

# L'impact des modulateurs de CFTR sur la santé mentale

Anna M. Georgiopoulos, MD  
Department of Psychiatry  
Massachusetts General Hospital, Boston, USA

16èmes Journées Scientifiques de la Mucoviscidose  
Société Française de la Mucoviscidose  
Paris, 30-31 mars 2023

# Déclaration Publique d'intérêts

Anna M. Georgiopoulos, MD, déclare ce qui suit concernant cette présentation :

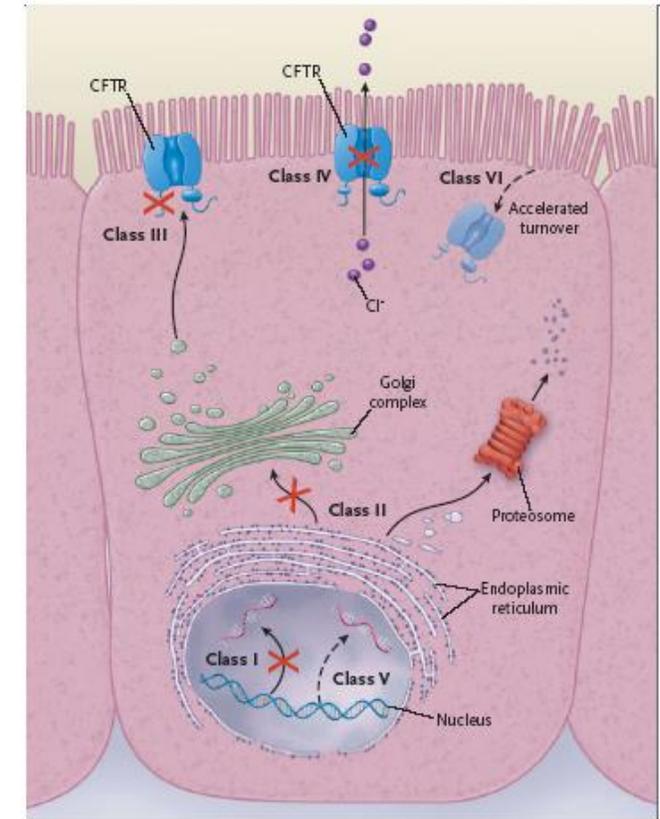
- *Cystic Fibrosis Foundation : Fonds de recherche, consultant, honoraires, bourses de voyage*
- *Dutch Cystic Fibrosis Foundation : Fonds de recherche*
- *European Cystic Fibrosis Society : Bourses de voyage*
- *French Cystic Fibrosis Society/Société Française de la Mucoviscidose: Bourses de voyage*
- *Johns Hopkins University/DKBmed : Honoraires*
- *National Heart, Lung and Blood Institute: Fonds de recherche*
- *Saudi Pediatric Pulmonology Association : Honoraires*
- *Vertex Pharmaceuticals : Consultant*
  
- *Sont mentionnés dans cette présentation des utilisations non conventionnelles de certains médicaments*



# Modulateurs de CFTR et symptômes neuropsychiatriques

Changements dans la santé mentale qui coïncident avec le début des modulateurs

- *Qu'est-ce qui a été observé ?*
- *Qu'est-ce qu'on en pense ?*
- *Comment le gérer ?*



Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. NEJM. 2005;352: 1192-2001.

# Modulateurs de CFTR et symptômes neuropsychiatriques : Qu'est-ce qui a été observé?

## Variété des changements observés après le début des modulateurs

- Amélioration de l'humeur ; ou dépression, manie, « sautes d'humeur »
- Anxiété
- Baisse ou amélioration d'énergie, d'intérêt et de motivation
- Sommeil perturbé : insomnie, rêves vifs
- La pensée, la mémoire ou la concentration : manque du mot, « brouillard cérébral »
- Perception : hallucinations, expériences sensorielles intenses

## Effets secondaires neuropsychiatriques : rapports de cas, séries de cas, études unicentriques

- Talwalkar JS et al. Psychosomatics. 2017;58:343-54.
- McKinzie CJ et al. J Cyst Fibros. 2017 Jul;16(4):525-527.
- Perez A et al. Amer J Respir Crit Care Med 2020;201:A4330
- Tindell W et al. Psychosomatics 2020 Jul 2:S0033-3182(20)30209-3.
- Heo S et al. J Cyst Fibros. 2021 Nov 3:S1569-1993(21)02104-4.
- Spoletini G et al. J Cyst Fibros. 2022;21(6):1061-1065.
- Zhang L et al. Ther Adv Respir Dis. 2022 Jan-Dec;16:17534666221144211.
- Arslan M et al. J Cyst Fibros. 2023 Feb 7:S1569-1993(23)00023-1. Epub ahead of print.



