

## 17èmes Journées Scientifiques de la mucoviscidose

# Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale

---

Dr Rémy Bation

Service de Psychiatrie de liaison Lyon Sud – CRCM Adulte de Lyon

Equipe PSYR2 – Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, INSERM, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



# CONFLITS D'INTERET

Sous-titre de la diapositive

Aucun conflit d'intérêt en lien avec le sujet de cette présentation

# CONTEXTE

## Plus qu'une molécule : le début d'une « nouvelle ère »

Les modulateurs CFTE constituent probablement une avancée thérapeutique qui amènent un changement complet de paradigme

European Journal of Pediatrics (2021) 180:2731–2739  
<https://doi.org/10.1007/s00431-021-04168-y>

REVIEW

### A new era for people with cystic fibrosis

Marlou C. Bierlaagh<sup>1</sup> · Danya Muilwijk<sup>1</sup> · Jeffrey M. Beekman<sup>1</sup> · Cornelis K. van der Ent<sup>1</sup>



### A new era in cystic fibrosis care: always changing and adapting

Barry L. Diener<sup>a</sup>, Fredy Huertero<sup>b</sup>, Teresa Stables-Carney<sup>a</sup>,  
Maureen Hoelzer<sup>c</sup> and Catherine Kier<sup>a</sup>

### Understanding and addressing the needs of people with cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy

Katherine B Hisert, Susan E Birket, John Paul Clancy, Damian G Downey, John F Engelhardt, Isabelle Fajac, Robert D Gray, Marrah E Lachowicz-Scroggins, Nicole Mayer-Hamblett, Patrick Thibodeau, Katherine L Tuggle, Claire E Wainwright, Kris De Boeck

Lancet Respir Med 2023;  
11: 916–31

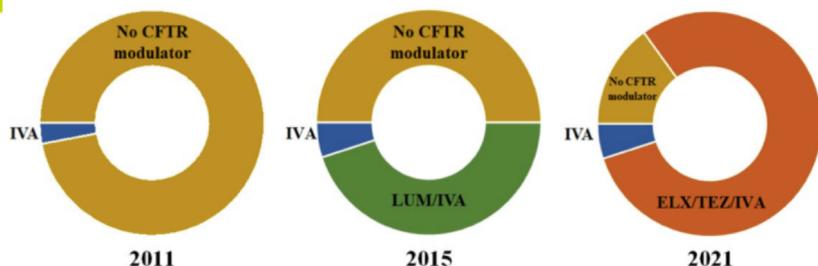
Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale

Curr Opin Pediatr 2023, 35:603 – 610



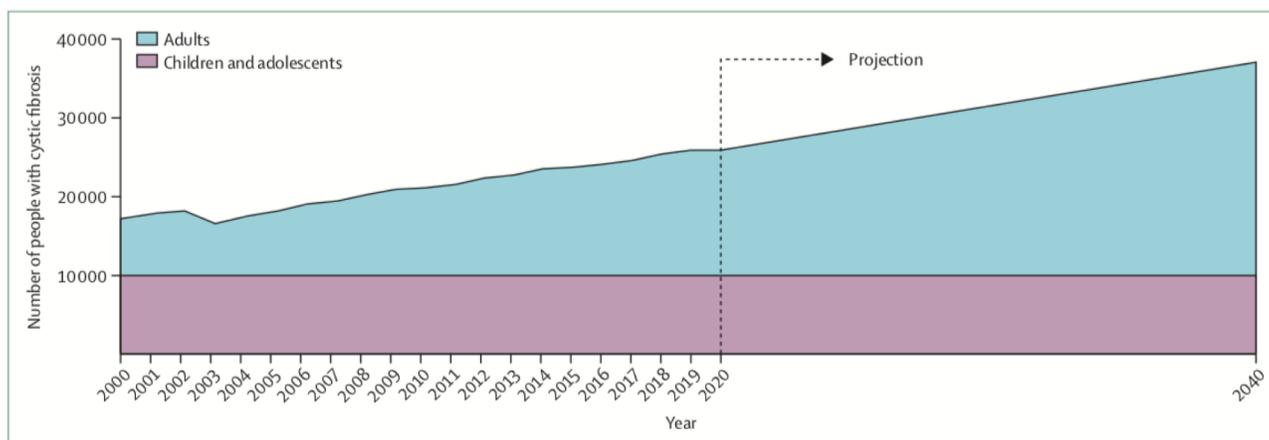
# CONTEXTE

Plus qu'une molécule : le début d'une « nouvelle ère »



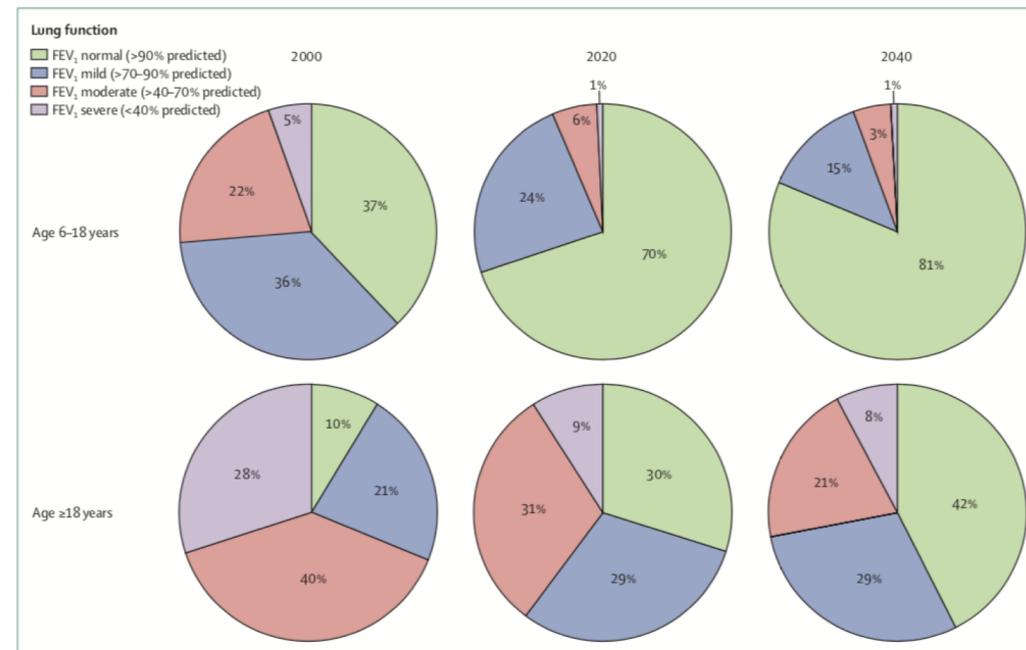
**Figure 2.** Proportion of the French CF population aged 12 years and older eligible for CFTR modulator therapy in 2011, 2015, and 2021 [20]. In 2011, only 3% of people with CF (pwCF) were eligible to receive

Regard, L.; Martin, C.; Burnet, E.; Da Silva, J.; Burgel, P.-R. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells* 2022, 11, 1769.



