

## 18èmes Journées Scientifiques de la Mucoviscidose

# Effets neuro-psycho-comportementaux sous modulateurs : que dit la littérature ?

Dr Tiphaine ROUSSEY, CRCM  
Nantes pédiatrie

# Disclosures

- Zambon
- Vertex

# Plan

- De quels effets parle-t-on ?
- Une vue d'ensemble : score global anxiété/dépression et QDV (articles et chiffres Registre). Une réalité = ont été rajoutées dans « notice »
- Mais petite proportion de patients avec aggravation de leur état psychique et/ou nvx sympt neuropsych
- Hypothèses neurophysio / pas de lien dosages sanguins
- Stratégies proposées en cas d'EI neuropsych (pister pour mieux diagnostiquer, réduction de posologies)
- Cas particulier de la petite enfance

# De quels effets parle-t-on ?

Symptômes anxieux

Symptômes dépressifs, idéations suicidaires, tentatives de suicide

Irritabilité, troubles de l'humeur, changements brusques d'humeur, agressivité (auto et hetero-dirigée)

Céphalées

Troubles de l'attention et de la concentration

Troubles de la mémoire et de la mémorisation (...→ difficultés scolaires, chute des résultats, difficultés professionnelles)

« brain fog »

Troubles du sommeil, insomnies, parasomnies, cauchemars

**TABLE 2** Psychiatric diagnoses and symptom categories among patients with new/worsening symptoms probably related to ETI (N = 16).

Baseline psychiatric diagnosis (N)	Attention/ concentration difficulties (N = 5)	Brain fog, memory impairment/ forgetfulness, or word finding difficulties (N = 9)	Depressive symptoms (N = 6)	Anxiety symptoms (N = 6)	Fatigue/low energy (N = 3)	Isolated sleep disturbances (N = 4)	Manic symptoms (N = 3)
Attention deficit hyperactivity disorder (N = 8)	3	6	2	2	1	-	1
Anxiety disorders (N = 16)	5	7	6	6	2	4	3
Mood disorders (N = 14)	3	8	4	5	3	4	2
Insomnia disorder (N = 1)	1	1	-	-	-	-	1
Skin picking disorder (N = 1)	-	-	-	-	-	1	-
Posttraumatic stress disorder (N = 1)	-	-	1	1	-	-	-

Baroud, Pediatr Pumonol 2023

# De quels effets parle-t-on ?

Symptômes anxieux

Symptômes dépressifs, idéations suicidaires, tentatives de suicide

Irritabilité, troubles de l'humeur, changements brusques d'humeur, (auto et hetero-dirigée)

Céphalées

Troubles de l'attention et de la concentration

Troubles de la mémoire et de la mémorisation (difficultés scolaires, chute des résultats, difficultés professionnelles)

« brain fog »

Troubles du sommeil, parasomnies, cauchemars

Articles traitent principalement de l'anxiété et de la dépression

# Premières alertes avec luma/iva

McKinzie et al en 2017 : case report de 5 adolescentes expérimentant des symptômes anxio-dépressifs après initiation de LUMA/IVA donc 2 avec idées suicidaires et 3 avec véritables tentatives de suicide

Talwalkar et al en 2017 : review et case report de 4 patients avec antécédents psychiatriques dont les symptômes se sont aggravés à la mise sous LUMA/IVA

# Premières alertes

Etude préceps :

Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for *F508del-CFTR*: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial

Sutharsan. Lancet Respir Med. 2022

1 patient a dû arrêter le traitement prématurément du fait d'un effet indésirable sévère à type d'anxiété/dépression

# Evolution de la qualité de vie et du score d'anxiété / dépression sous modulateurs

Ceux qui disent que le(s) score(s) d'anxiété et/ou de dépression s'améliore(nt)	Ceux qui disent que cela ne change rien	Ceux qui disent c'est mieux mais...
Blackwelder, JCF 2021, 2022	Allgood, JCF, 2021	Nguyen, JCF, 2025
Ergenekon, JCF, 2023	Borawska, JCF, 2023	Piehler, AJRCCM, 2024
Graziano, Chest, 2024	Ospina, JCF, 2023	Zhang, Ther Adv Respir Dis, 2022
Piehler, Front Pharmacol, 2023	Ramsey, AJRCCM, 2023	
Rieubet, JCF, 2023	Pudukodu, JCF, 2021	
	Vance, JCF, 2021	

# Amélioration des score d'anxiété/dépression sous CFTRm

		Changement pre/post-ETI	
Blackwelder 2021	N=90 Évaluation post-ttt en moyenne 10 mois après initiation	GAD7 : -0,88 PHQ9 : -0,78	Période d'évaluation au moment de la pandémie (effets positifs sous-estimés par l'impact négatif du confinement ?)
Blackwelder 2022	N=119 Période 2019-2021	GAD7 : -0,54 (+0,74 chez patients sans ETI) PHQ9 : -0,80 (-0,58 chez patients sans ETI)	Mais ↗PHQ9 de +0,53 dans groupe au score bas (normal/léger) en pré-traitement
Ergenekon 2023	N=111 Evaluation post-traitement à M3	Statistical significant improvement was observed in the depression and anxiety levels and quality of life parameters of the patients at sixth month ( $p < 0.05$ ).	
Graziano 2024	N=92 Evaluation M0 et T1 (M1), T2 (M3) et T3 (M6)	PHQ9 T0( $3.69 \pm 3.5$ ) < T1( $2.87 \pm 2.9$ ), T2( $2.7 \pm 3.0$ ), T3( $2.74 \pm 2.7$ ) $p=0,001$ Pas de différence significative sur score GAD7	+ d'EINP chez les femmes (insomnies, céphalées, troubles de la concentration, brain fog)
Piehler 2023	N=70 Évaluation post : 8-16 semaines après initiation	CFQ-R : +27,9 ( $p < 0,001$ ) PHQ9 : -1,0 ( $p < 0,05$ ) BDI-FS : -1,0 ( $p < 0,05$ ) GAD7 : no change	CFQ-R amélioré chez ♀ et ♂ Mais PHQ9 et BDI-FS ne sont améliorés que chez les ♂
Rieubet	N=84 4 questionnaires à M0 et M6	Dépression : symptômes dépressifs chez 39% VS 27% ( $p=0,24$ ) Anxiété : symptômes anxieux chez 45% VS 36% ( $p=0,01$ ) Estime de soi : basse à très basse chez 33% VS 25% ( $p < 0,01$ ) Image corporelle : amélioration du nb de patients satisfaits ( $p < 0,01$ )	Score pré-traitement plus élevés chez les ♀ mais + d'amélioration + des symptômes dépressifs et anxieux chez elles

# Pas de modification des score d'anxiété/dépression sous CFTRm

		Changement pre/post-ETI	
Allgood 2021	N=24 Évaluation 2 fois apr semaine pendant 3 mois	Pas de modification des scores GAD7 ni PHQ8	Amélioration de la qualité de sommeil mais pas d'influence sur autres paramètres de qualité de vie (évaluation entre janvier et juin 2020 : période CoVid)
Borawska 2023	N=52 Evaluation à M3	Aucune modification statistiquement différente de PHQ9 et GAD7	
Bonilla Ospina 2023	N=52	Paired t-tests comparing PHQ8 scores that were completed most recently before and after the initial CFTR modulator administration revealed no significant before-and-after differences (2.72 vs. 2.52, t(53) = 0.45, p = 0.66)	A t-test comparing PHQ8 scores completed by patients after start of CFTR modulator therapy (n = 80) and the first completed scores of patients who never started a CFTR modulator (n = 77) showed no significant differences between the groups (2.80 vs. 2.74, t(146.16) = 0.08, p = 0.93)
Ramsey2023	Pool de 14 études cliniques et des données du Registre US et Allemand	In clinical trials, the exposure-adjusted rate of any depression-related adverse event was 3.32/100 person years (PY) in the pooled ELX/TEZ/IVA group (n=1,711) and 3.24/100 PY in the pooled placebo group (n=1,369) Data from CF registries in the United States and Germany showed that patterns of depression prevalence in pwCF exposed to ELX/TEZ/IVA did not change after treatment initiation	
Pudukodu 2024	N=86 Évaluation post : en moyenne 163j après initiation	GAD-7 (0.5 ± 5.3, p = 0.41) PHQ-9 (-0.02 ± 6.0, p = 0.97)	A trend between a prior diagnosis of depression and worsening in PHQ-9 post-ETI was observed (OR 3.58; p = 0.054)
Vance 2021	N=62 patients entre 12 et 20 ans Evaluations M3, M6, M9 et M12	Aucun changement pour 85% des patients (scores PHQ9 et GAD7)	8% des patients aggravent à la fois score PHQ9 et GAD7

# Ceux qui disent « oui mais... »

		Changement pre/post-ETI	
Nguyen 2025	N=100 Évaluation à M6 et M12	GAD7 : -1 (IQR -3 to 1; $p = 0.03$ ) M6 post-ETI -1 (IQR -2 to 1; $p = 0.03$ ) M12 post-ETI PHQ-9 : -1 (IQR -4 to 0; $p < 0.001$ ) M6 post-ETI -1 (IQR -4 to 1; $p < 0.001$ ) M12 post-ETI	
Piehler 2024	N= Relecture des résultats publiés en 2023 et comparaison avec un groupe contrôle	La comparaison avec le groupe contrôle confirme l'effet ETI pour l'amélioration globale des scores utilisés MAIS pas d'amélioration du PHQ9, du FBI-DS ni du GAD7, et moindre du score de QDV chez les ♀	
Zhang 2022	N=127 Suivi jusqu'en février 2022	Pas de modification significative de PHQ9 ni GAD7	Néanmoins ¼ des patients ont eu besoin d'une modification de leur thérapie $\Psi$ et 1/3 signalent des troubles du sommeil

# 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>

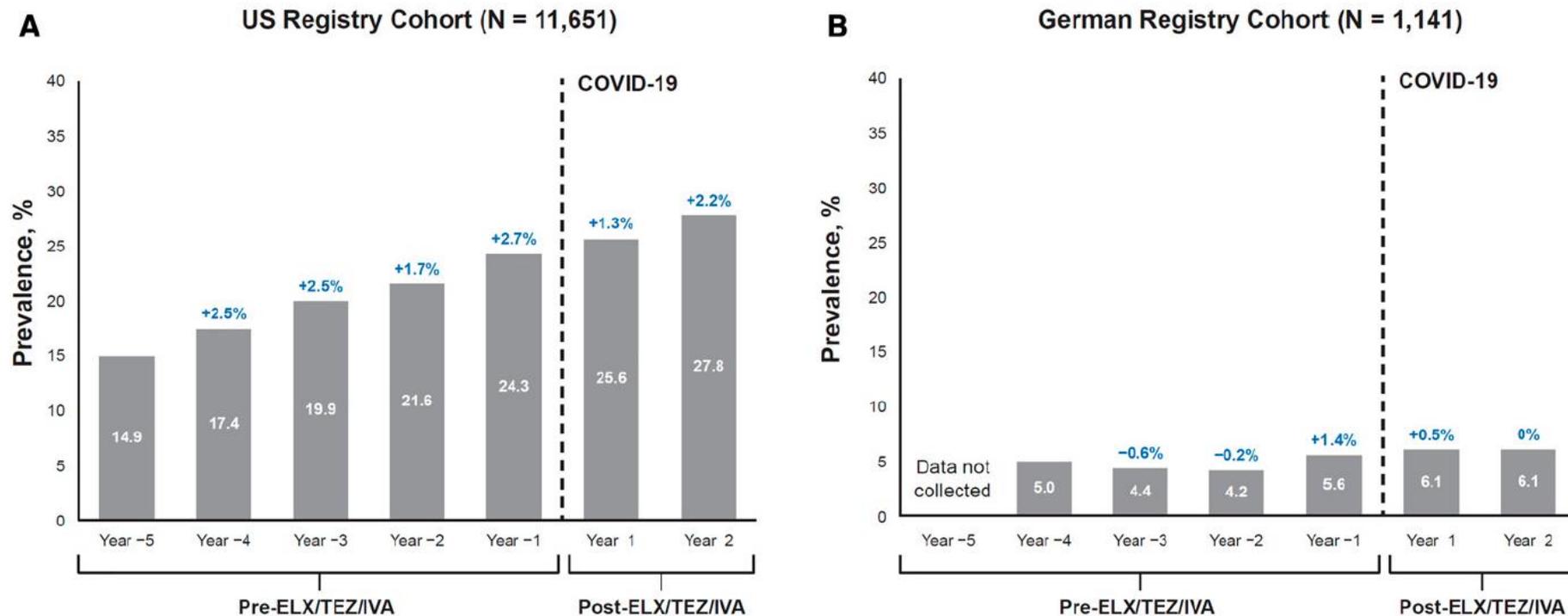
## Pool 14 études cliniques + données des registres US et allemands