# Enquête sur le bien-être à l'ère des modulateurs/ Wellness in the modulator era survey (Well-ME)



## Objectifs

- Solliciter des commentaires sur les expériences de soins et le bien-être général des personnes atteintes de FK

Citters AD, Aliaj E, Cary J, King J, Alvarez J, Brown C, Cravens R, Frederick C, Georgiopoulos A, Goss C, Kazmerski T, Lawrence M, Lovell C, Roman C, Tillman L, Yu E. Highly-effective modulator therapies: Impact on the well-being of people living with cystic fibrosis and implications for the CF care model. Poster and podium presentation by Aricca Van Citters, North American CF Conference, Philadelphia, November 2022.

## Méthodes

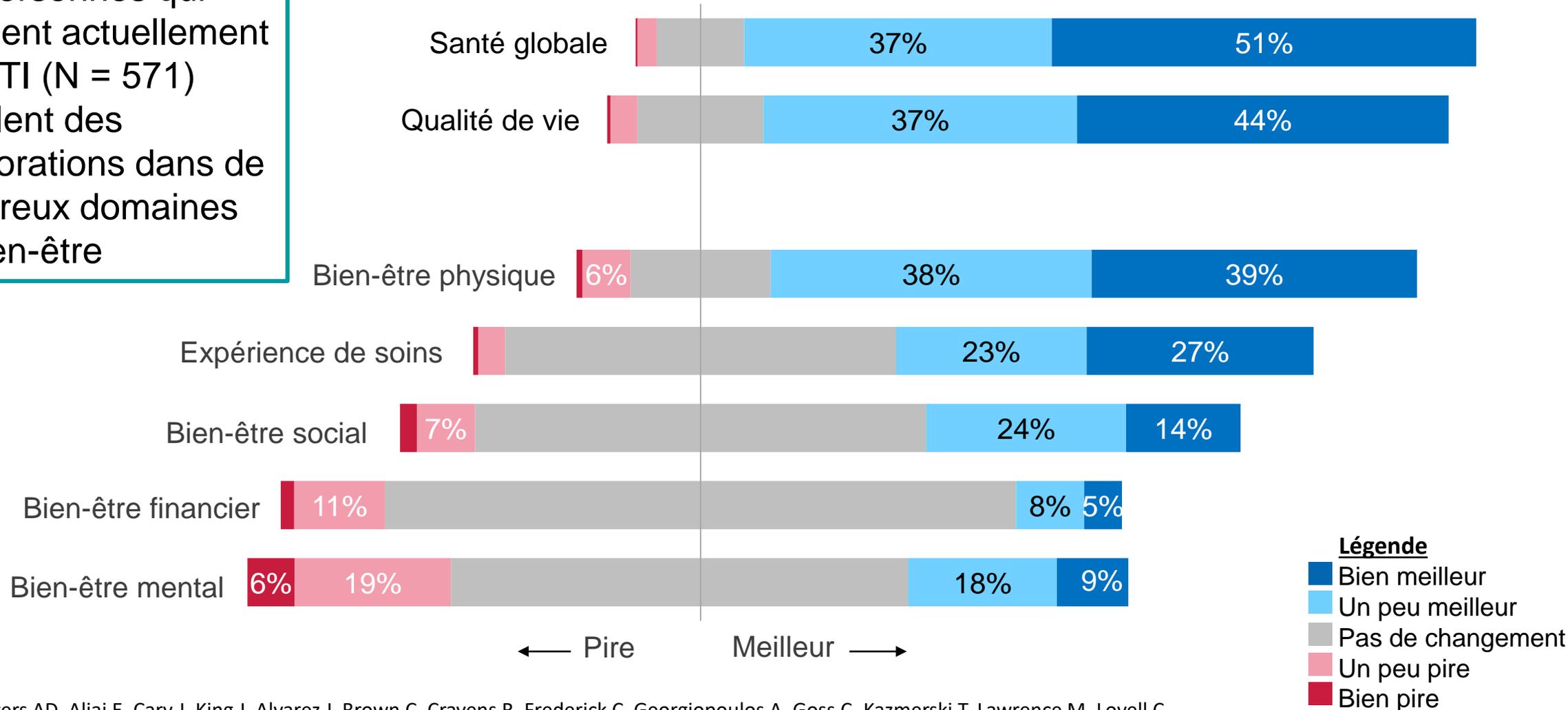
- Sondage national aux États-Unis, juin-juillet 2022
- Adultes et parents d'enfants atteints de FK
- Qualité de vie : PROMIS Global-10 et Pediatric Global 7+2 Parent Proxy
- Changements depuis le début d'un modulateur
  - 2 = Bien meilleur à -2 = Bien pire
- Analyse à méthodes mixtes

## Caractéristiques démographiques

- 1 125 répondants au sondage
- 718 prenant actuellement un modulateur
- 571 prenant actuellement de l'ETI
  - Adultes âgés d'au moins de 18 (72 %)
  - Enfants âgés de moins de 18 ans (28 %)