**Figure 1:** Changing demographics of the cystic fibrosis population

Change in the proportion of children (<18 years) and adults (≥18 years) in the cystic fibrosis population in the USA, based on data from the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2021,<sup>24</sup> with projected change up to 2040. Data presented at the 2022 North American Cystic Fibrosis Conference, Plenary 3.



**Figure 2:** Changing proportions of people with cystic fibrosis with severe lung disease

Past, current, and future predictions of the proportion of patients with severe lung disease, as measured by FEV<sub>1</sub>, based on data from the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2021.<sup>24</sup> Data presented at the 2022 North American Cystic Fibrosis Conference, Plenary 3.

Lancet Respir Med 2023;  
11: 916-31





# CONTEXTE

---

## Plus qu'une molécule : le début d'une « nouvelle ère »

- Dans d'autres domaines de la médecine, ce type d'avancée a souvent entraîné des évolutions des problématiques vers :
  - la question de l'observance au long cours
  - les problèmes de tolérance
  - la question de la qualité de vie
  - et un intérêt+++ sur la santé mentale
    - comme facteur participant à l'observance
    - comme facteur déterminant de la qualité de vie
  - la possibilité d'un effet paradoxale sur la santé mentale :

En oncologie, la période de rémission (1<sup>ère</sup> année) entraîne une majoration des problématiques de santé mentale (au maximum Le syndrome de Lazare)

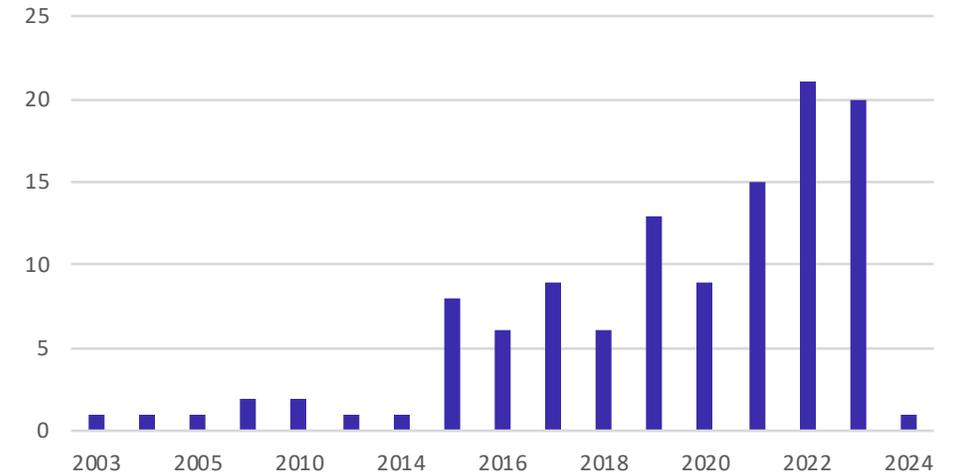
# CONTEXTE

## Une problématique d'intérêt majeur

- Dépression, instabilité psychique ou/et motrice, suicidalité, insomnie, troubles cognitifs non spécifiques (« brain fog »)
  - Ont été signalées après mise sur le marché par les professionnels et les patients++++
- Un thématique d'intérêt grandissant dans la littérature
- Pourrait
  - Entraver la poursuite du traitement
  - Entraîner des effets indésirables graves (TS...)

*Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale*

Publications





# CONTEXTE

---

Mise en garde EMA du 17 Juillet 2023

## Dépression

Des cas de **dépression** incluant **idées suicidaires et tentatives de suicide**, apparaissant généralement au cours des **trois mois** suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et chez des patients **ayant des antécédents de troubles psychiatriques**. Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.



# CONTEXTE

---

Ce que cela peut changer pour la santé mentale des patients :

1. Un impact direct de la molécule au niveau cérébrale : hypothèse de la iatrogénie ?
2. Un impact indirect de la molécule via ses effets sur la maladie et l'organisme : interaction molécule et pathologie (ex: modifications du microbiotes, de l'inflammation...)
3. Une difficulté d'adaptation des patients :
  - Au changement corporel
  - Au changement des perspectives d'avenir (pronostic)
  - Au changement des modifications de sa prise en charge soignante
  - Au changement des attitudes des proches, de la société
4. Une interaction avec un médicament psychotrope : interaction pharmacocinétique (CYP450)
5. Une meilleure prise en compte de la santé mentale par les soignants : effet « démasquant »
6. Une vigilance plus importante des patients sur ces aspects : augmentation de l'expression de plaintes (majorée par l'enjeux et les informations reçues)

# QUELS EFFETS ?

## Sous-titre de la diapositive

### Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events

© Bonnie Ramsey<sup>1</sup>, Christoph U. Correll<sup>2,3,4,5</sup>, David R. DeMaso<sup>6</sup>, Edward McKone<sup>7</sup>, Elizabeth Tullis<sup>8</sup>, Jennifer L. Taylor-Cousar<sup>9</sup>, Chenghao Chu<sup>10</sup>, Nataliya Volkova<sup>10</sup>, Neil Ahluwalia<sup>10</sup>, David Waltz<sup>10</sup>, Simon Tian<sup>10</sup>, and Marcus A. Mall<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Seattle Children's Research Institute and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; <sup>2</sup>The Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, New York; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>German Center for Mental Health (DZPG), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; <sup>7</sup>St. Vincent's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>8</sup>St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>National Jewish Health, Denver, Colorado; <sup>10</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin; and <sup>12</sup>Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Center for Lung Research, Associated Partner, Berlin, Germany

Am J Respir Crit Care Med Vol 209, Iss 3, pp 299–306, Feb 1, 2024

- L'analyse des RCT ne montrent pas de différence d'incidence avec le placebo
  - 3.32/100 person years (PY) in the pooled ELX/TEZ/IVA group (n = 1,711)
  - 3.24/100 PY in the pooled placebo group (n = 1,369)
- **Les études mesurant la dépression** (3 études et 9 communications de congrès avec un total de 951 patients; avec un suivi de 3 à 12 mois) **ne montrent pas d'évolution péjorative des échelles de dépression (PHQ9) (stable ou amélioré)**
- L'analyse des données de pharmacovigilance ne montre pas une incidence élevée au vue de la prévalence forte de la dépression
  - *depression-related events: 1.29/PY;*
    - Prévalence 18.7% chez les adultes 27.2% chez les adolescents (Lord L et al.2023. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2023)2 Jun 4. PMID: 35661229; PMCID: PMC9166202.
  - *suicidal ideation: 0.12/100 PY; and suicide attempt: 0.05/100 PY*