Dans les études cliniques, taux ajusté d'EI dépressifs 3.32/ 100individus/an dans groupe ETI (n=1 711) VS 3.24/ 100 individus/an dans groupe placebo (n=1 369)

**Table 1.** Incidence of Depression and Depression-related Adverse Events in ELX/TEZ/IVA Pivotal Phase 3 Trial (Study 445-102) and Pooled Clinical Trial Data

Event	Pivotal Study 445-102		Pooled Data	
	Placebo (n = 201), 100 PY Events/100 PY	ELX/TEZ/IVA (n = 202), 100 PY Events/100 PY	Placebo* (n = 1,369), 709 PY Events/100 PY	ELX/TEZ/IVA† (n = 1,711), 3,857 PY Events/100 PY
Any depression AE	5.0	2.0	3.24	3.32
Suicide attempt	0	0	0.14	0.08
Suicidal ideation	1.00	0	0.28	0.23
Completed suicide	0	0	0	0

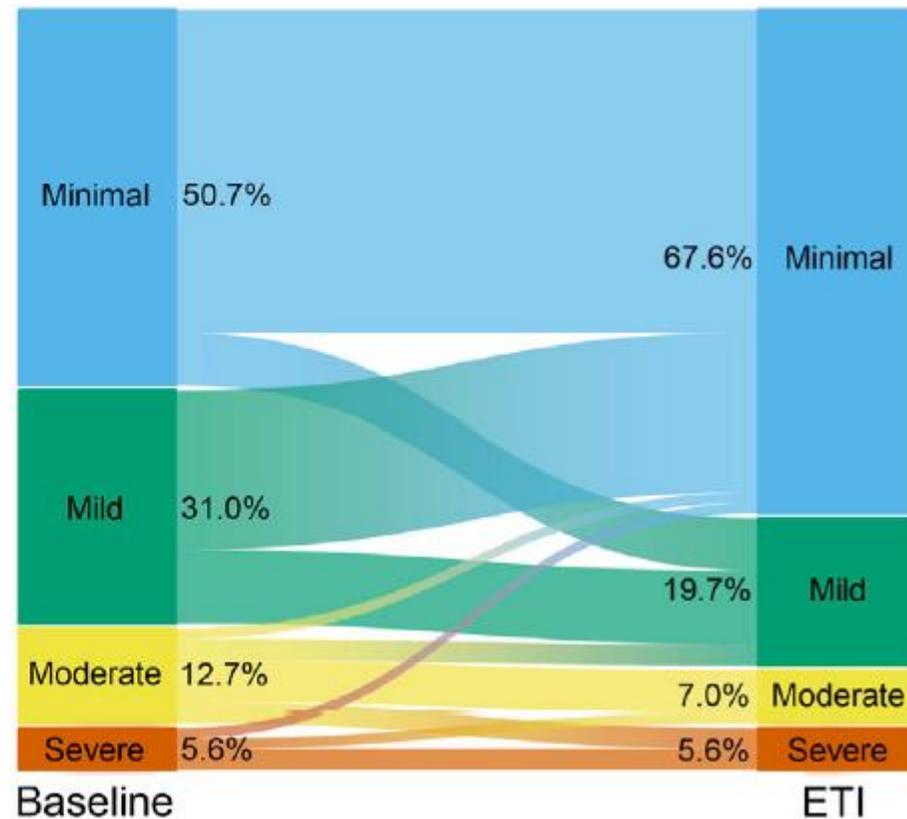
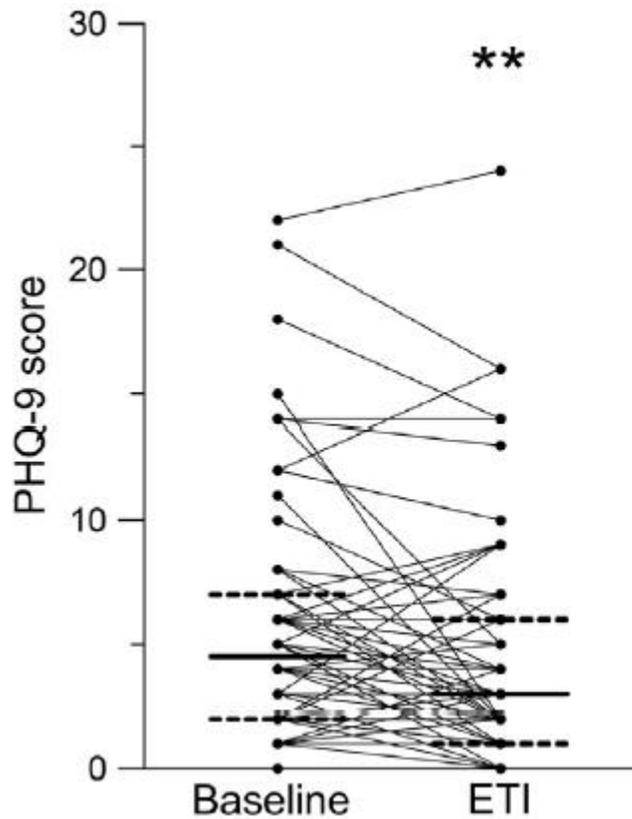
Données des registres ne montrent pas de différence significative des spt dépressifs après l'initiation d'ETI



**Figure 1.** Prevalence of depression reported in the elxacaftor/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.

# Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis

Linus Piehler<sup>1†</sup>, Ralf Thalemann<sup>1†</sup>, Christine Lehmann<sup>1</sup>,  
 Stephanie Thee<sup>1,2,3</sup>, Jobst Röhmel<sup>1,2,3</sup>, Zulfiya Syunyaeva<sup>1</sup>,  
 Mirjam Stahl<sup>1,2,3‡</sup>, Marcus A. Mall<sup>1,2,3‡</sup> and Simon Y. Graeber<sup>1,2,3\*‡</sup>



n= 70, âge médian 27.9 ans

Recueil CFQ-R, PHQ-9, BDI-FS et GAD-7 à l'initiation de ETI et 8 à 16 semaines plus tard

CFQ-R + 27.9 ( IQR 5.6 - 47.2, p<0.001)

PHQ-9 -1.0 (IQR -3.0 - 0.3, p<0.05)

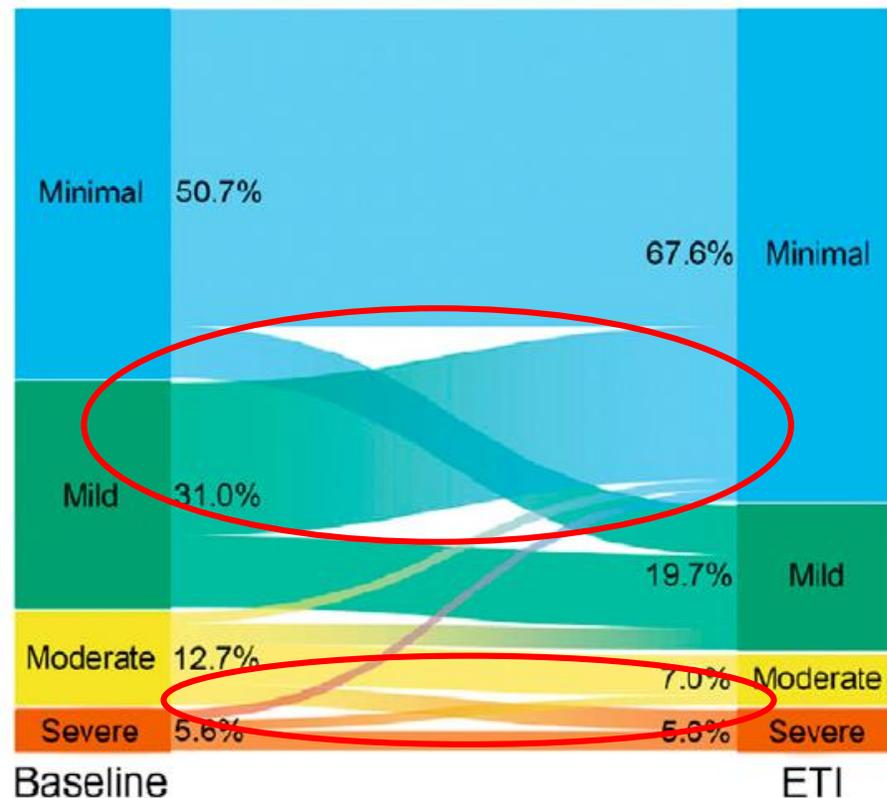
BDI-FS diminue de 1.0 à 0 (IQR 0 – 2.0, p<0.05)

GAD-7 : pas de changement

# Si une majorité de patients sont améliorés ou ne voient pas de modification de leur santé mentale, ce n'est pas le cas de tous les patients