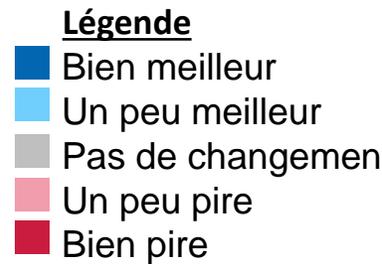
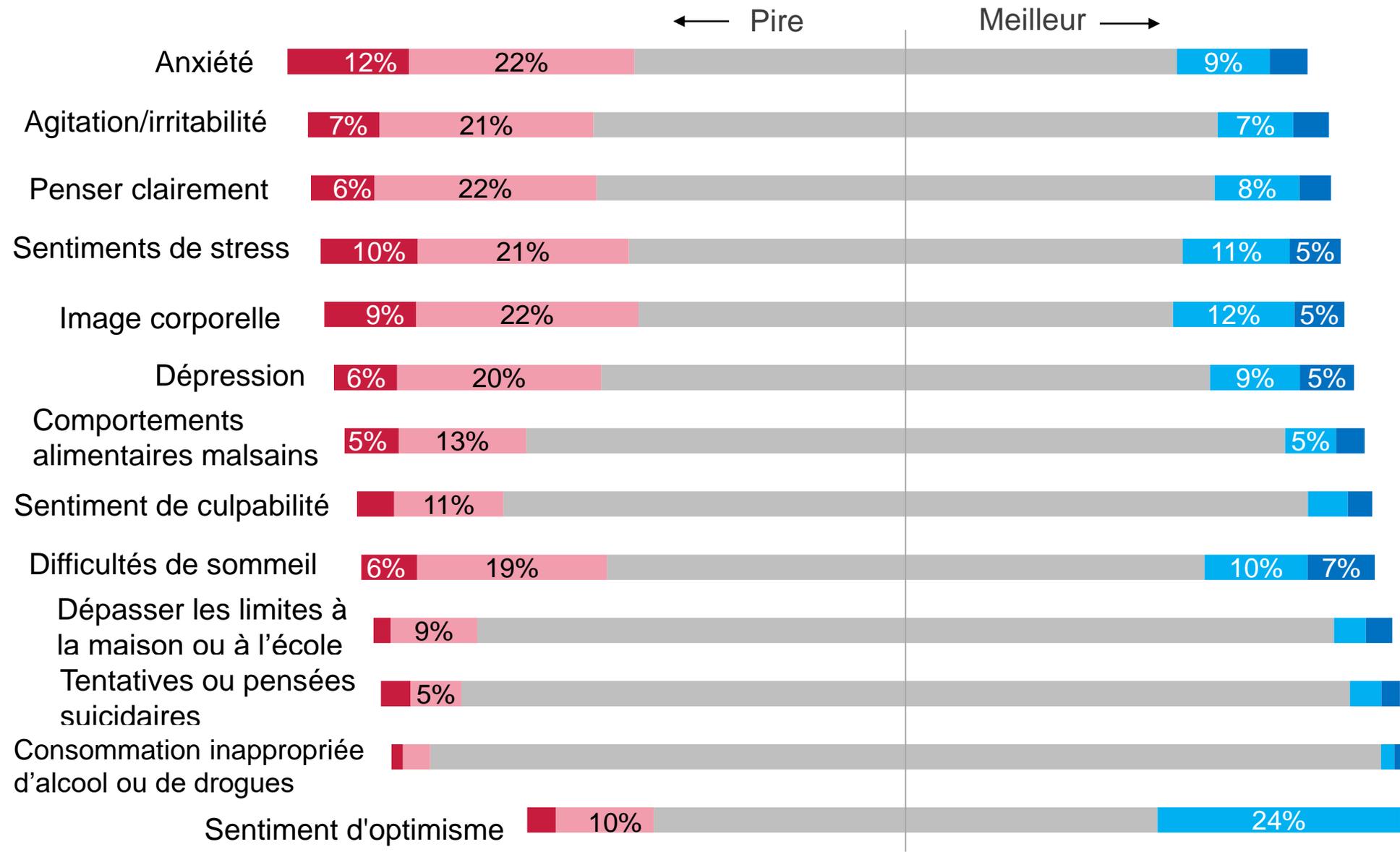
# Impact de l'ETI sur le bien-être des personnes atteintes de FK

Les personnes qui prennent actuellement de l'ETI (N = 571) signalent des améliorations dans de nombreux domaines du bien-être