# QUELS EFFETS ?

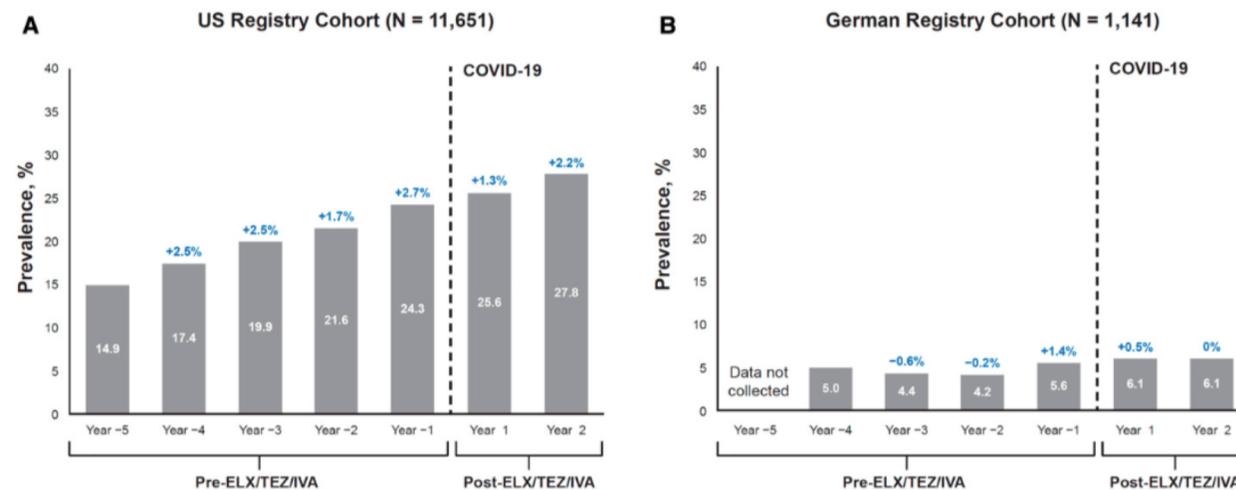
Sous-titre de la diapositive

Les études de registres des USA et Allemagne ne montrent pas de modification de l'évolution de l'incidence de la dépression après l'introduction des modulateurs CFTR

## Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events

Bonnie Ramsey<sup>1</sup>, Christoph U. Correll<sup>2,3,4,5</sup>, David R. DeMaso<sup>6</sup>, Edward McKone<sup>7</sup>, Elizabeth Tullis<sup>8</sup>, Jennifer L. Taylor-Cousar<sup>9</sup>, Chenghao Chu<sup>10</sup>, Nataliya Volkova<sup>10</sup>, Neil Ahluwalia<sup>10</sup>, David Waltz<sup>10</sup>, Simon Tian<sup>10</sup>, and Marcus A. Mall<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Seattle Children's Research Institute and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; <sup>2</sup>The Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, New York; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>German Center for Mental Health (DZPG), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; <sup>7</sup>St. Vincent's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>8</sup>St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>National Jewish Health, Denver, Colorado; <sup>10</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin; and <sup>12</sup>Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Center for Lung Research, Associated Partner, Berlin, Germany



**Figure 1.** Prevalence of depression reported in the elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) postauthorization safety study (PASS) longitudinal cohort before and after initiation of ELX/TEZ/IVA use. (A and B) Results using data from people with cystic fibrosis (pwCF) in the U.S. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (A) and the German Cystic Fibrosis Registry (Mukoviszidose eV) (B). Time periods include 5 years before ELX/TEZ/IVA initiation and 2 years (Year 1 and Year 2) after starting ELX/TEZ/IVA treatment. Change in prevalence of depression from the previous year is indicated in blue. COVID-19 = coronavirus disease.

# QUELS EFFETS ?

## Sous-titre de la diapositive

L'étude systématique des rapports de cas notent la fréquence importante de facteurs confondants (trouble psychiatrique préalable, impact de la pandémie COVID)

- Garder en tête l'épidémiologie des tentatives de suicide
  - 200 000/ an en France
  - Jeunes <25 ans +++
  - 10 000 décès
  - Augmentation significative chez les jeunes depuis 2020

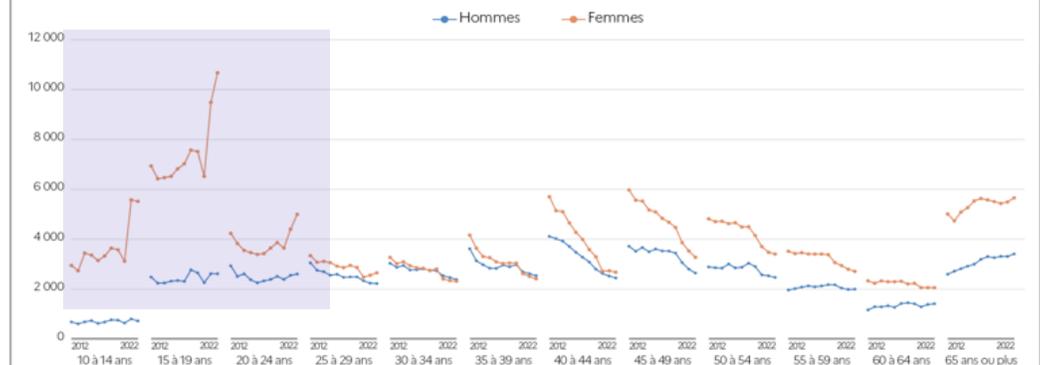
## Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events

② Bonnie Ramsey<sup>1</sup>, Christoph U. Correll<sup>2,3,4,5</sup>, David R. DeMaso<sup>6</sup>, Edward McKone<sup>7</sup>, Elizabeth Tullis<sup>8</sup>, Jennifer L. Taylor-Cousar<sup>9</sup>, Chenghao Chu<sup>10</sup>, Nataliya Volkova<sup>10</sup>, Neil Ahluwalia<sup>10</sup>, David Waltz<sup>10</sup>, Simon Tian<sup>10</sup>, and Marcus A. Mall<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Seattle Children's Research Institute and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; <sup>2</sup>The Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, New York; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>German Center for Mental Health (DZPG), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; <sup>7</sup>St. Vincent's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>8</sup>St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>National Jewish Health, Denver, Colorado; <sup>10</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin; and <sup>12</sup>Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Center for Lung Research, Associated Partner, Berlin, Germany

Am J Respir Crit Care Med Vol 209, Iss 3, pp 299–306, Feb 1, 2024

Nombre de patients annuels hospitalisés en MCO pour geste auto-infligé entre 2012 et 2022, par âge et par sexe



Note > MCO : médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie.