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

B



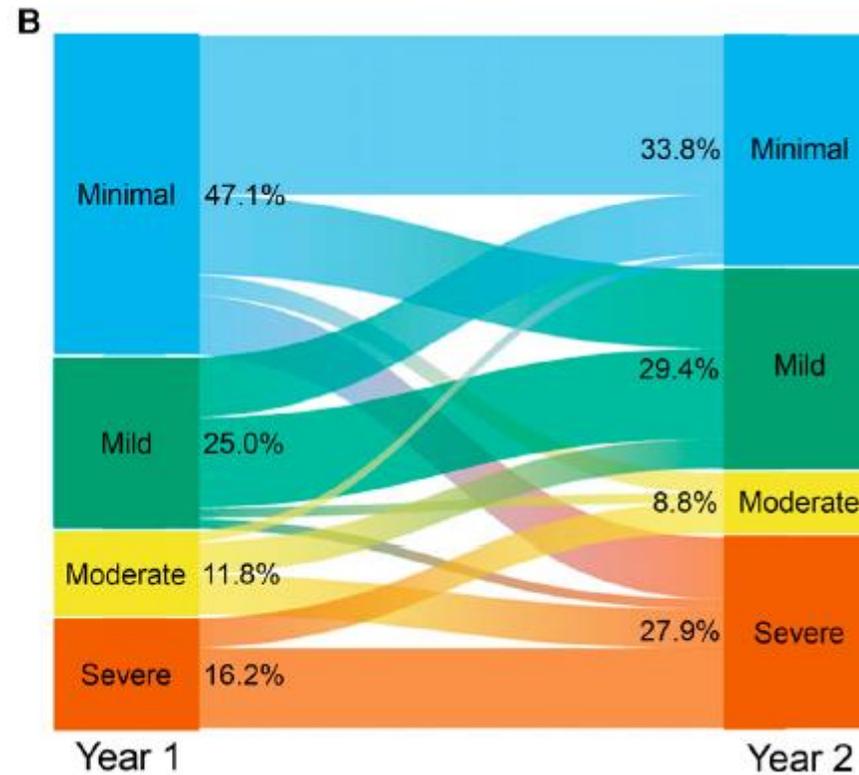
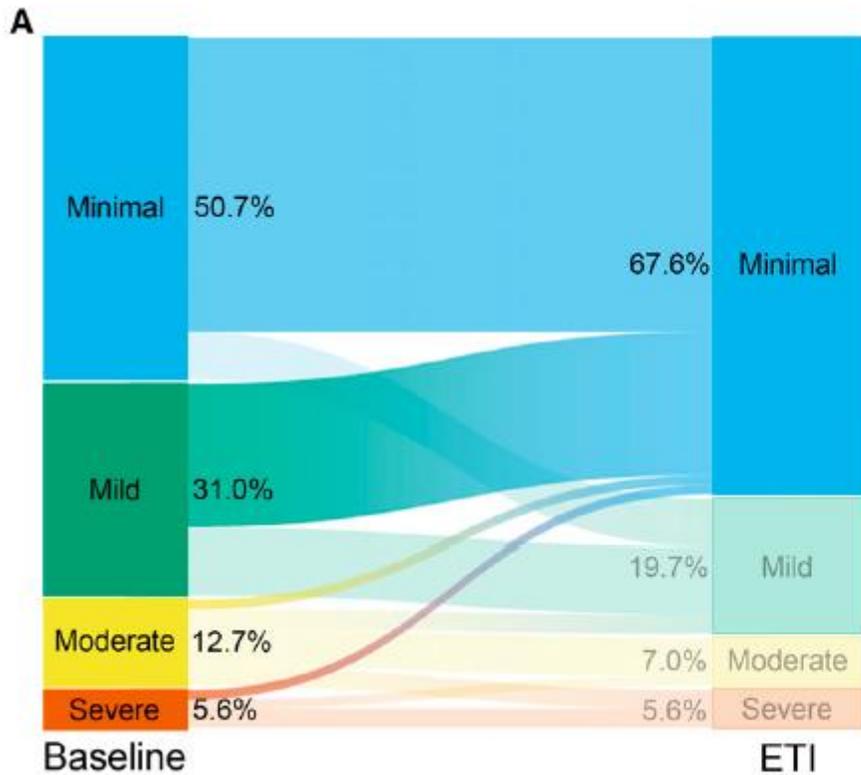
Lee et al s'interrogent sur la proportion de patients avec détérioration de leurs scores PHQ9 et GAD 7

Un petit groupe de patients voit leurs scores s'aggraver mais est « caché » par tous ceux qui s'améliorent

Et manque d'un groupe contrôle

# Depression Symptoms in Patients with Cystic Fibrosis Fluctuate at Baseline and Improve with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy

Linus Piehler<sup>1</sup>, Ralf Thalemann<sup>1</sup>, Christine Lehmann<sup>1</sup>,  
 Mirjam Stahl<sup>1,2,3</sup>, Marcus A. Mall<sup>1,2,3</sup>, and Simon Y. Graeber<sup>1,2,3</sup>



Réponse Piehler :  
 Comparaison de leur  
 groupe d'étude avec  
 groupe contrôle basé sur  
 les données sur la santé  
 mentale du registre de  
 leur centre entre 2017 et  
 2020 (avant CoVid)

**TABLE 3** Sub group analysis of the effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) in female and male patients with CF on quality of life determined by the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R), symptoms of depression determined by Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and Beck’s Depression Inventory-FastScreen (BDI-FS), and symptoms of anxiety with the Generalized Anxiety Disorder Scale-7 Items (GAD-7).

Questionnaire	Female		Male	
	Change between baseline and ETI median (IQR)	<i>p</i> -Value	Change between baseline and ETI median (IQR)	<i>p</i> -Value
CFQ-R respiratory domain	22.2 (IQR 11.1–38.9)	<0.001	22.2 (IQR 6.9–52.8)	<0.001
PHQ-9	0.0 (IQR -2.0 to 1.0)	0.608	-1.5 (IQR -4.0 to 0.0)	<0.001
BDI-FS	0.0 (IQR -0.8 to 0.0)	0.112	0.0 (IQR -1.0 to 0.0)	<0.05
GAD-7	0.0 (IQR -1.0 to 1.0)	0.704	-1.0 (IQR -3.0 to 0.0)	<0.05

Réponse Piehler :

- Le groupe contrôle conforte ses résultats et l’effet ETI de l’amélioration de PHQ-9
- Mais il reconnaît qu’il existe une proportion faible de patients avec scores + sévères, notamment chez les femmes dont les scores PHQ-9 et FBI-FS ne s’améliorent pas de manière significative

---

## **Reply to Piehler *et al.*: Depression Symptoms in Patients with Cystic Fibrosis Fluctuate at Baseline and Improve with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy**

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

The hugely transformative gains in health and quality of life for people with CF after the initiation of ETI might intuitively lead to the anticipation of improvements in psychological symptoms and mental health, and for many, there will be. However, all of us in the CF community need to really listen to people with CF and their families, ask important questions about how their lives are changing, and keep one eye on what is known and the other on what is not. For now, let's all agree to monitor the subgroup of patients with worsening of depression symptoms after ETI initiation and support them

# Reply to Piehler *et al.*: Depression Symptoms in Patients with Cystic Fibrosis Fluctuate at Baseline and Improve with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy

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

The hugely transformative gains in health and quality of life for people with CF after the initiation of ETI have led to the anticipation of improved physical and mental health outcomes for us in the CF community and their families. Lives are changing, and the other side of the coin is not. For the subgroup of patients who worsen their depression symptoms after ETI initiation and support them

Finalemment tout le monde est d'accord !

# Assessing the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on anxiety & depression symptom scores in adults with Cystic Fibrosis

Minh Nguyen <sup>a</sup>, Pat MacDiarmid <sup>c</sup>, April Tanzler <sup>c</sup>, Renée Dagenais <sup>c,d</sup>, Carolina Bevanda <sup>a</sup>, Bradley S. Quon <sup>a,b,\*</sup>



n = 117, entre 08/2021 et 08/2022  
GAD-7 et PHQ-9 M0, M6 et M12

GAD-7 : -1.0 (IQR -3 to 1, p=0.03) à M6  
-1 ( IQR -2 to 1, p=0.03) à M12  
20% avec amélioration significative (>4 pts)

PHQ-9 : -1 (IQR -4 to 0, p<0.001) M6  
-1 (IQR -64 to 1, p<0.001) M12  
30% avec amélioration significative (>4 pts)

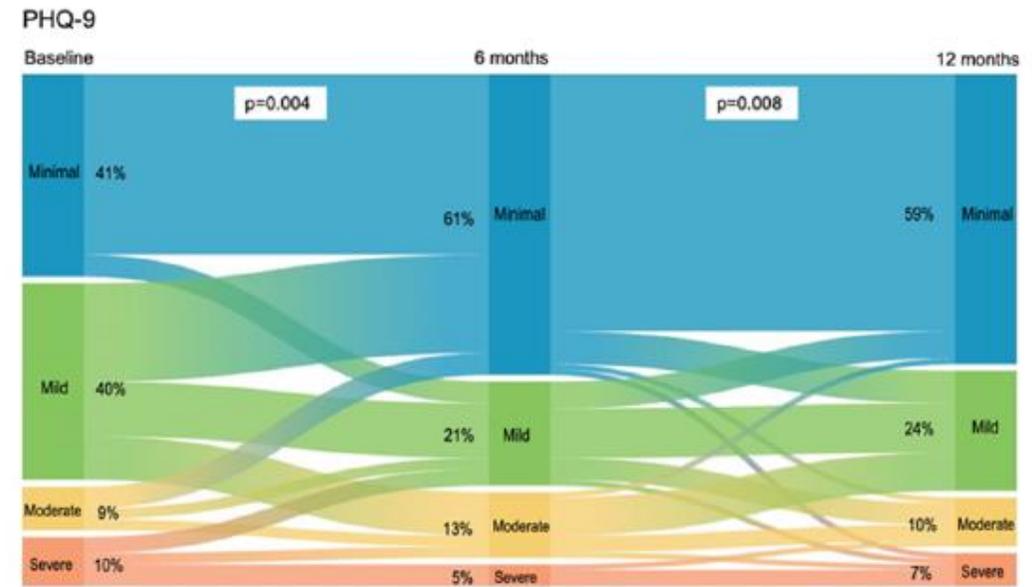
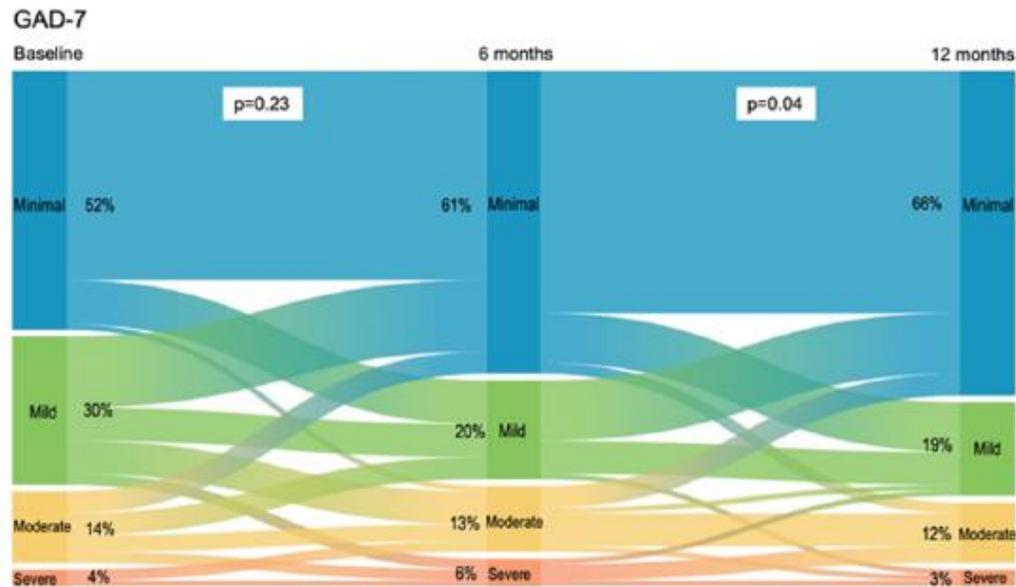


Fig. 1. Sankey plot demonstrating the proportion of individuals in each of the GAD-7 and PHQ-9 severity groups at baseline, 6 months and 12 months post-ETI

# Assessing the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on anxiety & depression symptom scores in adults with Cystic Fibrosis

Minh Nguyen<sup>a</sup>, Pat MacDiarmid<sup>c</sup>, April Tanzler<sup>c</sup>, Renée Dagenais<sup>c,d</sup>, Carolina Bevanda<sup>a</sup>, Bradley S. Quon<sup>a,b,\*</sup>



n = 117, entre 08/2021 et 08/2022

GAD-7 et PHQ-9 M0, M6 et M12

GAD-7 : -1.0 (IQR -3 to 1, p=0.03) à M6

-1 ( IQR -2 to 1, p=0.03) à M12

20% avec amélioration significative (amélioration >4 pts)

PHQ-9 : -1 (IQR -4 to 0, p<0.001) M6

-1 (IQR -4 to 1, p<0.001) M12

30% avec amélioration significative (amélioration >4 pts)

## MAIS

**Constata que 10% des patients une aggravation significative de leur score GAD-7 et 10% également aggravent significativement leur score PHQ-9**

## DE PLUS :

**Les patients avec antécédents anxieux ou dépressifs étaient + concernés par les modifications (en mieux ou pire) de leurs scores GAD-7 et PHQ-9**

**Toutefois 30% et 20% des patients aggravant respectivement leur GAD-7 et PHQ-9 n'avaient aucun antécédent psychiatrique**