# Impact de l'ETI sur le bien-être mental

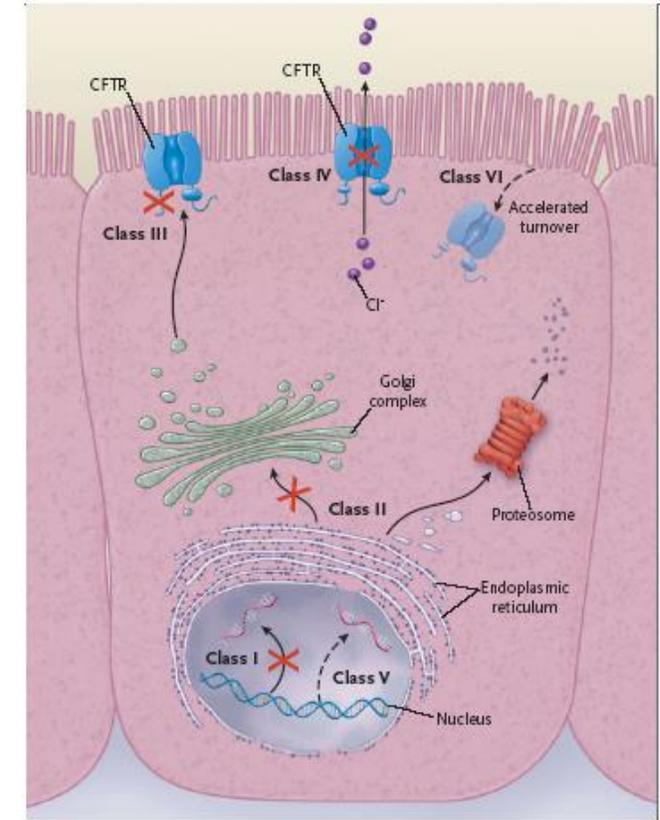
N = 571



# Modulateurs de CFTR et symptômes neuropsychiatriques

Changements dans la santé mentale qui coïncident avec le début des modulateurs

- *Qu'est-ce qui a été observé ?*
- *Qu'est-ce qu'on en pense ?*
- *Comment le gérer ?*



Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. NEJM. 2005;352: 1192-2001.

# Modulateurs de CFTR et symptômes neuropsychiatriques : *Qu'est-ce qu'on en pense ?*

- Hypothèse 1: **Non-relié**
- Hypothèse 2: **Impact psychologique**
- Hypothèse 3: **Effect direct du modulateur**
- Hypothèse 4: **Interaction médicament-médicament**

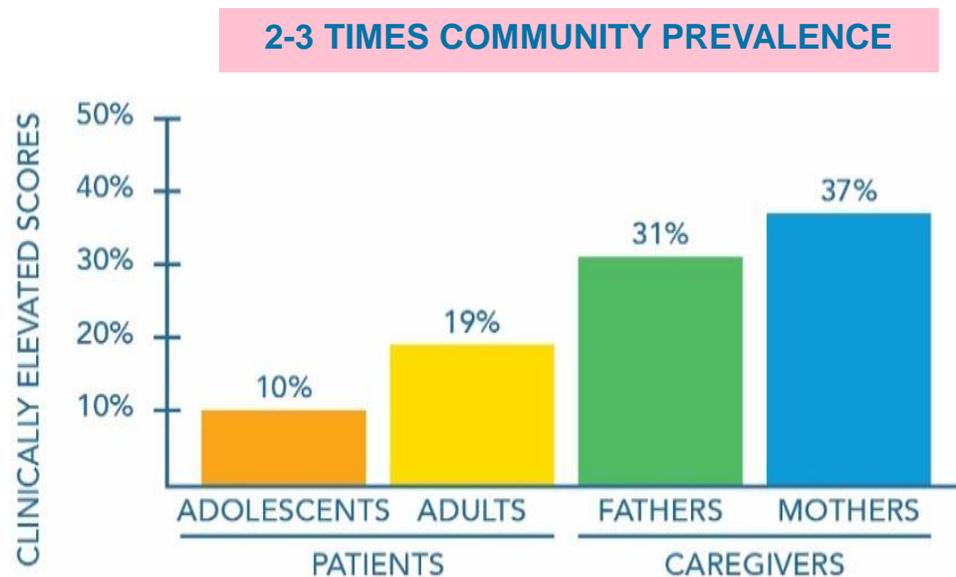
Talwalkar JS et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. *Psychosomatics*. 2017;58:343-54.



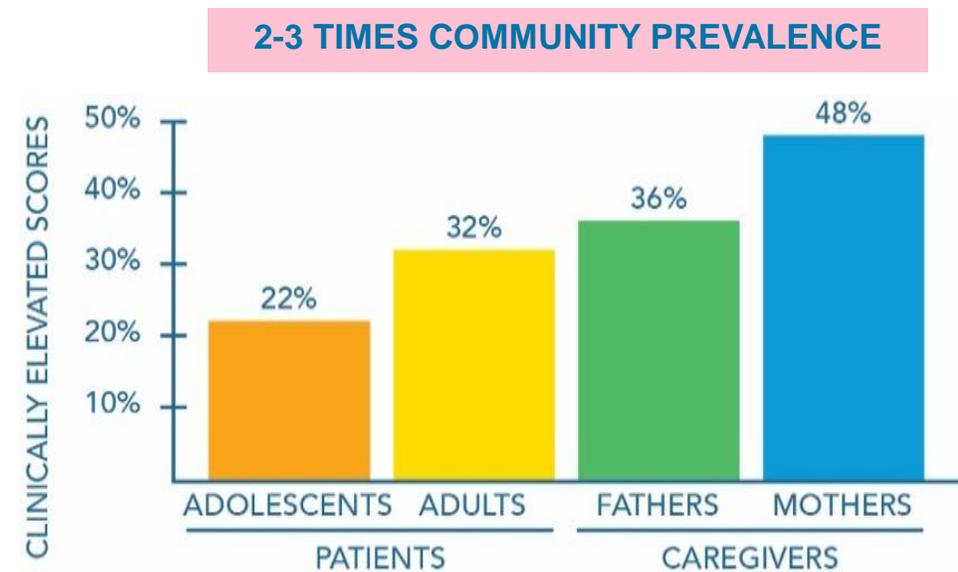
# Non-relié au modulateur de CFTR ?

