisez-vous ?	Qui vous l'a conseillé ?	Lieu d'achat du produit
Produit 1 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 2 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :

*Exemple de produits à effets esthétiques : produits autobronzants, levure de bière pour les cheveux...

	Effet recherché	Posologie	Effet ressenti par l'utilisation du produit	Depuis quand l'utilisez-vous ?	Qui vous l'a conseillé ?	Lieu d'achat du produit
Produit 3 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :
Produit 4 :	<input type="checkbox"/> digestif <input type="checkbox"/> respiratoire <input type="checkbox"/> anti-infectieux <input type="checkbox"/> anti-inflammatoire <input type="checkbox"/> anti-douleur <input type="checkbox"/> pour le sommeil <input type="checkbox"/> bien être <input type="checkbox"/> prise de poids <input type="checkbox"/> esthétique* <input type="checkbox"/> autre :	Dose : Voie d'administration : <input type="checkbox"/> orale/buccale <input type="checkbox"/> cutanée <input type="checkbox"/> inhalée <input type="checkbox"/> autre : Fréquence d'utilisation : <input type="checkbox"/> ponctuellement <input type="checkbox"/> en cure <input type="checkbox"/> en continu <input type="checkbox"/> quotidienne <input type="checkbox"/> hebdomadaire <input type="checkbox"/> mensuelle <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> effet bénéfique <input type="checkbox"/> effet indésirable <input type="checkbox"/> pas d'effet ressenti Décrire les effets ressentis : -Effet(s) : -Délai d'apparition : -Intensité de l'effet sur une échelle de 1 à 10 : <input type="checkbox"/> cocher cette case si ce produit a déjà été pris de façon concomitante (le même jour) à un traitement de la mucoviscidose	<input type="checkbox"/> pharmacien d'officine <input type="checkbox"/> diététicien <input type="checkbox"/> pharmacien hospitalier <input type="checkbox"/> médecin généraliste <input type="checkbox"/> ostéopathe <input type="checkbox"/> médecin spécialiste <input type="checkbox"/> naturopathe <input type="checkbox"/> infirmier libéral <input type="checkbox"/> kinésithérapeute <input type="checkbox"/> infirmier coordinateur de l'hôpital <input type="checkbox"/> association de patient <input type="checkbox"/> de bouche à oreille <input type="checkbox"/> télévision <input type="checkbox"/> réseaux sociaux <input type="checkbox"/> site internet <input type="checkbox"/> journaux/newsletter santé <input type="checkbox"/> livres <input type="checkbox"/> autre :	<input type="checkbox"/> pharmacie <input type="checkbox"/> magasin bio <input type="checkbox"/> herboristerie <input type="checkbox"/> supermarché <input type="checkbox"/> internet : précisez le site <input type="checkbox"/> autre :

*Exemple de produits à effets esthétiques : produits autobronzants, levure de bière pour les cheveux...

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	_ _ - _ _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	E _ _ _ _

Promoteur CHU TOULOUSE

17) **Etes-vous amené à appliquer des produits sur la peau (de type crème, gel, lotion, baume...)?** oui non

Si oui, quels produits et dans quel but ?

Vous pouvez également les décrire dans le tableau du dessus

18) **Sur quels critères choisissez-vous la plupart de vos produits ?**

- qualité : précisez
- provenance : précisez
- prix : précisez
- autre :

19) **Avez-vous recours à des thérapies complémentaires telles que :**

- thérapies manuelles et physiques/manipulations corporelles : ostéopathie, chiropraxie ...
- thérapies issues de la médecine chinoise : acupuncture, qi gong, tai chi ...
- thérapies psycho-corporelles : hypnose, relaxation, sophrologie
- autre :

20) **Avez-vous une prise en charge en psychothérapie ?** oui non

- a) précisez quel type :
- b) pratiquée par : psychiatre psychologue psychothérapeute autre :

21) **Avez-vous un régime alimentaire particulier ?**

- végétarien végétalien sans gluten sans lactose autre :

22) **Quel budget, non remboursé, acceptez-vous de dépenser pour les traitements complémentaires par mois ?**

- inférieur à 20 euros/mois entre 20 et 50 euros/mois supérieur à 50 euros/mois autre :

INTERACTIONS POTENTIELLES AVEC LES MEDICINES COMPLEMENTAIRES

Rappel : Toutes les questions concernent les habitudes de vie du patient atteint de mucoviscidose (et non celles du titulaire de l'autorité parentale)

23) **Avez-vous connaissance d'interactions entre vos médicaments habituels et ces médecines complémentaires ?**

- oui non

Si oui, lesquelles ?

24) **Avez-vous interrogé un professionnel de santé sur des potentielles interactions avant de débiter la prise de ces médecines complémentaires ?** oui non

Si oui, qui ?

- médecin généraliste médecin spécialiste (pneumologue, gastroentérologue, dermatologue ...)
- pharmacien d'officine pharmacien hospitalier kiné ostéopathe
- infirmier libéral infirmier coordinateur de l'hôpital diététicien naturopathe
- autre :

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	_ - _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	E _ _ _

Promoteur CHU TOULOUSE

COVID-19

Rappel : Toutes les questions concernent le patient atteint de mucoviscidose (et non le titulaire de l'autorité parentale)

25) Avez-vous été infecté par le COVID-19 ? oui non

26) L'épidémie de COVID-19 a-t-elle modifié votre consommation de médecines complémentaires ? oui non

Si oui, précisez :

.....

.....