# Les cas cliniques d'EINP graves sous CFTRm se multiplient

Arslan 2023	2 cas cliniques de tentatives de suicide peu après initiation d'ETI : 1 <sup>er</sup> CC : arrêt ETI après TS : amélioration spt dépressifs. ETI repris à dose réduite 5 mois + tard : réaggravation des spt NP => arrêt ETI 2 <sup>e</sup> CC : réduction dose ETI après TS => amélioration de l'humeur
Baroud 2022	148 adultes initiant ETI, 16 avec EINP apparaissant ou s'aggravant Proportion plus importante dans sousgroupe avec GAD7 le + élevé l'instauration du traitement
Garcia 2025	108 patients adultes. Aggravation du score GAD7 chez les <28 ans, les homozygotes F508del (pas de modification du PHQ9) 12 patients indemnes de spt dépressifs en ont développés 14 patients indemnes de spt anxieux en ont développé
Graziano 2024	+ d'EINP chez les femmes (insomnies, céphalées, troubles de la concentration, brain fog)
Heo 2022	Case report de 6 patients avec brain fog et modifications de l'humeur 3 mois après initiation d'ETI 1 <sup>er</sup> CC : résolution des spt après 7 <sup>ème</sup> jour d'arrêt. 2 <sup>e</sup> CC : peu de modification à la réduction de dose mais résolution en inversant traitement du matin et traitement du soir. 3 <sup>e</sup> CC : amélioration des spt au bout de 1 mois sans résolution complète (dose normale). 4 <sup>e</sup> et 5 <sup>e</sup> CC : persistance des spt à M9, pas de réduction de dose. 6 <sup>e</sup> CC : spt persistants après réduction de dose => arrêt ETI
Nidegger 2025	Case report de 4 TS peu survenant 3 à 13 mois après initiation d'ETI Review des EINP suicidaires dans Vigibase : ETI is associated with an increased likelihood of reporting suicidal behaviour (ROR 2.5, 95 % CI[2.1; 2.8]). A signal of disproportionate reporting was found for the subgroup of suicide attempts (1.4, 95 % CI[1.2; 1.8]), unlike ivacaftor/lumacaftor, which was associated only with the risk of reporting suicidal ideation
Tindell 2020	Un case report : patiente de 19 ans, forme CF avec atteinte respiratoire modérée, IPE et colonisation chronique à Pa + ATCD de troubles psychiatriques. Anxio-dépressifs. 2 semaines après initiation ETI, 3 <sup>e</sup> semaine hallucinations hypnopompiques => arrêt ETI : amélioration spt $\Psi$ mais exacerbation respiratoire sévère => reprise ETI à doses progressivement croissantes => réapparition et aggravation spt => multiples schémas ETI/I et modifications des ttt jusqu'à consensus « acceptable »

# Que dit la pharmacovigilance ?

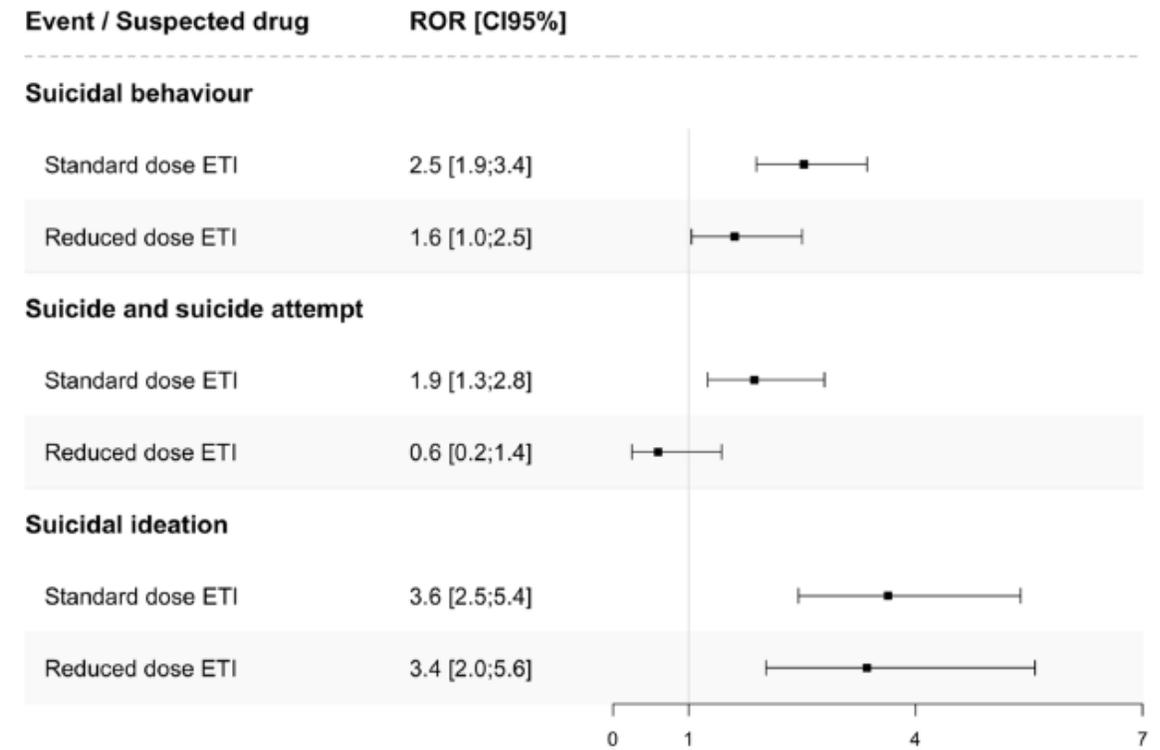
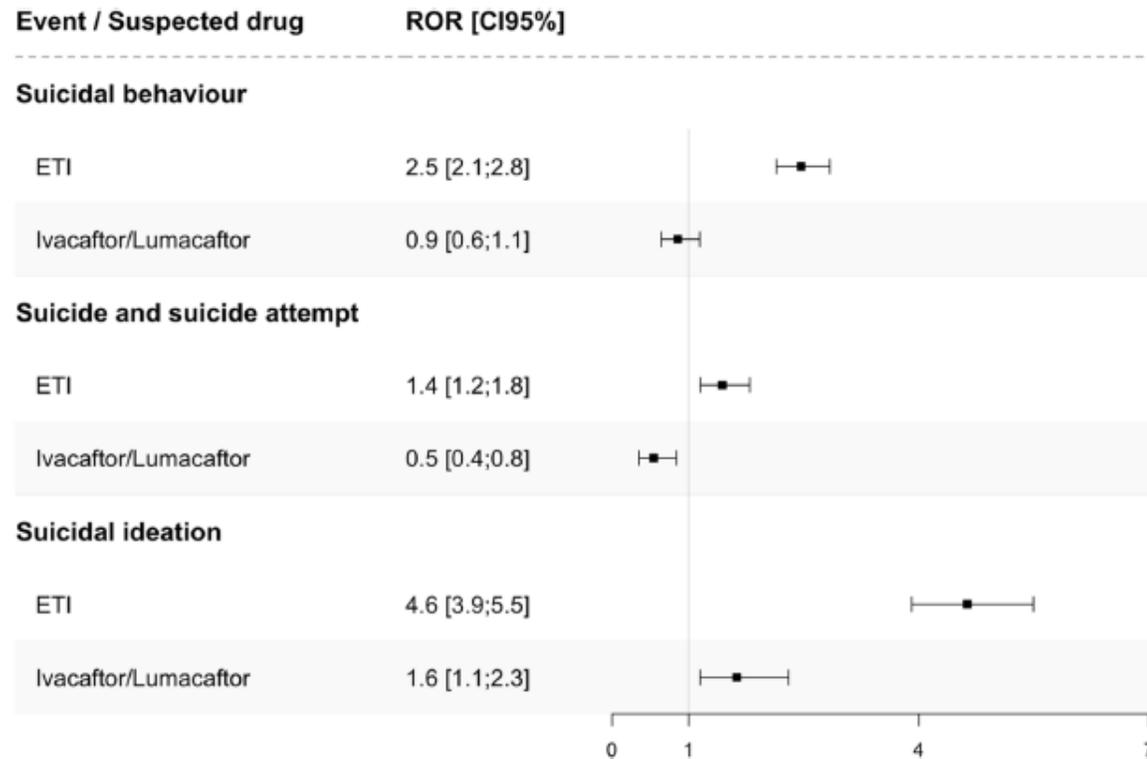
Rapport de la FDA	Entre 2019 et 11/2024 : 1707 évènements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés et évalués « liés » à ETI (dont 15 suicides effectifs) (à noter au total 24 suicides chez patients CF entre 2018 et 2022)
Nidegger 2025	ETI est associé à une augmentation des comportements suicidaires (ROR 2.5, 95%CI [2.1;2.8]), et notamment de manière très franche une augmentation des tentatives de suicide (1.4, 95% CI [1.2;1.8]) (alors que luma-iva était seulement associé à un risqué d'idées suicidaires).
O'Connor 2025	Augmentation significative du nombre de déclaration d'EI de nature psychiatrique dans le Réseau britannique de pharmacovigilance depuis introduction de ETI

# Que dit la pharmacovigilance ?

Rapport de la FDA	Entre 2019 et 11/2024 : 1707 évènements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés et évalués « liés » à ETI (dont 15 suicides effectifs) (à noter au total 24 suicides chez patients CF entre 2018 et 2022)
Nidegger 2025	ETI est associé à une augmentation des comportements suicidaires (ROR 2.5, 95%CI [2.1;2.8]), et notamment de manière très franche une augmentation des tentatives de suicide (1.4, 95% CI [1.2;1.8]) (alors que luma-iva était seulement associé à un risqué d'idées suicidaires).
O'Connor 2025	Augmentation significative du nombre de déclaration d'EI de nature psychiatrique dans le Réseau britannique de pharmacovigilance depuis introduction de ETI

# Suicidal behaviour and CFTR modulators: A case series and WHO database disproportionality analysis

Inès Nidegger<sup>a</sup>, Julie Macey<sup>b</sup>, Marine Ferey<sup>c</sup>, Allison Singier<sup>d</sup>, Marie Tournier<sup>d,e</sup>,  
Justine Perino<sup>a,d</sup>, Francesco Salvo<sup>a,d,\*</sup>



# Que dit la pharmacovigilance ?

Rapport de la FDA	Entre 2019 et 11/2024 : 1707 évènements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés et évalués « liés » à ETI (dont 15 suicides effectifs) (à noter au total 24 suicides chez patients CF entre 2018 et 2022)
Nidegger 2025	ETI est associé à une augmentation des comportements suicidaires (ROR 2.5, 95%CI [2.1;2.8]), et notamment de manière très franche une augmentation des tentatives de suicide (1.4, 95% CI [1.2;1.8]) (alors que luma-iva était seulement associé à un risqué d'idées suicidaires).
O'Connor 2025	Augmentation significative du nombre de déclaration d'EI de nature psychiatrique dans le Réseau britannique de pharmacovigilance depuis introduction de ETI

# Regulatory adverse drug reaction analyses support a temporal increase in psychiatric reactions after initiation of cystic fibrosis combination modulator therapies

Jacob O'Connor<sup>a</sup>, Dilip Nazareth<sup>b,c</sup>, Dennis Wat<sup>b,c</sup>, Kevin W Southern<sup>d</sup>, Freddy Frost<sup>e,\*</sup>

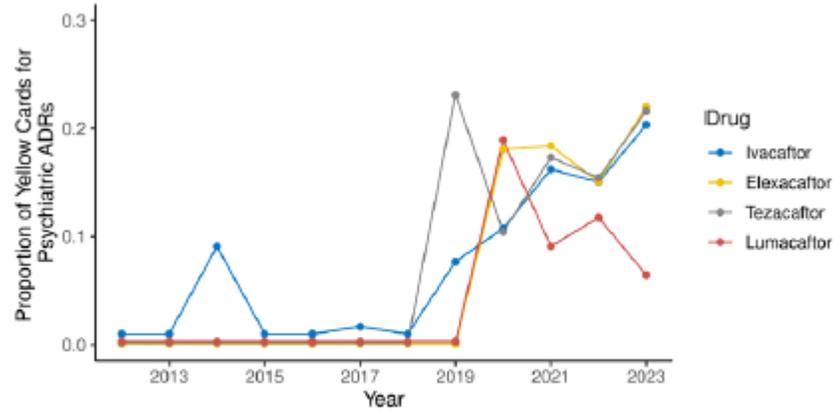


Fig. 2. Psychiatric ADRs reported by the MHRA Yellow Card expressed as a proportion of overall ADRs.