Lecture > En 2022, 5521 patientes âgées de 10 à 14 ans ont été hospitalisées en MCO en lien avec une lésion auto-infligée, elles étaient 2948 en 2012.

Champ > France entière, tous âges, patients hospitalisés au moins une fois avec un diagnostic associé et/ou principal de lésion auto-infligée (Code CIM-10 de X60 à X84).

Source > Système national de données de santé, CNAM.

© DREES

# QUELS EFFETS ?

## Sous-titre de la diapositive

- Un message clair :
  - Dans l'ensemble les modulateurs CFTR ne vont pas dégrader la santé mentale des patients
- Mais...
  - Il est possible qu'un sous groupe (entre 10 et 20%) va présenter une dégradation dans les premiers mois d'introduction
  - L'évolution globale peut être « saturée » par l'effet extrêmement positif des modulateurs sur la santé physique (on pourrait attendre une amélioration plus importante de la santé mentale)

Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale

## Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment and Depression-related Events

ⓑ Bonnie Ramsey<sup>1</sup>, Christoph U. Correll<sup>2,3,4,5</sup>, David R. DeMaso<sup>6</sup>, Edward McKone<sup>7</sup>, Elizabeth Tullis<sup>8</sup>, Jennifer L. Taylor-Cousar<sup>9</sup>, Chenghao Chu<sup>10</sup>, Nataliya Volkova<sup>10</sup>, Neil Ahluwalia<sup>10</sup>, David Waltz<sup>10</sup>, Simon Tian<sup>10</sup>, and Marcus A. Mall<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Seattle Children's Research Institute and Department of Pediatrics, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; <sup>2</sup>The Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, New York; <sup>3</sup>Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Hempstead, New York; <sup>4</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; <sup>5</sup>German Center for Mental Health (DZPG), Partner Site Berlin, Berlin, Germany; <sup>6</sup>Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts; <sup>7</sup>St. Vincent's Hospital, Dublin, Ireland; <sup>8</sup>St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; <sup>9</sup>National Jewish Health, Denver, Colorado; <sup>10</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin; and <sup>12</sup>Berlin Institute of Health at Charité - Universitätsmedizin Berlin and German Center for Lung Research, Associated Partner, Berlin, Germany

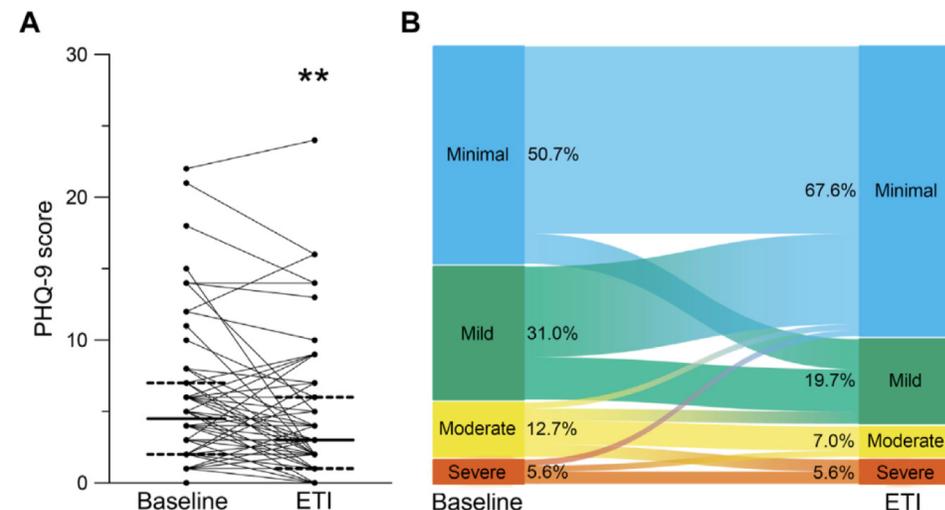
Am J Respir Crit Care Med Vol 209, Iss 3, pp 299–306, Feb 1, 2024

Editorial > Am J Respir Crit Care Med. 2024 Feb 1;209(3):239-241.

doi: 10.1164/rccm.202311-2159ED.

## Questions and Answers? Depression Symptoms Associated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment for Cystic Fibrosis

Tim W R Lee<sup>1</sup>, Alistair J A Duff<sup>2 3</sup>



Piehler L, Thalemann R, Lehmann C, Thee S, Rohmel J, Syunyaeva Z, € et al. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. Front Pharmacol 2023;14: 1179208.

# QUELS EFFETS ?

Étude PAPHILLON – Rieubet et al. en préparation

Anxiety, depression, self esteem and body image evolution pre and 6 months post high effective modulator therapy in a French cohort of adult people with Cystic Fibrosis

84 patients adultes ont été évalués à l'introduction du KAFTRIO et à 6 mois

- Des détériorations néanmoins rencontrées :
  - 5 patients pour les symptômes dépressifs
  - 7 pour l'anxiété
  - 17 pour l'estime de soi
  - 17 pour l'image de son corps
- Sans corrélation avec des paramètres cliniques initiaux ou de réponse
- Pas d'introduction de psychotrope

	Pre ETI	Post ETI	p-value
Center for Epidemiologic Studies – Depression Scale	14.3 ± 11.5	9.3 ± 9.2	<0.01
Hospital Anxiety and Depression Scale	7.2 ± 4.1	6.5 ± 3.8	0.01
Rosenberg Self-esteem Scale	32 ± 6.2	33.6 ± 5.2	<0.01
QIC	68.1 ± 12.7	72.2 ± 12.1	<0.01
Satisfaction scale for current quality of life	6.2 ± 2.1	8.3 ± 1.5	<0.01



# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Les effets iatrogènes psychiatriques

- sont difficiles à repérer car ce sont des symptômes non spécifiques, fréquents (prévalence annuelle 12.5% chez les adultes) et fluctuants
- Peuvent être sévères et nécessiter l'arrêt du traitement, avoir des conséquences graves (suicide)
- Il existe de nombreux exemples
  - *Anti-épileptiques: topiramate, levetiracetam*
  - *Isotretinoïd*
  - *Montelukast...*
  - *Anti-infectieux: méfloquine, éfavirenz*
  - *De nombreux psychotropes...*
- Dés débats souvent prolongés pour établir une causalité (ex: isotretinoïd...)



# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Critères imputabilité

- Critères de Naranjo (Naranjo et al. 1981) ou en France la méthode de Bégaud (Bégaud et al. 1985)
  - Imputabilité chronologique :
    - Délai compatible
    - Amélioration à l'arrêt
    - Réapparition au rechallenge
  - Imputabilité sémiologique
    - Absence de diagnostic différentiel
    - Présence d'autres facteurs favorisants
    - Examens paracliniques étayant la causalité
    - Explication pharmacodynamique
  - Imputabilité extrinsèque (bibliographique)
  - Effet/Dose
  - Absence de taux toxique

# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Critères imputabilité chronologique

- Décrit dans la période initiale (quelques semaines, <3 mois)
- La réponse aux arrêt n'est pas clairement établie (variable)
- Souvent l'arrêt n'est pas souhaité ni par le patient ni par le médecin
- La stratégie d'inversion des prises est proposée sans solide rationnel (baisse dose ivacaftor le soir pour l'insomnie)? et évaluation de l'intérêt
- la stratégie de baisse de dose (demi dose de KAFTRIO le matin) n'est pas non plus basée sur des recommandations solides et peut entrainer une perte d'efficacité
  - Possible de monitorer sur le chlorure dans la sueur (série de 13 patients)
  - Dosage sérique ?
  - Possible de remonter la posologie par la suite chez certains patients
- La réintroduction semble souvent possible (sans données solides)
- Parfois un changement de modulateurs CFTR a pu être proposé (Ivacaftor seul)



### Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis

G. Spoleitini<sup>a,b</sup>, L. Gillgrass<sup>a</sup>, K. Pollard<sup>a,c</sup>, N. Shaw<sup>a,d</sup>, E. Williams<sup>a</sup>, C. Etherington<sup>a</sup>, I.J. Clifton<sup>a</sup>, D.G. Peckham<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Regional Adult CF Centre, St James's University Hospital, Leeds Teaching Hospital NHS Trust, Leeds, United Kingdom

<sup>b</sup>Leeds Institute of Medical Research, University of Leeds, Leeds, United Kingdom

<sup>c</sup>Department of Physiotherapy, Leeds Teaching Hospital NHS Trust, Leeds, United Kingdom

<sup>d</sup>School of Healthcare, University of Leeds, Leeds, United Kingdom



Frontiers in Pharmacology | 11th Brief Research Report  
PUBLISHED 27 April 2023  
doi:10.3389/fphar.2023.1156621

### Individualized approach to elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor dosing in cystic fibrosis, in response to self-reported anxiety and neurocognitive adverse events: A case series

Hisham Ibrahim<sup>1,2</sup>, Hammad Danish<sup>1</sup>, David Morrissey<sup>1,2</sup>, Kevin F. Deasy<sup>1,2</sup>, Mairead McCarthy<sup>1</sup>, James Dorgan<sup>1</sup>, Claire Fleming<sup>1</sup>, Ciara Howlett<sup>1</sup>, Sarah Twohig<sup>1</sup>, Tamara Vagg<sup>1,2</sup>, Desmond M. Murphy<sup>1,2</sup>, Michael Maher<sup>1,2</sup> and Barry J. Plant<sup>1,2\*</sup>

1onnissey D. Dorgan J. Twohig S. Vagg T. VJ Plant BJ (2023).

<sup>1</sup>Cork Centre for Cystic Fibrosis (CCF), Cork University Hospital, University College Cork, Cork, Ireland, <sup>2</sup>HRB Clinical Research Facility, University College Cork, Cork, Ireland

Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale



# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Critères imputabilité: Mécanismes possibles

- le CFTR est exprimé dans le système nerveux central entre autre au niveau hypothalamus (rythme circadien) et probablement de façon ubiquitaire
- Pour quel rôle?
- Possiblement qu'un rétablissement de fonction tardif peut entrainer des effets défavorables au sein d'un cerveau qui se serait « adapté » à un fonctionnement avec des CFTR non fonctionnels
- Curieusement : peu de manifestations neurologiques dans la mucoviscidose??

Guo Y, Su M, McNutt MA, Gu J. Expression and distribution of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in neurons of the human brain. J Histochem Cytochem. 2009 Dec;57(12):1113-20. doi: 10.1369/jhc.2009.953455. Epub 2009 Aug 3

# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Mécanismes possibles : effet sérotoninergique

### IVACAFTOR

affinité pour 5HT2C Muscarinique1, ,  
 $\beta$ 3 adrenergic,  $\delta$ -opioid recepteur, dopamine  
transporteur, ...)

• Un métabolite actif hydroxymethylivacaftor  
(iva-M1) (activité 1/6<sup>ème</sup>)

affinité pour 5HT2C, M3

• Et un métabolite inactif ivacaftorcarboxylate  
(iva-M6) (activité 1/50<sup>ème</sup>) affinité forte  
5HT2A

• Effet positif sur des modèles de dépression  
animaux (40mg/kg)

*Impact des modulateurs CFTR sur la  
santé mentale*

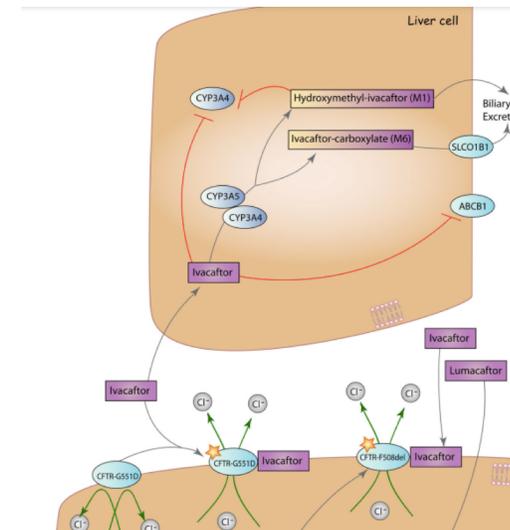
## The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites

Elena K. Schneider<sup>1,2</sup>, Rachel M. McQuade<sup>3</sup>, Vincenzo C. Carbone<sup>4</sup>,  
Felisa Reyes-Ortega<sup>5</sup>, John W. Wilson<sup>6,7</sup>, Brenda Button<sup>6,7</sup>, Ayame Saito<sup>3</sup>,  
Daniel P. Poole<sup>3</sup>, Daniel Hoyer<sup>2,8,9</sup>, Jian Li<sup>10,11</sup> and Tony Velkov<sup>1,2,11</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Australia. <sup>2</sup>Dept of Pharmacology and Therapeutics, School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, The University of Melbourne, Parkville, Australia. <sup>3</sup>Drug Discovery Biology, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Australia. <sup>4</sup>Animal Science, AgResearch Limited, Palmerston North, New Zealand. <sup>5</sup>Dept of Applied Physics, Sciences Faculty, University of Granada, Granada, Spain. <sup>6</sup>Dept of Medicine, Monash University, The Alfred Hospital, Melbourne, Australia. <sup>7</sup>Cystic Fibrosis Service, The Alfred Hospital, Melbourne, Australia. <sup>8</sup>The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, The University of Melbourne, Parkville, Australia. <sup>9</sup>Dept of Molecular Medicine, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA. <sup>10</sup>Monash Biomedicine Discovery Institute, Dept of Microbiology, Monash University, Clayton, Australia. <sup>11</sup>These two authors contributed equally to this work.