VOS ATTENTES ET VOTRE AVIS

27) Exprimez-vous sur les médecines complémentaires et/ou sur l'automédication^a :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

^a Automédication : consommation de médicament de sa propre initiative (sans avis médical préalable)

Annexe 4 : Fiche de renseignement associée au questionnaire adulte

Acronyme / N° de protocole	Initiales patient	N° de patient
MUCAUTOMED RC31/21/0486	_ - _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	A _ _ _

Promoteur CHU TOULOUSE

ENQUETE DESCRIPTIVE

LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET L'AUTOMEDICATION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE

FICHE DE RENSEIGNEMENT – PATIENT ADULTE A REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE

Cette fiche de renseignement accompagne le questionnaire patient.

<p>Nom du patient (1^{ère} lettre du nom) :</p> <p>Prénom du patient (1^{ère} lettre du prénom) :</p> <p>Date de naissance (mois et année):</p>	<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td style="padding: 5px;">N° d'anonymat</td> </tr> <tr> <td style="height: 30px;"></td> </tr> </table>	N° d'anonymat	
N° d'anonymat			

- 1) **Niveau moyen de VEMS** : %
..... mL/s
- 2) **Diabète** : insulino-requérant non insulino-requérant pas de diabète
- 3) **Statut nutritionnel** :
 - a) Taille : cm
 - b) Poids : kg
 - c) IMC : (kg/m²)
- 4) **Patient porteur d'une chambre implantable (ou « port-à-cathéter »)** ? oui non
- 5) **Niveau d'études/scolaire** :
 - aucun ou <CEP (certificat d'études primaires)
 - CEP
 - brevet-CAP-BEP
 - bac
 - >bac
- 6) **Colonisation bactérienne** :
- 7) **Le patient sait-il citer les noms des produits automédiqués ?** oui non

Un grand merci pour votre implication

V1 du 29/09/2021

Annexe 5 : Fiche de renseignement associée au questionnaire mineur

MUCAUTOMED RC31/21/0486 Promoteur CHU TOULOUSE	_ - _ 1ère lettre du nom+ 1 ^{ère} lettre du prénom	E _ _ _
--	---	----------

ENQUETE DESCRIPTIVE

**LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES ET L'AUTOMEDICATION
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MUCOVISCIDOSE**

**FICHE DE RENSEIGNEMENT – PATIENT MINEUR
A REMPLIR PAR LE PROFESSIONNEL DE SANTE**

Cette fiche de renseignement accompagne le questionnaire patient.

Nom du patient (1 ^{ère} lettre du nom) :	<table border="1"><tr><td>N° d'anonymat</td></tr><tr><td> </td></tr></table>	N° d'anonymat	
N° d'anonymat			
Prénom du patient (1 ^{ère} lettre du prénom) :			
Date de naissance (mois et année) :			

- 1) **Niveau moyen de VEMS** : %
..... mL/s
- 2) **Diabète** : insulino-requérant non insulino-requérant pas de diabète
- 3) **Statut nutritionnel** :
 - a) Taille : cm
 - b) Poids : kg
 - c) Z score :
- 4) **Patient porteur d'une chambre implantable (ou « port-à-cathéter ») ?** oui non
- 5) **Niveau d'études/scolaire du titulaire de l'autorité parentale** :
 aucun ou <CEP (certificat d'études primaires)
 CEP
 brevet-CAP-BEP
 bac
 >bac
- 6) **Colonisation bactérienne** :
.....
.....
- 7) **Le patient/le titulaire de l'autorité parentale sait-il citer les noms des produits automédiqués ?**
 oui non

Un grand merci pour votre implication
V1 du 29/09/2021

SERMENT DE GALIEN

« En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

**Evaluation de l'automédication et de l'utilisation des médecines complémentaires
chez les patients atteints de mucoviscidose suivis au CHU de Toulouse
- Etude MUCAUTOMED -**

L'arrivée sur le marché des médicaments modulateurs de CFTR a fait largement évoluer la prise en charge de la mucoviscidose. Ces médicaments sont sujets à de nombreuses interactions médicamenteuses, à prendre en compte dans la prise en charge du patient.

Cette étude monocentrique décrit l'automédication et l'usage des médecines complémentaires de 171 patients mucoviscidosiques suivis au CHU de Toulouse. Adultes et enfants avaient majoritairement recours à l'automédication (68,8% et 56,5% respectivement), principalement pour analgésie et troubles digestifs ; et aux médecines complémentaires (73,4% et 51,5% respectivement) à visée bien-être, digestive et respiratoire. Une association entre ces deux pratiques a été mise en évidence.

Cet état des lieux permettra d'orienter nos recherches d'interactions et de mettre en place des outils afin de guider au mieux les équipes médicales et les patients.

**Evaluation of self-medication and the use of complementary medicine in cystic
fibrosis patients followed at Toulouse university hospital
- MUCAUTOMED study -**

The marketing of CFTR modulators has greatly changed the management of cystic fibrosis. These drugs are involved in numerous drug interactions, which must be taken into account in the management of the patient.

This monocentric study describes the self-medication and the use of complementary medicines of 171 cystic fibrosis patients monitored at the Toulouse university hospital.

Adults and children mostly used self-medication (68,8% and 56,5% respectively), mainly for analgesia and digestive disorders ; and complementary medicines (73,4% and 51,5% respectively) for well-being, digestive and respiratory purposes. An association between these two practices has been highlighted.

This report will guide our research on interactions and the development of tools in order to guide medical teams and patients.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Mucoviscidose, automédication, thérapies complémentaires, enquête, interactions médicamenteuses, interactions médicament- plante médicinale

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Université Toulouse III – Paul Sabatier, UFR de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraichers, 31062 TOULOUSE CEDEX 9.

Directeurs de thèse : Dr RECOCHE-LISSORGUES Isabelle et Dr EYVRARD Frédéric