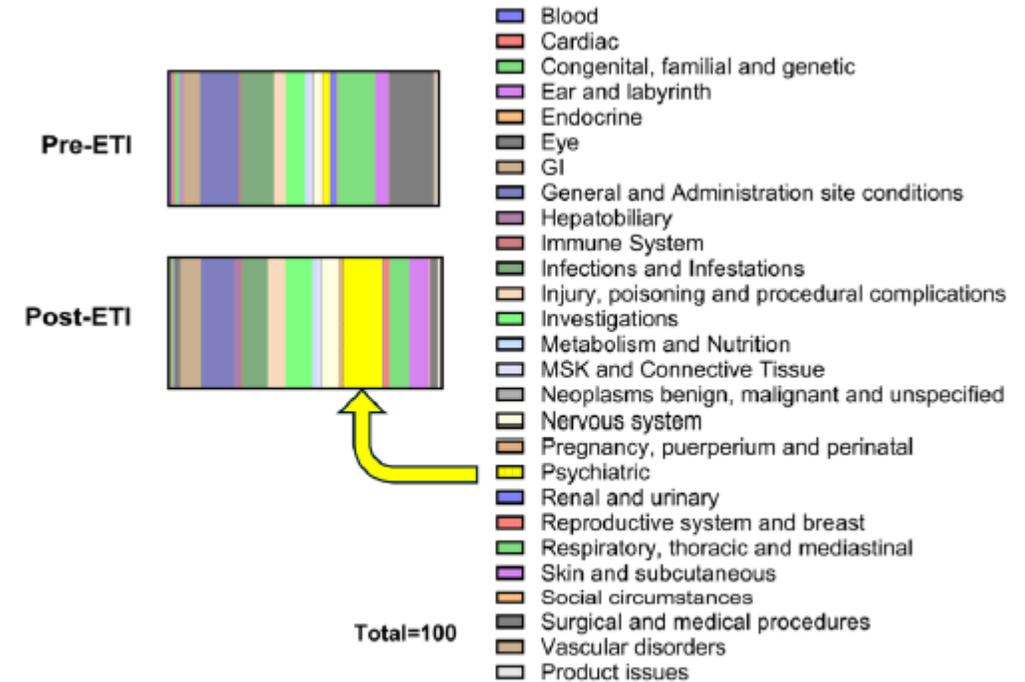


Fig. 3. Bar plots showing relative proportions of ADR classifications in the pre and post triple combination modulator era.

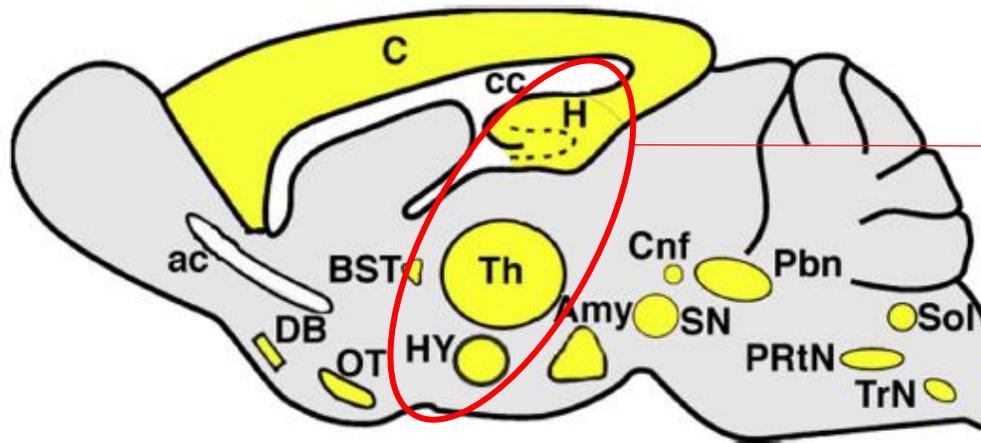
# Quelles sont les hypothèses neurophysiologiques pour expliquer de tels effets ?

## Les dysfonctionnements neurologiques liés à CFTR

Expression importante et étendue de CFTR dans les neurones, CFTR présent dans le cytoplasme des neurones de toutes les régions cérébrales, mais il est absent des cellules gliales

Guo Y et al, J Histochem Cytochem. 2009 Dec;57(12):1113-20.

Figure 1 – CFTR in the rat brain. Summary of work by Mulberg et al<sup>51,52</sup> showing CFTR expression (yellow) in the rat brain. Location suggests involvement in energy homeostasis, limbic function, olfaction, motor function, respiration, and autonomic regulation of numerous effector organs, including the airways, GI tract, and heart. Amy = amygdala; ac = anterior commissure; BST = bed nucleus of stria terminalis; C = cortex; cc = corpus callosum; Cnf = cuneiform nucleus; DB = diagonal band of Broca; H = hippocampus; HY = hypothalamus; OT = olfactory tubercle; Pbn = parabrachial nucleus, PRtN = parvocellular reticular nucleus; Sol = nucleus of the solitary tract; SN = substantia nigra; Th = thalamus; TrN = trigeminal nucleus.



Hypothalamus et hippocampe = aires impliquées dans le sommeil, les émotions, la mémoire et les apprentissages

# Que dit la pharmacovigilance ?

Rapport de la FDA	Entre 2019 et 11/2024 : 1707 évènements indésirables neuropsychiatriques ont été rapportés et évalués « liés » à ETI (dont 15 suicides effectifs) (à noter au total 24 suicides chez patients CF entre 2018 et 2022)
Nidegger 2025	ETI est associé à une augmentation des comportements suicidaires (ROR 2.5, 95%CI [2.1;2.8]), et notamment de manière très franche une augmentation des tentatives de suicide (1.4, 95% CI [1.2;1.8]) (alors que luma-iva était seulement associé à un risqué d'idées suicidaires).
O'Connor 2025	Augmentation significative du nombre de déclaration d'EI de nature psychiatrique dans le Réseau britannique de pharmacovigilance depuis introduction de ETI

Modification de la notice Kaftrio : mention de la possibilité d'effets indésirables neuropsychiatriques

The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) for the European Commission recently determined that there is at least a reasonable possibility of a causal relationship between ETI and depression

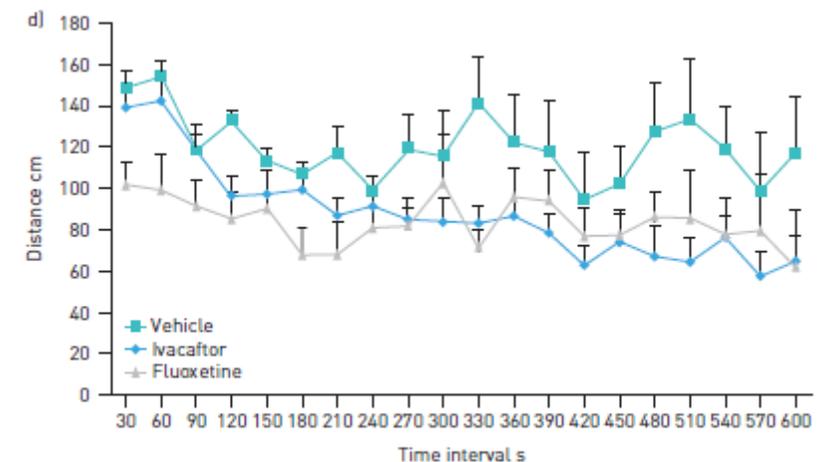
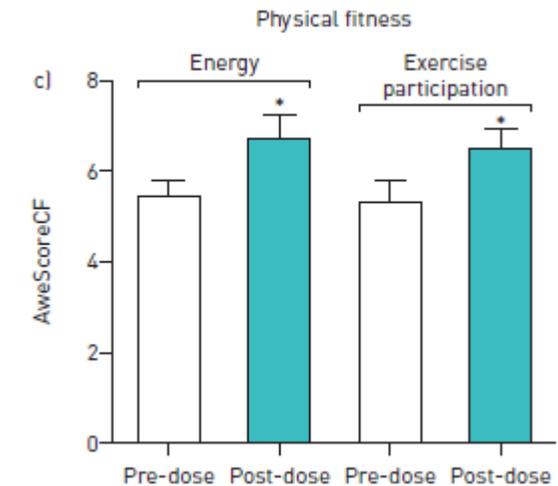
# Quelles sont les hypothèses neurophysiologiques pour expliquer de tels effets ?

## Effet connu du métabolite actif de IVA sur le système nerveux central

Affinité forte pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT,  $\beta$ 3adrénergique,  $\delta$ opioïde et un transporteur dopaminergique

In vivo étude pré-clinique, IVA augmente score de mobilité, d'activité et distance journalière parcourue des souris = effet proche de celui obtenu avec fluoxétine

Schneider EK et al. ERJ Open Res. 2018 Mar 13;4(1):00127-2017



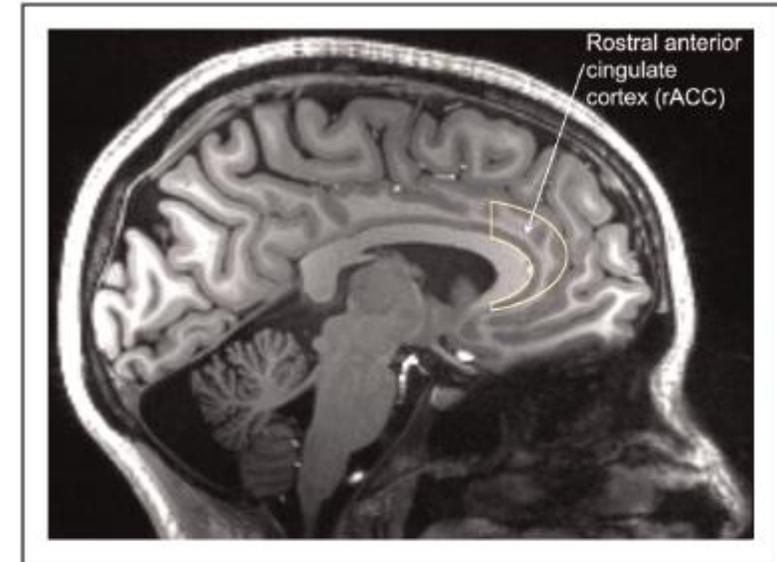
# Quelles sont les hypothèses neurophysiologiques pour expliquer de tels effets ?