**Correspondence:** Tony Velkov, Dept of Pharmacology and Therapeutics, The University of Melbourne, Parkville, Victoria 3010, Australia. E-mail: tony.velkov@unimelb.edu.au

Schneider EK, McQuade RM, Carbone VC, et al. The potentially beneficial central nervous system activity profile of ivacaftor and its metabolites. ERJ Open Res 2018;





# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Mécanismes possibles : effet sérotoninergique

- 5HT2C:
  - Sa stimulation inhibe des voies noradrénergiques et dopaminergiques
  - Pourrait être responsable des effets indésirables de début de traitement des ISRS
  - La down-regulation des 5HT2C correspondrait à la période d'efficacité des AD
  - AGOMELATINE tout comme la FLUOXETINE sont des AD avec des propriétés antagoniste 5HT2C
- 5HT2A :
  - Activé par LSD, psylocybin
  - Plusieurs médicaments avec des EI psychiatriques ont des propriétés agonistes (EFAVIRENZ, MEFLOQUINE)
  - Plusieurs AD sont antagonistes : mirtazapine, mianserine, tricycliques
  - Plusieurs AP de nouvelle génération sont antagonistes

# 1) IATROGENIE DIRECTE

## Mécanismes possibles : effet sérotoninergique

- L'IVACAFTOR et ses métabolites pourraient avoir un effet sur les systèmes sérotoninergiques
- Ces systèmes régulent de nombreuses fonctions dont le sommeil, l'anxiété, l'humeur... en interaction avec d'autres neurotransmetteurs
- Il est difficile de déterminer l'effet car celui-ci est très variable selon les sous types de récepteurs, l'âge, et la durée d'exposition...
- Sur ce que l'on sait des ISRS:
  - Un syndrome dit d'activation (« antidepressant induced jitteriness/anxiety syndrome ») : anxiété, insomnie, irritabilité, agitation, suicidalité est possible
  - Les jeunes adultes et adolescents et enfants ainsi que les patients avec trouble bipolaire sont peut être plus sensibles
  - les **taux sériques élevés** pourraient le favoriser
  - Il existe des mécanismes de rétrocontrôle important expliquant des effets négatifs souvent transitoires sur les premières semaines (2 ou 3 semaines)



## 2) EFFETS INDIRECTS VIA LES EFFETS SUR LA MALADIE

Modulation de l'inflammation périphérique ou de la dysbiose intestinale...

- L'inflammation périphérique est un facteur associé à la dépression  
les modulateurs modifient l'expression des protéines de l'inflammation (Hoppe et al 2022)
- Dysbiose et modification de la perméabilité intestinale probablement présente dans la mucoviscidose



# 3- DIFFICULTES D'ADAPTATION

L'importance des changements cliniques avec les modulateurs CDFTR constituent un bouleversement existentiel qui peut entraîner des difficultés initiales à reprendre des repères dans cette nouvelle vie

- Diminution du temps consacré aux soins (kiné, aérosol, hospitalisation...) et perte de certains soins très ritualisés depuis longtemps
- Possibilité de se projeter à court voir à moyen terme
- Changement du regard des autres et de son identité sociale
- Certains patients atteints de mucoviscidose avaient désinvesti des projets importants de vie du fait de leur pathologie (deuil anticipé)
  - Ex: Marc 51 ans débute pour la première fois un projet professionnel
- Certains patients peuvent ressentir une certaine « pression » ou empressement à faire quelques chose de cette vie (hyperactivité possible) : « rattraper le temps perdu »
- Certains patients expriment des angoisse de mort : maintenant que « la cause de la mort n'est plus connue »



# 4) INTERCATION PHARMACOCINETIQUES

## Métabolisme ralentie de l'ETI?

- Une exposition à des taux élevé de modulateurs CFTR(en particulier IVACAFTOR et métabolite) pourrait être responsable d'effets indésirables neuropsychiatriques
  - Absorption variable avec la prise avec des lipides, la fonction exocrine du pancreas, le ralentissement du transit...
  - CYP P450 3A4 3A5:  
peut être inhibé par l'inflammation, pas des inhibiteurs (dont le LUMACAFTOR)

# 4) INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES

## Interaction avec des psychotropes

- les modulateurs modifieraient l'exposition à un psychotrope (entre autre les ISRS)

LUMACAFTOR est un inhibiteur puissant 3A (IVACAFTOR faible)

IVACAFTOR peut inhiber 2C9

LUMACAFTOR pourrait inhiber CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 et CYP2C19

IVACAFTOR faible inhibiteur pgp LUMACAFTOR : inducteur ou inhibiteur pgp?

En fait assez théorique car la plupart des ISRS sont pas ou peu métabolisés par le 3A et l'impact du KAFTRYO semble plutôt faible sur les P450 et pgp

Table 5.—Some Likely Substrates and Inhibitors of Cytochrome P-450 3A4\*†

Substrates		Inhibitors‡
<i>Antidepressants</i>	<i>Sedative-hypnotics</i>	Ketoconazole
Nefazodone	Alprazolam	Itraconazole
Sertraline	Clonazepam	Erythromycin
TCA demethylation	Diazepam	Nefazodone
Venlafaxine	Midazolam	Fluvoxamine
(N-demethylation)	Triazolam	
<i>Antihistaminics</i>	Zolpidem	
Astemizole	<i>Corticosteroids</i>	
Loratadine	Dexamethasone	
Terfenadine	Ethinyl estradiol	
<i>Cardiovascular drugs</i>	Testosterone	
Diltiazem	<i>Miscellaneous</i>	
Lidocaine	Carbamazepine	
Nifedipine	Cisapride	
Propafenone	Cyclosporine	
Quinidine	Dextromethorphan	
Verapamil	(N-demethylation)	
R-warfarin	Erythromycin	



# 5) L'EFFET "DEMASQUANT"

des facteurs « contenant » au niveau psychiques diminuent

- Les CRCM et leurs personnels ont un rôle soignant des difficultés psychiques qui de par l'allègement du suivi va diminuer
- Ex: Nicolas 19 ans qui présente une mucoviscidose peu sévère associé à un trouble du neuro-développement complexe (TDAH, retard mental léger, troubles dys) et un parcours de vie difficile (père absent, a été placé en foyer...)
  - Depuis la kaftrio: de plus en plus d'opposition, conflits au foyer
  - Son éducatrice nous dit « avant, quand il allait à l'hôpital ça lui faisait du bien, il revenait plus apaisé et moins conflictuel, maintenant qu'il n'a plus de cure d'anti-biotique à l'hôpital c'est plus difficile... »