**Les problèmes de santé mentale, y compris la dépression et l'anxiété, sont courants chez les personnes atteintes de FK**

- 2 à 3 fois la prévalence communautaire
- Facteurs déclencheurs potentiels : inflammation, perte/stress, isolement, toxicomanie



Prevalence of Depression among Individuals with CF and Parent Caregivers. Source: Quittner et al. Thorax. 2014;69(12):1090--7



Prevalence of Anxiety among Individuals with CF and Parent Caregivers. Source: Quittner et al. Thorax. 2014;69(12):1090--7



# Impact psychologique ?

**Significations complexes de la prise de modulateur très efficace**  
**—pas uniformément positif**

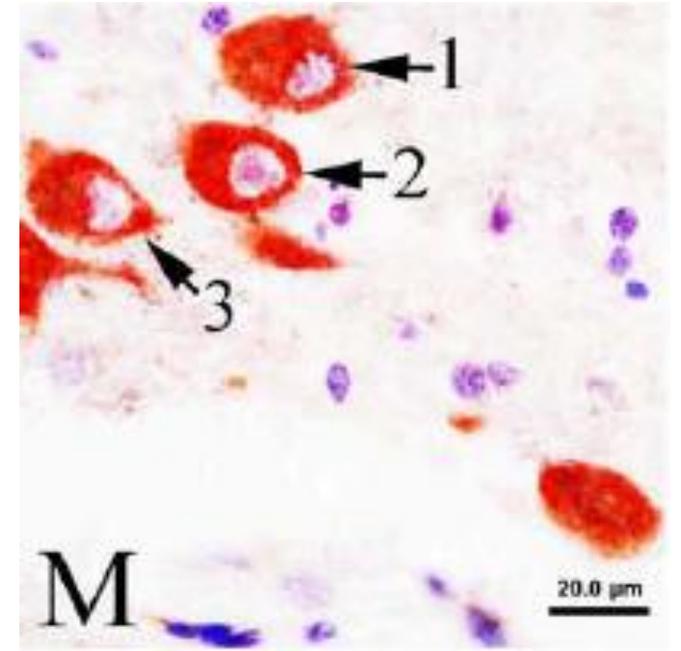


Improving Life with CF, CFF GEORG119Q10

- Regrets des choix passés
  - Soins médicaux, éducation, profession, relations
- « Je ne m’attendais pas à vivre si longtemps »
  - Objectifs de vie incertains
  - « Où est-ce que je vais en partant d’ici ? »
- Augmentation de la pression interne pour prendre soin de soi parfaitement
- Culpabilité du survivant
- Impact sur l’image corporelle

# Effect direct du modulateur de CFTR ?

- Le CFTR est présent dans les cellules neurales du cerveau
- Un modulateur pourrait également avoir un effet spécifique au médicament, sans rapport avec la modulation du CFTR
- **L'ivacaftor peut avoir des effets dans le cerveau** (Schneider 2018)
  - Il se lie aux récepteurs des neurotransmetteurs (sérotonine, norépinéphrine,  $\delta$ -opioïde) et aux transporteurs (dopamine)
  - L'ivacaftor a montré des avantages similaires à l'antidépresseur fluoxétine dans les modèles murins de dépression et d'anxiété
  - La combinaison de lumacaftor et d'ivacaftor a amélioré l'anxiété (AweScore CF) dans une petite étude chez l'humain (N = 23)



CFTR dans le lobe  
temporal du cerveau  
chez un humain en  
bonne santé

Guo Y et al. Expression and distribution of  
CFTR in neurons of the human brain. J  
Histochem Cytochem 2009.



Schneider EK et al. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. ERJ Open Res 2018.

Talwalkar JS et al. Cystic fibrosis transmembrane regulator modulators: implications for the management of depression and anxiety in cystic fibrosis. Psychosomatics. 2017;58:343-54.

# Interactions médicaments-médicaments avec les modulateurs du CFTR ?



Orkambi prescribing information  
[https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_lumacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_lumacaftor_ivacaftor.pdf)

Trikafta prescribing information:  
[https://pi.vrtx.com/files/uspi\\_elexacaftor\\_tezacaftor\\_ivacaftor.pdf](https://pi.vrtx.com/files/uspi_elexacaftor_tezacaftor_ivacaftor.pdf)

O'Brien et al. Chronic P-glycoprotein inhibition increases the brain concentration of escitalopram: potential implications for treating depression. *Pharma Res Per* 2015;3(6).