Van Elzaker avance 4 hypothèses des modifications neuropsych liées à ETI

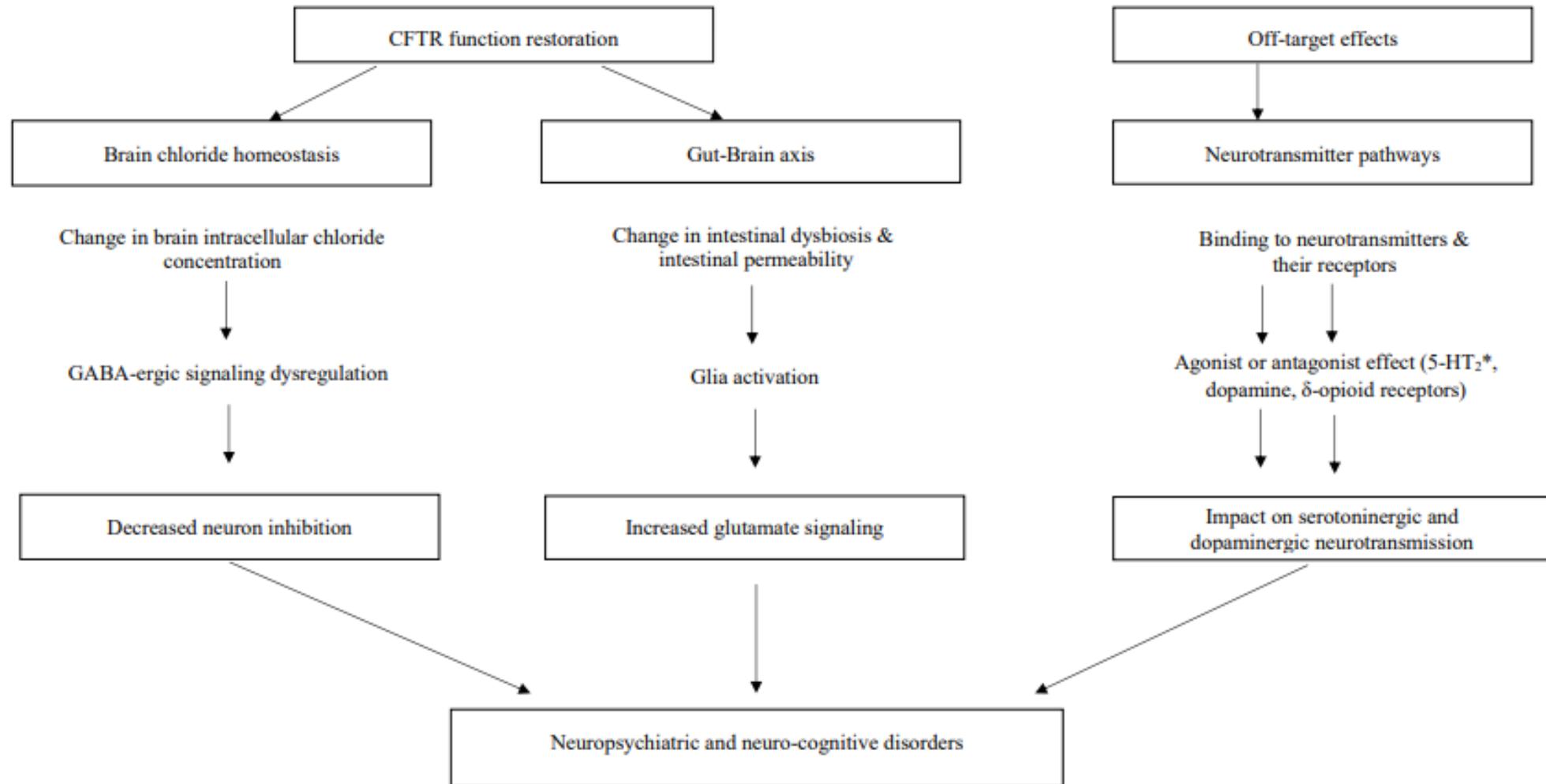
1. CFTR intervient dans l'équilibre du chlore dans le cerveau et la concentration intraneuronale de chlore. L'initiation de CFTRm provoquerait une perte de l'homéostasie du chlore avec perte de l'inhibition GABAergique d'où hausse de l'excitation médiée par le glutamate, responsable de la survenue/aggravation de spt anxieux/dépressifs

Au niveau du rACC, CFTRm provoque une baisse de la concentration en GABA, avec effet inhibiteur sur le glutamate (neurotransmetteur excitant)

2. Affinité forte des métabolites de IVA et sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub> => dysfonction de ces récepteurs. Effets agonistes ou antagonistes pouvant expliquer pour certains hallucinations/cauchemars/troubles de l'attention, pour d'autres spt anxieux ou dépressifs
3. Déséquilibre de l'axe gut/brain : effet de CFTRm sur la sécrétion de zonuline ? Augmentation du signal glutamate ?
4. Variations pharmacogénomiques des cytochromes CYP3A



**FIGURE 1.** The rostral anterior cingulate cortex (rACC) is an important structure in emotion regulation neurocircuitry. Several studies have shown that decreased GABA concentration in rACC is associated with neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression. ETI drug therapy may affect GABA function via chloride. Furthermore, rACC is dense with serotonin 2A receptors (5HT-2Ar), which are also involved in emotion regulation and directly modulated by ETI.



5-HT<sub>2</sub>: 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin) 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptors

# Quelles stratégies pour éviter ces effets indésirables ou les limiter ?

# Quelles stratégies pour éviter ces effets indésirables ou les limiter ?

Principale stratégie appliquée : modification / adaptation des doses

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

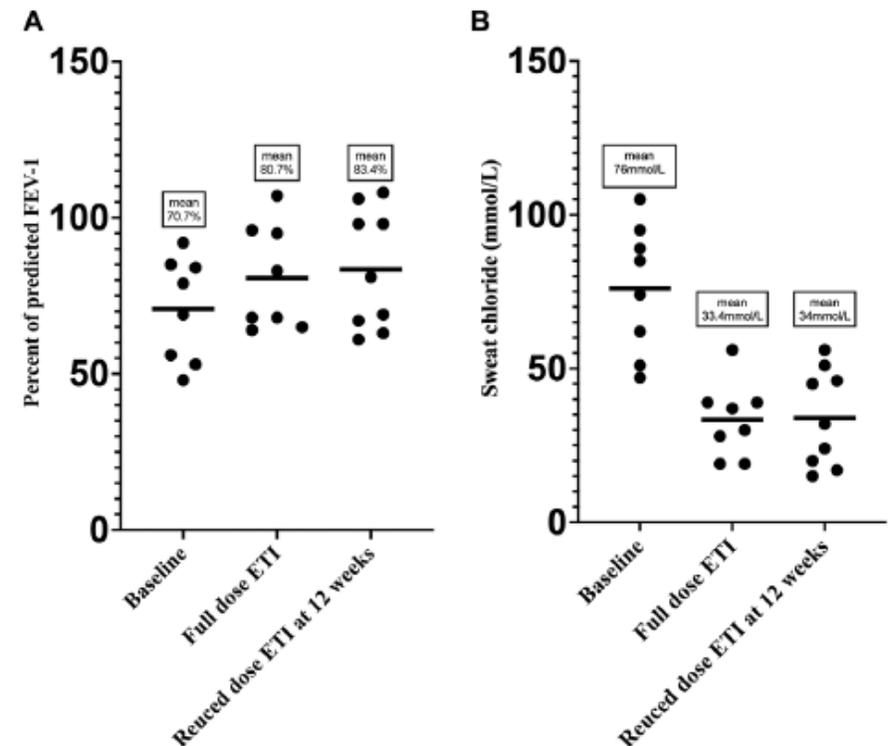
Ibrahim H, et al. Front Pharmacol. 2023 Apr 27;14:1156621

10 patients adultes (7.9% de leur cohorte) ont rapporté anxiété sévère, irritabilité, troubles du sommeil et/ou ralentissement idéomoteur après l'initiation d'ETI à pleines doses.

Schéma de réduction de dose proposé avec suivi de l'efficacité par la fonction respiratoire et le chlore sudoral, et de la tolérance par l'évolution des EINP

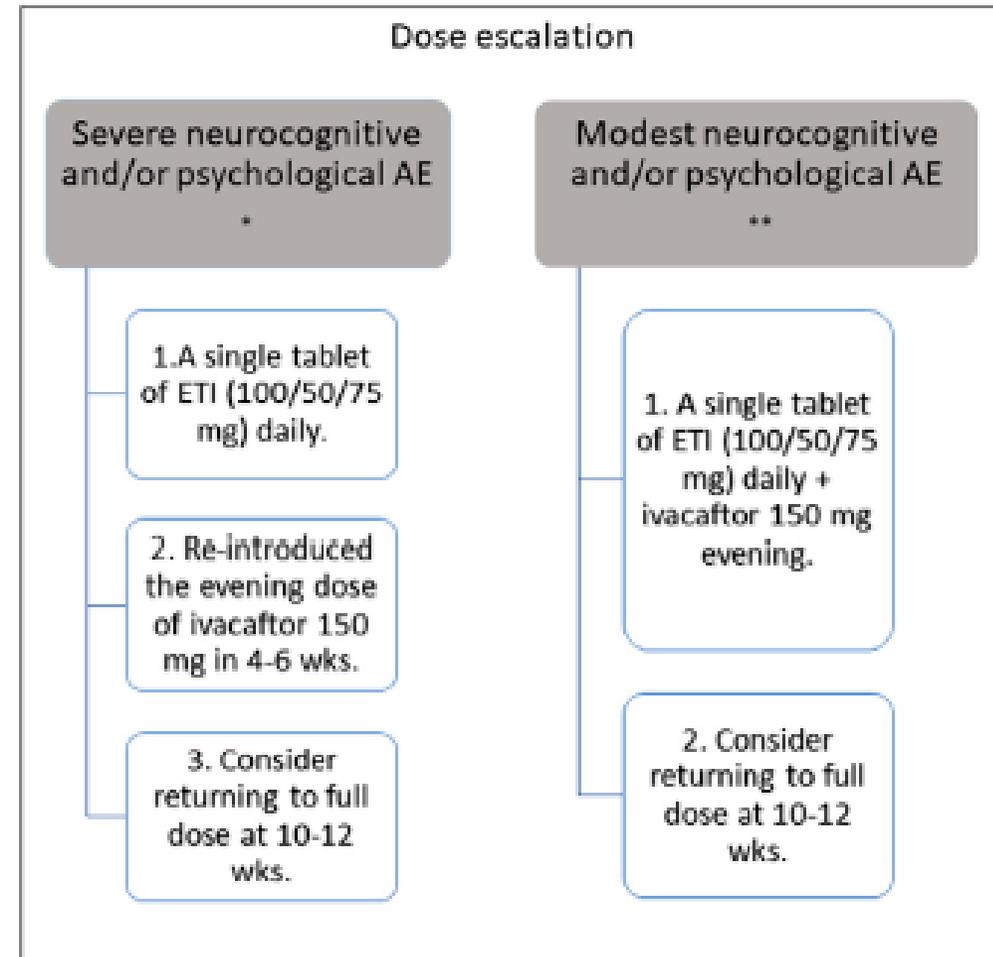
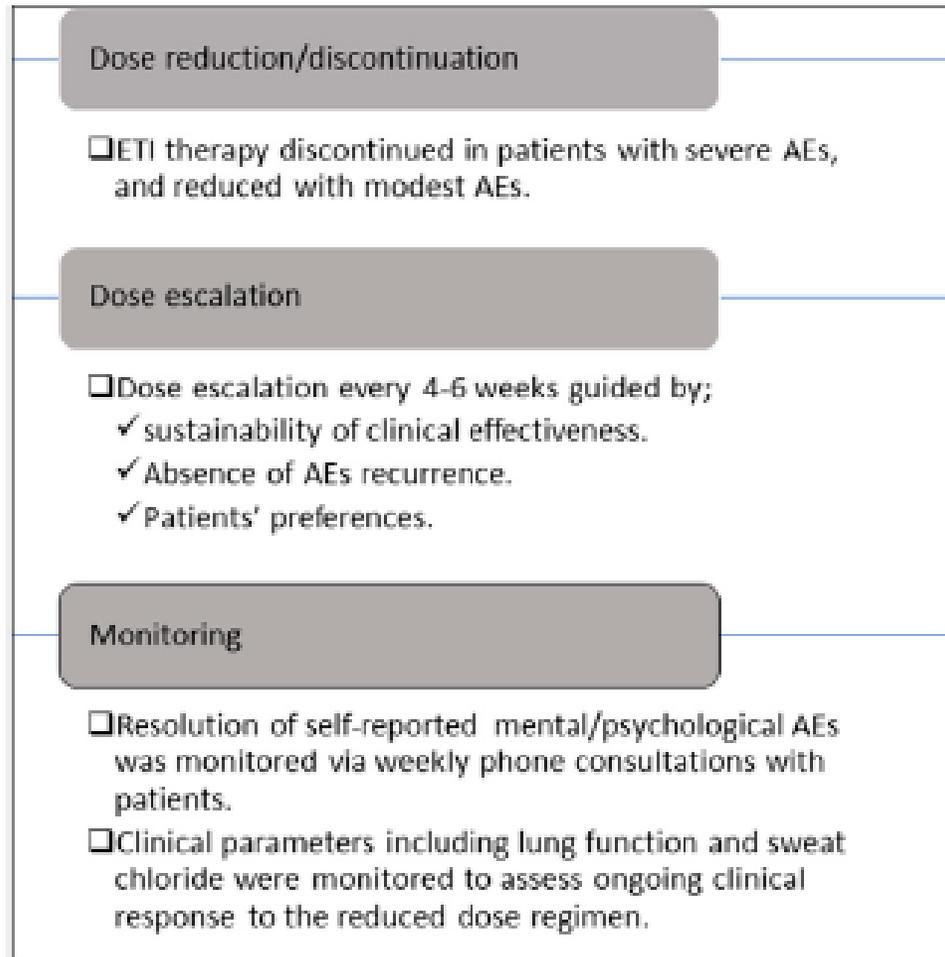
Cette baisse de posologie a permis résolution complète ou partielle des symptômes sans perte d'efficacité :