# 5) L'EFFET "DEMASQUANT"

## « l'arbre qui cache la forêt »

- L'attention peut être davantage portée sur la santé mentale « maintenant que ça va mieux... »
- Parfois on a interprété des difficultés psychiques comme la conséquences directes et inévitables de la maladie
- Ex: Sylvain 23 ans présente une mucoviscidose peu sévère et une problématique de trouble de la personnalité dépendant
  - Avant le Kafrio la situation est déjà difficile : Sylvain accuse ses parents, sa famille de ne pas tenir compte de sa maladie et ne pas faire d'effort de compréhension à son égard. Il lui est difficile de s'autonomiser comme adulte entre autre sur le plan professionnel alors qu'il a de bonnes aptitudes scolaires
  - Avec le Kafrio, il a ressenti une pression grandissante pour qu'il avance sur son projet professionnel, une diminution des attitudes "protectrices" qui a entraîné des conflits majeurs avec des crises suicidaires



## 5) L'EFFET "DEMASQUANT"

- Il existe aussi souvent un décalage dans l'évolution du vécu entre le patient, ses proches, la société (« maintenant que tu es guéri »)
- Julie 24 ans qui va bien sur le plan somatique depuis le KAFTRIO, qui par ailleurs à une faible estime d'elle-même et une peur de l'abandon envahissante
  - « ce matin, mon copain m'a pas envoyé de SMS alors que j'allais au CRCM alors qu'il le fait toujours d'habitude
  - Nous avons pu reprendre avec elle que les enjeux n'étaient sûrement plus les mêmes aujourd'hui ce dont elle a pu convenir et qui l'a aidé à ne pas vivre douloureusement cette situation



# 6) AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DES PLAINTES

Sous-titre de la diapositive

L'expression de ce type de plainte peut être augmentée chez les patients

- Par la diminution d'autres problématiques (somatiques)
- Par les discours entendu (contamination sociale)
- Par le l'anxiété qui peut exister autour des modulateurs (enjeux de la poursuite) (effet NOCEBO)

# 6) AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DES PLAINTES

## Illustrations

- Marie, 32 ans diagnostiquée à 2 ans.  
S'inquiète après environ 3 mois de prise de KAFTRIO de :
  - insomnie
  - hyperémotivité émotionnelle
  - moments de détresse émotionnelle intense avec des idées de mort
- Elle pense assez vite au KAFTRIO car a lu que des patients décrivaient ce type de difficultés depuis la prise du KAFTRIO
- Aujourd'hui avec la recul, on repère avec elle de nombreux autres explications
  - Elle ne reconnaît plus son corps (+ 5kg) et reconnaît un chamboulement profond de son rapport à l'alimentation
  - Elle ne comprend plus son corps : « je ne sais plus quand s'inquiéter » (a tardé à se faire prendre en charge pour une angine)
  - Son odeur corporelle a changé
  - Elle a connu de nombreuses évolutions sur le plan personnel depuis le KAFTRIO (elle travaille à son compte sans « que personne ne sache qu'elle est malade »)
  - Par ailleurs, certains symptômes étaient présents avant le KAFTRIO:
    - Hyperémotivité pour laquelle elle repère une cyclicité possiblement en lien avec un syndrome dysphorique prémenstruel
    - Insomnie fluctuante ancienne
- Elle a « d'elle-même » décidé d'arrêter le kaftrio et a constaté un mieux sur le plan émotionnel (pas sur le plan du sommeil) au bout de 2 semaines environ
- Depuis elle a alterné des périodes de prises sur quelques semaines et des périodes d'arrêt (2-3 semaines) avec réapparition régulière de période d'instabilité émotionnelle



# 6) AUGMENTATION DE L'EXPRESSION DES PLAINTES

## Illustrations

.Nathan 22 ans étudiant a alerté le CRCM pour une anxiété et selon lui un TDAH qui s'aggrave depuis qu'il prend le KAFTRIO

on comprend qu'il a toujours présenté des difficultés de maintien de l'intérêt et de l'attention dans la durée, qu'il avait eu un bilan neuropsychologique complet dans l'enfance qui évoquait un potentiel intellectuel élevé (140) et une forte anxiété

Il convient que le contexte de mise en route du kaftrio n'était pas anodin :

6 mois sans scolarité, où il est beaucoup resté chez lui, n'avait pas de cadre

On a repris un travail de compréhension de ses particularités de fonctionnement évoqué un diag de TDAH en cours d'exploration évoquer des pistes de prise en charge de son anxiété (TCC ou ISRS)

Sa situation semble se stabiliser progressivement.

# Take home messages

- l'évaluation des difficultés psychiques doit être systématique entre autres au moment de l'introduction d'un modulateur CFTR
  - détresse émotionnel (tristesse installée ou accès de colère ou tristesse)
  - projections dans l'avenir
  - idées suicidaires
  - anxiété
  - sommeil,
  - comportement alimentaire
  - plaintes cognitives
  - La prise de traitement psychotrope (indication, durée, effet...)
  - Les antécédents de suivi psychologue, psychiatre
- Discuter de ces aspects au moment de l'introduction en étant « rassurant »
  - La majorité des patients n'ont pas de difficulté
  - Ces difficultés sont transitoires ou peuvent être diminuées par la prise en charge dans la majorité des cas
  - Elles relèvent de mécanismes complexes dont les difficultés d'adaptation
  - Insister sur la spécificité de chaque situation
- Suivre ces aspects de façon systématique
- C'est une responsabilité partagée au sein des équipes de CRCM +++++
- S'assurer de la collaboration avec un PSYCHIATRE DE LIAISON+++++

# Take home messages

- Le travail de ECFS Mental Health working groupe indiquait en effet : il existe un consensus que le/la psychologue soit le réfèrent des soins en santé mentale mais que cette responsabilité doit être partagée au sein de l'équipe multidisciplinaires
- En 2019 50 % (94 centres) avaient implémentées un dépistage systématique en Europe
- 6000 patients screenés entraînant 551 adressages et 84 crises suicidaires.

Journal of Cystic Fibrosis 18 (2019) 299–303



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)

Journal of **Cystic  
Fibrosis**

## Mental Health screening in cystic fibrosis centres across Europe

J. Abbott<sup>a,\*</sup>, T. Havermans<sup>b</sup>, S. Jarvholm<sup>c</sup>, E. Landau<sup>d</sup>, Y. Prins<sup>e</sup>, U. Smrekar<sup>f</sup>, D. Staab<sup>g</sup>, L. Verity<sup>a</sup>, M. Verkleij<sup>h</sup>, on behalf of the ECFS Mental Health Working Group



*Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale*



ORIGINAL ARTICLE

International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety

Alexandra L Quittner,<sup>1</sup> Janice Abbott,<sup>2</sup> Anna M Georgiopoulos,<sup>3</sup> Lutz Goldbeck,<sup>4</sup> Beth Smith,<sup>5</sup> Sarah E Hempstead,<sup>6</sup> Bruce Marshall,<sup>7</sup> Kathryn A Sabadosa,<sup>6</sup> Stuart Elborn,<sup>8</sup> the International Committee on Mental Health

Quittner AL, Abbott J,

Georgiopoulos AM, et al. Thorax 2016;71:26–34.