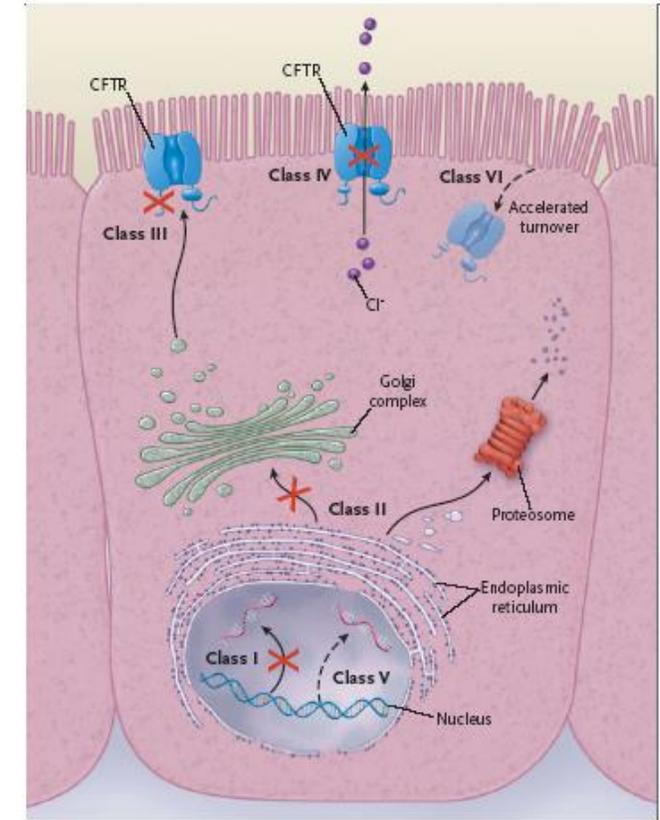
- **Le lumacaftor peut diminuer les niveaux d'antidépresseurs citalopram, escitalopram, sertraline (voie CYP3A)**
  - Cela pourrait entraîner une rechute des symptômes de dépression ou d'anxiété
  - La dose peut devoir être augmentée au démarrage du lumacaftor
- **L'ivacaftor peut augmenter les niveaux de certains médicaments, éventuellement escitalopram (voie p-glycoprotéine)**
  - Cela pourrait entraîner une augmentation des effets secondaires de l'escitalopram
  - La dose peut devoir être réduite au démarrage de l'ivacaftor
- **La carbamazépine et le millepertuis diminuent les concentrations de Trikafta® et de Kaftrio® (en particulier ivacaftor ; voie CYP3A)**
  - Le modulateur pourrait devenir moins efficace
- **Risque de syndrome sérotoninergique ?**



# Modulateurs de CFTR et symptômes neuropsychiatriques

Changements dans la santé mentale qui coïncident avec le début des modulateurs

- *Qu'est-ce qui a été observé ?*
- *Qu'est-ce qu'on en pense ?*
- *Comment le gérer ?*



Rowe SM, et al. Cystic fibrosis. NEJM. 2005;352: 1192-2001.

# Interventions à considérer



- **Aucune intervention**
    - Amélioration de la santé mentale ou symptômes légers/tolérables
  - **Interventions psychosociales**
    - Soutien pour l'ajustement et l'adaptation (image corporelle, changements de rôle)
    - Stratégies comportementales (p. ex., hygiène du sommeil pour l'insomnie)
    - Traitements psychothérapeutiques habituels pour les symptômes observés
  - **Interventions psychopharmacologiques habituelles pour les symptômes observés**
    - Y compris les changements de dose pour les interactions médicamenteuses
  - **Ajuster le modulateur et noter la réponse**
    - Arrêter le modulateur
    - Modification de dose non indiquée sur l'étiquette
      - Il n'existe pas de données pharmacocinétiques pour guider l'ajustement
    - Risque de perte d'avantages pour la santé
- Surveiller le chlorure de sueur pour le garder à portée normale ou à la limite ?

Spoletini G et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis.

J Cyst Fibros. 2022 Nov;21(6):1061-1065.



# La prise en charge des symptômes neuropsychiatriques chez les adultes traités par Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI)

Evelyne Baroud, MD

Nivedita Chaudhary, MPH

Anna M. Georgiopoulos, MD

## Objectifs

- Documenter la prévalence et la gravité des symptômes neuropsychiatriques associés à l'utilisation de l'ETI dans une population d'adultes référés en psychiatrie
- Décrire et évaluer rétrospectivement l'efficacité des stratégies utilisées pour y remédier

## Méthodes

- Examen des dossiers de personnes âgées d'au moins 18 ans au centre de traitement de la FK du Massachusetts General Hospital qui
  - ont commencé l'ETI avant mars 2022 (N = 148)
  - ont eu au moins une consultation externe avec une psychiatre spécialisée en la FK (N = 31; 21 %)

## Caractéristiques démographiques

- De 18 à 69 ans
- 68 % étaient des femmes
- Tous étaient blancs et non hispaniques
- ppFEV1 de référence 27 %-123 %
- Tous avaient une meilleure santé physique après l'ETI