- VEMS 80.7% à doses pleines 83.4% après 12 sem de doses réduites
- Chlore sudoral 33.4mmol/l à doses pleines 34 après 12 sem de doses réduites
- Dans sous-groupe de patients ayant bénéficié de 24 sem de doses réduites : réduction significative des signes scannographiques de la maladie par rapport à scanner pré-ETI



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

Ibrahim H, et al. Front Pharmacol. 2023 Apr 27;14:1156621



\* ETI therapy discontinued in patients with severe AE pending symptoms resolution, a reduced dose treatment recommenced upon symptoms resolution.

\*\* ETI dose reduced in patients with modest AE, symptoms resolution monitored on reduced dose.

# Quelles stratégies pour éviter ces effets indésirables ou les limiter ?

Principale stratégie appliquée : modification / adaptation des doses

Dose adjustments of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis

Spoletini G, et al., J Cyst Fibros. 2022 Nov;21(6):1061-1065

Case	Adverse event (and interval time)	Dose reduction	Response	Outcome	Sweat chloride (mmol L <sup>-1</sup> )			FEV1		
					Baseline	Standard dose	Adjusted dose	Baseline	Standard dose	Adjusted dose
1	Low mood, Anxiety, Insomnia (4 months)	ELX/TEZ/IVA x 1 morning	Minimal improvement in all AE symptoms	Stopped ELX/TEZ/IVA due to persistent symptoms	92	34	29	21%	52%	44%
2	Insomnia, Anxiety (1 month)	ELX/TEZ/IVA x1 morning + IVA night	Resolution of anxiety and insomnia	Continues on reduced dose	107	23	32	80%	83%	85%
3	Low mood, anxiety, Insomnia (4 months)	ELX/TEZ/IVA x1 morning + IVA night	Resolution of the AE symptoms, mild respiratory symptoms	Continues on reduced dose	90	54	61	58%	75%	73%
		Further dose adjustment: ELX/TEZ/IVA x1.5 morning + IVA night	Overall improvement				36			80%
4	Insomnia, low mood, Short-term memory loss (3 months)	ELX/TEZ/IVA x1 morning + IVA night	Improvement in most AE symptoms. Some persistence of short-term memory loss	Continues on reduced dose	n/a	48	41	50%	67%	66%
5	Stress, anxiety and increase in ALT (2 months)	ELX/TEZ/IVA x1 morning + IVA night	Minimal improvement in AE symptoms,	Stopped ELX/TEZ/IVA due to persistent symptoms	90	18	20	66%	78%	77%
		Further dose adjustment: ELX/TEZ/IVA x1 morning	No further improvement				23			73%
6	Insomnia, low mood, Anxiety (1 month)	ELX/TEZ/IVA x1 morning + IVA night	Improvement in AE symptoms, but increased cough	Continues on reduced dose	100	29	42	44%	53%	46%
		Further dose adjustment: ELX/TEZ/IVA x1.5 morning + IVA night	Resolution of AE and respiratory symptoms				36			49%

19 patients présentant anxiété, humeur triste, insomnies et « brain fog » avec baisse de l'attention et de la concentration.

13/19 ont baissé posologie de ETI. 9/13 avaient des antécédents  $\psi$ . 4/19 ont dû arrêter le traitement et 2 ont gardé doses pleines associé à un traitement psychotrope.

Leur test de la sueur est resté normal chez 6/13 patients, intermédiaire chez les autres

La réduction de posologie a permis une résolution des symptômes NP chez 10/13.

# Quelle stratégies pour éviter ces effets indésirables ou les limiter ?

Autre possibilité : instauration / modification traitement psychiatrique ou soins  $\Psi$

**TABLE 4** Treatment strategies resulting in Clinical Global Impression–Improvement ratings of much/very much improved, by symptom cluster.

	Stimulants	Bupropion	Increase SSRI dose	BZD <sup>a</sup>	Insomnia medication (melatonin, trazodone)	Change ETI timing	Decrease ETI dose	Stop ETI ± switch modulator	Resume ETI <sup>b</sup>	Psycho-therapy alone
Attention/concentration problems	4						1			
Memory impairment forgetfulness "Brain fog"	6						1	1		
Word finding difficulties							1			
Isolated sleep disturbances				1	1		2			
Fatigue/low energy	1	1					1			
Depression/anxiety	1		1	3		1	1			
(Hypo)mania				1				1	1	
Role changes Body image Disordered eating							1			1

# Quelle stratégies pour éviter ou limiter ces effets indésirables ?

Une évidence : sujet d'intérêt nécessitant de nouvelles études, nouveaux outils, nouveaux protocoles

## Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and mental health: A workshop report from the Cystic Fibrosis Foundation's *Prioritizing Research in Mental Health* working group

CJ Bathgate <sup>a</sup>, DA Fedele <sup>b</sup>, EM Tillman <sup>c</sup>, J He <sup>d</sup>, RS Everhart <sup>e</sup>, LR Reznikov <sup>f</sup>, FF Liu <sup>g</sup>, K Kirby <sup>h</sup>, K Raffensperger <sup>i</sup>, K Traver <sup>j</sup>, KA Riekert <sup>k</sup>, SW Powers <sup>l,m</sup>, AM Georgiopoulos <sup>n,\*</sup>

### 6. Conclusions

Current literature on ETI and mental health is limited, especially pediatric studies, and additional research is required to reduce over-reliance on case reports and small, single-center samples. Future studies should focus on understanding the role of CFTR in the CNS, defining impacts of ETI in preclinical models, and mechanistic investigations (including PK/PD) in humans. Studies focusing only on pooled mean effects are inadequate to capture worsening symptoms in an at-risk subgroup of PWCF, which may be masked by improvement in a larger group. Randomized controlled studies with mental health primary outcomes would be required to make causal inferences, but withholding modulator therapy from participants would raise ethical concerns. Large observational cohort studies with innovative methods and rigorous, age-appropriate assessments of mental health and behavior, cognition, and sleep, are needed to determine the incidence of new or worsening symptoms in PWCF initiating CFTR modulator therapies, and to explore effective management strategies.

# Quelle stratégies pour éviter ou limiter ces effets indésirables ?

Une évidence : sujet d'intérêt nécessitant de nouvelles études, nouveaux outils, nouveaux protocoles



[ABOUT US](#)

[RESEARCH](#)

[CARE](#)

[EDUCATION](#)

[CONFERENCES & EVENTS](#)

[PUBLICATIONS](#)

[MEMBERSHIP](#)

[LOG IN](#)



## Mental Health in the Era of CFTR Modulators Working Group

ECFS Mental Health Working Group



Landau, JCF, 2023

Pham, Pediatr Pulmonol, 2023

Harrigan, BMJ Open Respir Res, 2025



# Neuropsychiatric symptoms with ETI: What does this mean for children?

Pham. Pediatr Pulmonol. 2023

Current screening tools in CF are adult-centric, validated for use in adolescents and older.<sup>12-14</sup> They have been valuable in highlighting anxiety and depression concerns in CF.<sup>15</sup> However, as broader neuropsychiatric symptoms emerge, more considered measures are required. The International Consortium for Health Outcome Measures (ICHOM) are driving consensus toward universal mental health assessment tools. They published recommendations for anxiety, depression, and functional screening in children and young people. Balancing feasible utility and psychometric performance, proposed measures include the Revised Children's Anxiety and Depression Scale, and the KIDSCREEN-10 that encompass quality of life, mood, relationships, cognition, and sleep.<sup>16</sup> In a more CF-specific publication promoting emotional wellness, the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) is one that broadly screens for behavioral and emotional problems in children as young as two.<sup>17-20</sup> To quote a Lancet Psychiatry editorial, "we need a common language," "a good enough measure" so that "mental health research [can] become a mental health science."<sup>21</sup> Consensus across CF centers for more age appropriate, validated comprehensive screening tools is a priority.

Landau, JCF, 2023

Pham, Pediatr Pulmonol, 2023

Harrigan, BMJ Open Respir Res, 2025



ELSEVIER

### Editorial Cystic fibrosis in a transformative era: Adapting to changing health needs

Journal of Cystic Fibrosis 22 (2023) 372-373  
Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis  
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)

BMJ Open  
Respiratory  
Research

### Psychosocial and mental health in cystic fibrosis in the modern era of care: time to evolve

Maggie Harrigan,<sup>1,2,3</sup> Anna M Georgiopoulos,<sup>4</sup> Alexandra L Quittner,<sup>5</sup> Beth Smith,<sup>6</sup>  
Tonia A Douglas<sup>7,8</sup>

#### Box 1 Key priorities for psychosocial research and clinical practice that emerged from the symposium

##### Psychosocial research priorities

1. Development and validation of effective screening tools that can be integrated into cystic fibrosis (CF) care to promote prevention and early detection of a broad spectrum of psychosocial risk factors across the lifespan.
2. Codesigned intervention studies to improve psychosocial health across a broad spectrum of psychosocial issues.
3. Studies to promote understanding of the psychosocial determinants of health and needs of people with CF (PWCF) in the era of CF transmembrane conductance regulator (CFTR) modulator therapy.
4. CF registry psychosocial data collection and analysis to enable longitudinal epidemiological studies and improved understanding of prevalence and needs.
5. Understanding and supporting the diverse psychosocial needs of PWCF who are ineligible, intolerant of, or unable to access CFTR modulator therapy, including minoritised ethnic populations and people of colour.
6. Research into the mechanisms behind, and the long-term neuropsychiatric impact of CFTR modulator therapies.