**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON



# Take home messages

## Que faire en cas de plainte neuropsychiatriques chez un patient sous modulateurs CFTR?

- Évaluer assez précisément la sémiologie et son évolution depuis l'introduction
  - Évaluer les autres facteurs explicatifs possibles
    - Vécu corporel
    - Adaptation aux modifications de perspectives...
  - Éliminer un problème pharmacocinétique (forte exposition aux modulateurs ou perte d'efficacité d'un psychotrope)
  - Évaluer le risque suicidaire
- 
- Si l'imputabilité semble probable et en fonction du rapport bénéfice-risque : discuter avec le patient d'une adaptation du traitement en expliquant les limites de nos connaissances (décision partagée avec le patient)
  - Considérer l'intérêt de l'apport d'une évaluation psychiatrique



---

Merci à l'équipe du CRCM adulte de Lyon

MERCI POUR VOTRE ATTENTION



# DIAPOSITIVE DEUX COLONNES



## Titre du paragraphe 1

---

Maximincto od essi sime voluptati ipis maximus.  
Liquatem voluptatur, con plabo. Ut que dUm quiae cus sus  
event velibus.

Rate conseris ma as dolupta idis aut apicide ruptatio.

Et expedis eossimpere mod mostinihil mo et.

Puditecte enimilluptae laboreri odi santotam as seque cor  
autem con restiistia volo.

## Titre du paragraphe 2

---

Maximincto od essi sime voluptati ipis maximus.  
Liquatem voluptatur, con plabo. Ut que dUm quiae cus sus  
event velibus.

Rate conseris ma as dolupta idis aut apicide ruptatio.

Et expedis eossimpere mod mostinihil mo et.

Puditecte enimilluptae laboreri odi santotam as seque cor  
autem con restiistia volo.

# DIAPOSITIVE AVEC GRAPHIQUE

## Titre du paragraphe

Maximincto od essi sime voluptati ipis maximus.  
Liquatem voluptatur, con plabo. Ut que dUm quiae cus  
sus event velibus.

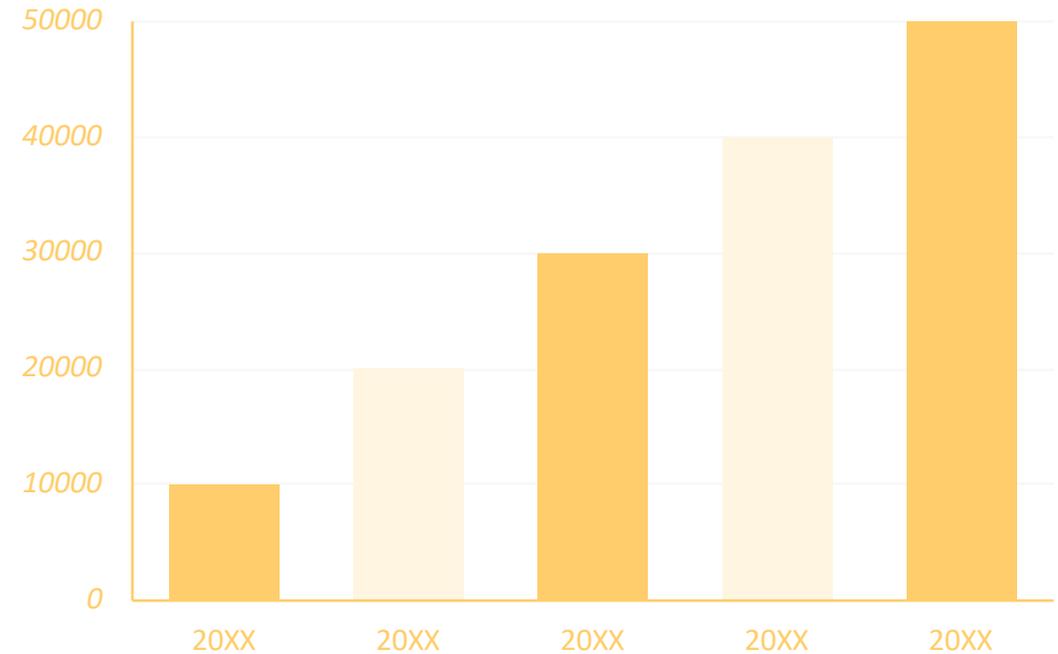
Rate conseris ma as dolupta idis aut apicide ruptatio.

Et expedis eossimpere mod mostinihil mo et.

Puditecte enimilluptae laboreri odi santotam as seque  
cor autem con restiistia volo.

## Titre du graphique

Série 1



# CONTEXTE

## Plus qu'une molécule : le début d'une « nouvelle ère »

- Dans d'autres domaines de la médecine, ce type d'avancée a souvent entraîné des évolutions des problématiques vers :
  - la question de l'observance au long cours
  - les problèmes de tolérance
  - la question de la qualité de vie
  - et un intérêt+++ sur la santé mentale
    - comme facteur participant à l'observance
    - comme facteur déterminant de la qualité de vie
  - la possibilité d'un effet paradoxale sur la santé mentale :

En oncologie, la période de rémission (1<sup>ère</sup> année) entraîne une majoration des problématiques de santé mentale (au maximum Le syndrome de Lazare)

- Antirétroviraux et HIV
- Immunothérapie et mélanome

*Impact des modulateurs CFTR sur la santé mentale*



*Psychosom Med*, 2022 Oct; 84(8): 859–862.  
Published online 2022 Sep 30. doi: [10.1097/PSY.0000000000001134](https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000001134)

PMCID: PMC9553253  
PMID: [36214528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36214528/)

The Interaction of HIV With Mental Health in the Modern Antiretroviral Therapy Era

Adam W. Carrico, PhD, Leah H. Rubin, PhD, MPH, and Robert H. Paul, PhD

Received: 19 December 2022 | Revised: 12 June 2023 | Accepted: 18 June 2023  
DOI: [10.1002/pon.6184](https://doi.org/10.1002/pon.6184)

REVIEW

WILEY

**Psychological and behavioral symptoms in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis**

Josefine T. Danielsen<sup>1,2</sup> | Louise Strøm<sup>1,2</sup> | Sofie M. Knutzen<sup>1,2</sup> | Henrik Schmidt<sup>3</sup> | Ali Amidi<sup>1,2</sup> | Lisa M. Wu<sup>1,2,3,4</sup> | Robert Zachariae<sup>1,2</sup>