# Trajectoires des symptômes : Amélioration de la santé mentale (N = 5)

## Exemple de cas: Amélioration de l'humeur et de l'anxiété— Aucune intervention

### Femme de 28 ans

- Dépression majeure qui a habituellement rechuté pendant les exacerbations pulmonaires
- Anxiété généralisée/panique aggravées lors des épisodes d'hémoptysie
- Elle prenait actuellement de la fluoxétine, avec du lorazépam au besoin pour la panique

### Elle a commencé ETI

- Elle a remarqué des avantages immédiats pour l'énergie, l'endurance, la toux, la qualité de vie, le fonctionnement
- Moins d'hémoptysie
  - pas de panique, moins d'anxiété
- l'excellente humeur et le plaisir

### Un écart dans la disponibilité d'ETI

- Elle a remarqué une rechute immédiate des symptômes pulmonaires et d'humeur/anxiété
- Rétablissement physique et émotionnel rapide au redémarrage de l'ETI



# Trajectoires des symptômes : Symptômes inchangés (N = 6)

- **Définition**

- Visites de suivi psychiatriques non notables
- Toute fluctuation des symptômes correspondait à la présentation avant l'ETI
  - et n'était pas liée au moment du début de l'ETI
  - et/ou était clairement prévue dans le contexte de facteurs de stress psychosociaux particuliers

- **Exemple de cas**

- Une femme de 20 ans avait des antécédents d'anxiété et du TDAH (trouble déficitaire de l'attention)
- Elle a connu une augmentation de l'inquiétude, de l'anxiété sociale, des symptômes obsessionnels compulsifs et de l'irritabilité qui ne correspondait pas dans le temps au début de l'ETI
- Elle a décrit ses symptômes comme étant clairement déclenchés par la pandémie de COVID-19, la transition vers l'université en présentiel pour la première fois, et la maladie grave d'un parent



# Trajectoires des symptômes : Aggravation des symptômes, possiblement liée à l'ETI (N = 4)

- **Définition**

- Aggravation importante en l'absence de nouveaux précipitants psychosociaux et
- avec l'initiation proximale à l'ETI
- mais aussi conforme au cours naturel du trouble psychiatrique préexistant

- **Exemple de cas**

- Un homme de 19 ans a été engagé par intermittence dans le traitement pour FK, TDAH, trouble bipolaire avec des symptômes psychotiques et l'abus de substances, qui comprenait l'hospitalisation psychiatrique préalable
- L'ETI a été débuté pendant une hospitalisation pour exacerbation pulmonaire après une période de perte au suivi
- En quelques jours, il a présenté des symptômes maniaques et psychotiques nécessitant son transfert vers l'unité de psychiatrie
- Quelques mois après sa sortie de l'hôpital, avec une adhésion incertaine aux médicaments psychiatriques ou à l'ETI, il a développé un épisode mixte dans le contexte de l'aggravation de l'abus de substances



# Trajectoires des symptômes : symptômes nouveaux ou qui s'aggravent, probablement liés à l'ETI (N = 16)

- **Définition**

- Symptômes inattendus dans le contexte de leurs antécédents psychiatriques antérieurs
- Et proximaux au début de l'ETI

- **Prévalence**

- 52 % des 31 adultes qui ont été référés à la psychiatre de la clinique de FK
- Au moins, 11 % des 148 adultes qui ont commencé à prendre de l'ETI à la clinique MGH

Types de symptômes	N
Trouble de mémoire, manque du mot, « brouillard cérébral »	9
Anxieux	6
Dépressifs	6
Difficulté d'attention	5
Troubles isolés du sommeil (insomnie, rêves vifs, cauchemars)	4
De fatigue	3
De manie (premier épisode)	3
Autre détresse psychologique (image corporelle, culpabilité du survivant, changements de rôle)	6



# Symptômes probablement liés à l'ETI : Interventions pour la survenue de la manie

## Exemple de cas : une femme dans la soixantaine

- Dépression unipolaire/anxiété en remission
- Elle prenait de l'escitalopram 10 mg, et mélatonine au besoin
- Elle n'avait jamais utilisé un modulateur

## Elle a commencé ETI

- FEV1 a augmenté de >10 points
- Les problèmes liés à la recherche de mots sont apparus en premier
- À 2 semaines elle a développé des sautes d'humeur sévères : « extrêmement agitée »

## Nouveaux symptômes de manie

- Un sommeil agité et des rêves vifs
- Des humeurs élevées qu'elle décrivait comme « presque grandioses » en ce qui concerne toutes les choses qu'elle pouvait faire maintenant que sa santé s'était améliorée
- Plus bavarde, sociable
- Distracte, « bondissant de sujet à l'autre »
- Incapable de lire ou de regarder la télé à cause d'une mauvaise attention
- « Ce n'est pas moi » : Elle était facilement en colère et criait sur les autres



# Symptômes probablement liés à l'ETI : Interventions pour la survenue de la manie

## Dans un état mixte

- Les symptômes dépressifs avaient également empiré
- Anxiété extrême avec humeurs hautes et basses « minute par minute »
- Des pensées suicidaires intenses tout au long de la journée
  - dans le passé, rares et fugaces