##### Psychosocial clinical priorities

1. Improved detection and management of psychological health and social risk factors beyond anxiety and depression.
2. Mental and psychosocial health screening in children <12 years of age.
3. Screening and education about the neuropsychiatric adverse effects of CFTR modulator therapy.
4. Evidence-based benchmarking of psychosocial resources and development of CF psychosocial standards of care.
5. Improved psychosocial resourcing, training and multidisciplinary team education.
6. Leveraging healthcare partnerships and interorganisational resources to optimise psychosocial healthcare delivery and access to care.

s with ETI:  
children?  
Pulmonol. 2023

CF are adult-centric, validated for use in children and young people.<sup>14</sup> They have been valuable in highlighting psychosocial concerns in CF.<sup>15</sup> However, as broader psychosocial symptoms emerge, more considered measures are needed. The International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM) is driving consensus toward universal mental health screening in children and young people. They published recommendations for anxiety, depression, and functional screening in children and young people. The utility and psychometric performance, proposed to include the Revised Children's Anxiety and Depression Scale (RCADS), the KIDSCREEN-10 that encompass quality of life, mood, cognition, and sleep.<sup>16</sup> In a more CF-specific publication, Pham et al.,<sup>17</sup> reporting emotional wellness, the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) is one that broadly screens for behavioral and emotional problems in children as young as two.<sup>17-20</sup> To quote a recent Psychiatry editorial, "we need a common language," "a good common language measure" so that "mental health research [can] become a more integrated part of clinical health science."<sup>21</sup> Consensus across CF centers for more age-appropriate, validated comprehensive screening tools is a priority.

Landau, JCF, 2023

Pham, Pediatr Pulmonol, 2023

Harrigan, BMJ Open Respir Res, 2025

## Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health

Southern KW et al, J Cyst Fibros. 2024 Jan;23(1):12-28

- 27 When initiating CFTR modulator therapy, people with CF and families should be encouraged to promptly report any significant physical or mental health changes to the CF team.
- 28 All adverse events experienced on CFTR modulator therapy should be reported to a post market surveillance scheme and the pharmaceutical company.

**Table 1**

Statements.

#	Statement
1	Whenever breast feeding is possible, it should be encouraged and supported for infants with CF.
2	Infants with CF presenting with meconium ileus are at risk of both short and long-term nutritional deficits and require early support from the CF team. Support from a specialist CF dietitian is essential.
3	The CF team should encourage healthy feeding behaviours early in life to promote a good relationship with food and a positive body image.
4	Pancreatic enzyme replacement therapy should be initiated if there is clinical evidence of pancreatic insufficiency.
5	Nutritional status should be monitored at each clinic visit.
6	For people on CFTR modulator therapy, special consideration should be given to the need for salt and vitamin supplementation.
7	Physiotherapy advice for airway clearance, including physical activity and exercise, should begin at diagnosis.
8	Physiotherapy for airway clearance should be individualised and provide a framework for people with CF to self-manage.
9	Adolescents should be supported to take increasing responsibility for airway clearance techniques, in preparation for independent adult life.
10	The CF team should regularly evaluate people with CF for rhino-sinus disease.
11	People with CF should avoid tobacco smoke (direct and environmental).
12	People with CF should avoid e-cigarette use (vaping).
13	Regular standardised exercise testing (as per the guidance of the ECFS Exercise Working Group and PhysSIG) should guide the advice and support given by the CF team.
14	CF teams should support people with cystic fibrosis to be physically active and exercise regularly.
15	Access to a multidisciplinary team with CF expertise and to closely associated specialties remains a key requirement for all people with CF.
16	The CF centre should adapt to reflect the improved life expectancy of people with CF.
17	People with CF should be educated by the CF multidisciplinary team and supported (including with telehealth) to help them best manage their health.
18	Remote care provides an opportunity for monitoring and interventions without hospital visits, but further research is needed to determine optimal strategies.
19	Virtual clinics and homecare offer an alternative to traditional structures but should not replace all face-to-face clinic reviews.
20	As new therapies emerge, the role of the CF pharmacist is increasingly important to optimise drug delivery and management.
21	A variety of approaches are available to monitor adherence to therapies and these should be used in an open manner to support people with CF and their families.
22	CF teams should work in partnership with people with CF and parent/caregivers to support adherence to therapies.
23	Starting and stopping therapies should be guided by the best evidence available and decided in partnership with the person with CF.
24	People with CF with eligible CFTR gene variants should be offered CFTR modulator therapy.
25	For young children and infants, certain CFTR modulator therapies may not yet be licensed, and options should be considered on an individual basis.
26	When initiating CFTR modulator therapy, people with CF and families should be encouraged to promptly report any significant physical or mental health changes to the CF team.
27	All adverse events experienced on CFTR modulator therapy should be reported to a post market surveillance scheme and the pharmaceutical company.

# Les particularités de la petite enfance

- Etude MODUL-CF :

Cohorte MODULCF catégorie 2-5 ans :

197 premiers enfants inclus

Evaluation à M1 de traitement ETI

## Chez le jeune enfant, pas de lien retrouvé entre la survenue des symptômes neuropsychiatriques et les dosages sériques des modulateurs donc a priori pas d'effet de surdosage

	Overall (N=48)	New onset or amplified behavioural or sleep issues (n=28)	No new onset or amplified behavioural or sleep issues (n=20)	p value
<b>Elexacaftor</b>				
Peak concentration				
n	33	24	9	–
Median	8.81 (6.62-10.5)	8.95 (6.91-10.1)	7.67 (5.87-10.5)	0.45
Residual concentration				
n	18	8	10	–
Median	3.85 (3.06-4.62)	3.58 (3.05-4.08)	4.30 (3.07-4.62)	0.66
<b>Tezacaftor</b>				
Peak concentration				
n	33	24	9	–
Median	9.45 (8.15-10.4)	9.46 (8.49-10.1)	8.21 (6.83-10.8)	0.36
Residual concentration				
n	18	8	10	–
Median	2.01 (1.63-2.37)	2.09 (1.72-2.30)	1.92 (1.63-2.37)	0.70
<b>Ivacaftor</b>				
Peak concentration				
n	35	25	10	–
Median	1.38 (1.07-1.74)	1.29 (1.05-1.67)	1.42 (1.32-2.17)	0.48
Residual concentration				
n	14	6	8	–
Median	0.56 (0.36-0.71)	0.59 (0.39-1.14)	0.56 (0.37-0.63)	0.57

Data are n or median (IQR), with n indicating the number of participants with samples available for analysis. p values were calculated using Wilcoxon rank-sum tests comparing children reported to have new or amplified behavioural or sleep issues with those who were not reported to have any such new or amplified issues. ETI=elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor.

**Table 2: ETI plasma concentrations in children with cystic fibrosis treated with ETI, by behavioural and sleep difficulties at 1 month (n=48)**

93/197 changements soudains dans le comportement  
14/93 avaient des troubles préexistants

Troubles rapportés par les parents :

- Troubles du sommeil (46/93) : troubles de l'endormissement (22), réveils nocturnes (16) cauchemars anormaux répétés (9)
- Hyperactivité, troubles de l'attention (31/93)
- Irritabilité (16/93)
- Troubles de l'humeur (11/93)
- Tristesse importante de l'humeur (10/93)
- Idées de mort (1)
- Difficultés de concentration (2/93)
- Aggressivité (9/93)

# Les particularités de la petite enfance

- Etude MODUL-CF :
- Explications avancées sur l'impact du Covid ou sur la perte de repère de l'individu malade qui va mieux sus ETI ne tiennent pas. Et majorité des enfants indemne de troubles neuropsychiatriques préalables à ETI
- Facteur confondant : âge « terrible », mais chronologie très significative (survenue des spt dans les jours qui suivent l'initiation d'ETI) et amélioration en général avec réduction des doses
- Outils d'évaluation difficile -> BRIEF-P
- Neurodéveloppement en cours -> BRIEF-P
- Question des posologies AMM non-adaptées au poids ou à la SC de l'enfant : une exception en pédiatrie !

# Effets secondaires 2-5 ans

Troubles du sommeil (30%)

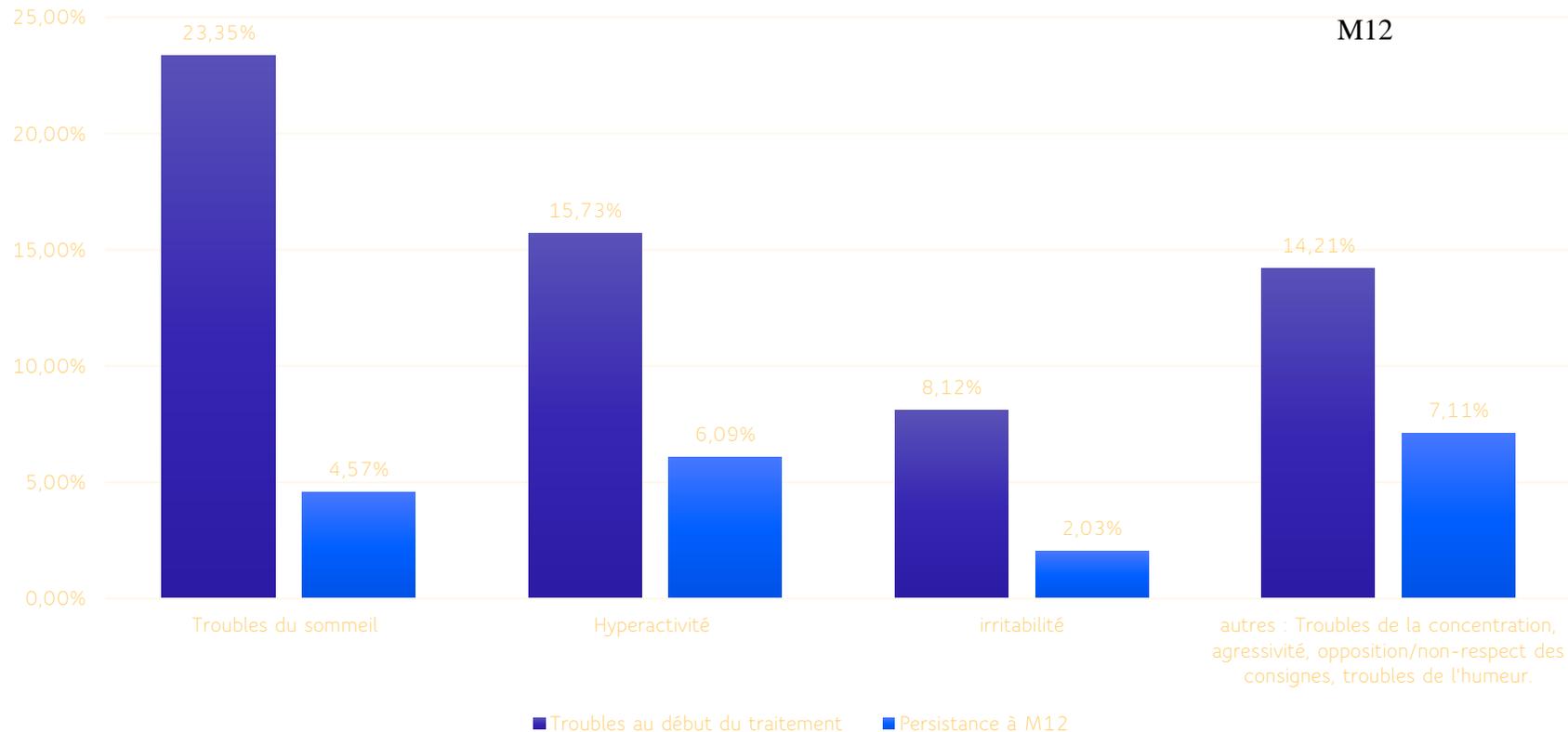
Exacerbation

Rash cutané

Troubles de l'humeur (19%)



Behavioral disorders at M0 vs. M12



# Conclusions

Sujet émergent mais exponentiel et brûlant (inquiétudes ++ patients et familles)

Une évidence : ne pas sous-estimer la possibilité de tels effets, les connaître pour mieux les rechercher, les dépister, les prendre en charge

Nécessité d'outils adaptés à chaque âge et qui explorent différents aspects de la santé mentale (pas uniquement anxiété/dépression)

Que proposer en cas d'EINP : réduction de doses ou modification du schéma de prescription ?

Quid de l'impact des thérapies modulatrices en cours de grossesse et impact sur le cerveau fœtal

Etudes en cours ou à élaborer sur les stratégies à adapter

Importance de déclarer les cas en pharmacovigilance +++



# Filière **MUCO | CFTR**