## Elle se sentait dans une impasse impossible

- « Trikafta est la cause de la pire expérience de ma vie, mais si je ne peux pas l'avoir je ne veux pas vivre »

## Interventions

- On a essayé de réduire les doses ou de cesser d'ETI et/ou de l'escitalopram à plusieurs reprises
  - Cette stratégie a amélioré la manie et la suicidalité
  - Ces symptômes se sont reproduits lorsque les médicaments ont été redémarrés
- Elle a commencé la psychothérapie
- Son état s'est stabilisé avec du clonazépam 0,25 mg la nuit et une dose réduite d'ETI
  - Un comprimé d'ETI le matin 4 jours par semaine
  - Elle a continué d'avoir une dépression intermittente et un sommeil insuffisant
  - Elle a préféré ne pas utiliser de stabilisateur d'humeur en raison d'effets secondaires



# Interventions entraînant une amélioration importante/très importante

Catégorie de symptômes	Stimulant	Bupro- pion	Augmenter la dose de l'anti- dépresseur	Benzo- diazepine	Médicament contre l'insomnie (melatonin, trazodone)	Changer le moment des doses de ETI	Diminuer la dose d'ETI	Arrêter l'ETI +/- changer de modulateur	Reprendre l'ETI	Référer à la psycho- thérapie
Attention/ concentration	4						1			
Mémoire ; « brouillard cérébral »	6						1	1		
Manque du mot							1			
Trouble isolé du sommeil				1	1		2			
Fatigue	1	1					1			
Dépression/anxiété	1		1	3		1	1			
(Hypo)manie				1				1	1	
Image corporelle/ alimentation désordonnée							1			1

# Considérations psychosociales du Trikafta® :

## Demande de fiche de conseils à [mentalhealth@cff.org](mailto:mentalhealth@cff.org)

- Versions adultes et pédiatriques pour les équipes de soins (pas un document à distribuer aux patients)

### Tips for CF Teams: Psychosocial Considerations of Trikafta for Families of Children 6 years and Older

#### *Purpose:*

With the recent approval for the use of Trikafta in children ages 6-11 years, the CF Foundation's Mental Health Advisory Committee (MHAC) created this "tip" sheet for CF care teams to support ongoing assessment and consideration of the psychosocial impact of Trikafta for families of younger children. Though not an exhaustive list, what follows are a few concerns from our community and suggestions for CF care teams when discussing Trikafta with younger patients and families. Please email us with any feedback, additional thoughts, or to request a consultation with an MHAC member: [mentalhealth@cff.org](mailto:mentalhealth@cff.org)

#### *How to use:*

- This tip sheet is NOT to be used as a patient/ family handout
- Review and discuss tips as a team before and/or after clinic visits, noting children and families who might need particular attention, follow-up, or support
- Regularly assess how families are experiencing Trikafta as we do not yet know all of the potential changes, particularly for this age group



# Information pour les personnes atteintes de FK

« TRIKAFTA »



Le seul organisme provincial « par et pour » les personnes vivant avec la fibrose kystique, et dédié à leur défense des droits et à leur soutien



Georgiopoulos AM. CFTR modulators and mental health/Modulateurs du CFTR et santé mentale. Santé Vous Bien (SVB) #46, Montréal, Canada, 2023.

**Dre Anna Georgiopoulos**  
Psychiatre spécialiste  
de la fibrose kystique

Boston (Massachusetts)  
États-Unis

## IMPACT DES MODULATEURS DU CFTR SUR LA QUALITÉ DE VIE ET LA SANTÉ MENTALE

Les modulateurs du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique, nommé CFTR pour Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator, en particulier la trithérapie Trikafta<sup>MD</sup> (elexa-

les relations entre les modulateurs du CFTR et la santé mentale. Cependant, il existe plusieurs façons de réfléchir à la possibilité et à la façon dont les modulateurs du CFTR pourraient être liés à des symptômes de trouble mental (Talwalkar, Koff, Lee, Britto, Mulenos, Georgiopoulos, 2017).

<https://www.vivreaveclafibrosekystique.com/publications/publications-sante-vous-bien/>



# Prochaine étape : CF Foundation Mental Health Research Working Group

## L'objectif du groupe de travail sur la recherche en santé mentale :

« faire progresser nos connaissances sur les problèmes de santé mentale dans la population de la mucoviscidose tout au long de la vie et de promouvoir la recherche clinique et translationnelle qui améliorera la prévention, le diagnostic et le traitement des complications liées à la santé mentale »

## Domaines de recherche « Areas of Focus » de la Fondation de la Fibrose Kystique en santé mentale

- *L'impact de la gestion de la mucoviscidose sur la santé mentale*
- Effet sur la dynamique familiale
- Anxiété
- Dépression/troubles de l'humeur
- Relations entre la santé mentale et la santé physique
- Relations entre les comorbidités et la santé mentale

<https://www.cff.org/key-research-priorities-applicants>



**Q&A**

