

CAS CLINIQUE

Troubles de l'humeur et prophylaxie antipaludique (méfloquine) : à propos de deux cas

Mood disorder after malaria prophylaxis with mefloquine (two case reports)

F. Oueriagli Nabih*, M. Touhami, A. Laffinti, L. Abilkacem

Service de psychiatrie, hôpital militaire Avicenne, Marrakech, Maroc

Reçu le 11 juin 2010 ; accepté le 13 décembre 2010

Disponible sur Internet le 25 mars 2011

MOTS CLÉS

Méfloquine ;
Prophylaxie
antipaludique ;
Effets secondaires
neuropsychiatriques

KEYWORDS

Mefloquine;
Malaria prophylaxis;
Neuropsychiatric side
effects

Résumé La méfloquine (Lariam®) est utilisée dans le traitement et la prophylaxie des formes de paludisme résistantes à la chloroquine. Les effets secondaires neuropsychiatriques graves sont rares. Nous rapportons deux cas de troubles de l'humeur : le premier cas est un homme de 31 ans, sous prophylaxie antipaludique par méfloquine, qui a présenté une manie avec caractéristiques psychotiques. Le second cas est un épisode dépressif majeur (EDM) avec caractéristiques psychotiques chez un patient de 27 ans. Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de survenue d'effets secondaires neuropsychiatriques sévères, d'où l'intérêt d'une sensibilisation des professionnels de santé quant à la recherche des facteurs de risque chez leurs patients, notamment les antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

Summary

Introduction. – Mefloquine (Lariam) is the drug of choice as malaria prophylaxis for travel to chloroquine-resistant areas. Severe neuropsychiatric side effects are rare. We report two clinical cases of mood disorders: mania and a major depressive episode with psychotic characteristics in two patients with mefloquine antimalarial prophylaxis.

First clinical case. – A 31-year-old man had taken mefloquine at a rate of 250 mg/week as malaria prophylaxis for his mission in Democratic Republic of Congo. He developed mania with psychotic symptoms after taking five tablets of 250 mg of mefloquine. He exhibited an elevated mood and also developed delusions of grandeur, reference and persecution, with auditory hallucinations. The physical examination and the blood laboratory tests were normal. The patient was treated with an atypical neuroleptic (olanzapine 20 mg/d) leading to a complete resolution of symptomatology at the end of 3 weeks.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Fadouaon@yahoo.fr (F. Oueriagli Nabih).

Second clinical case. — A 27-year-old man presented a major depressive episode with psychotic symptoms after 1 week on his return from a stay in Democratic Republic of Congo, where he had taken mefloquine during 6 months as malaria prophylaxis (250 mg/week). His physical examination and investigations (full blood test, serology and MRN) were normal. The patient was treated with clomipramine (150 mg/d) and olanzapine (20 mg/d). The outcome was favorable after 4 weeks.

Discussion. — Mefloquine is widely accepted as a safe and effective treatment and a prophylactic agent for chloroquine-resistant malaria. Common neuropsychiatric adverse effects of mefloquine can occur in up to 40% of patients, such as dizziness, sleep disturbances, anorexia, ataxia, and fatigue. Other more serious adverse reactions are rare. They are represented primarily by panic attacks, convulsions, acute psychosis, paranoid delusions, suicidal ideation, disorders of mood: major depressive episode and the manic excitation. The incidence of such neuropsychiatric effects is 1/10,000 to 1/15,000 during the prophylactic treatment. The causal mechanism for the side effects is not known. Several risk factors increasing the neurotoxicity of mefloquine can be identified, the patient with personal or family history of psychiatric disorders are more frequently concerned. Alcohol and the association with other drugs (like quinine) are two other risk factors.

Conclusion. — It is relevant for medical practitioners to be aware of the severe neuropsychiatric side effects of mefloquine as malaria prophylaxis. It requires investigation of the risk factors such as personal or family history of psychiatric disorders.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

Introduction

La méfloquine, commercialisée sous le nom de Lariam®, est une quinoline dérivée de la quinine utilisée dans le traitement et la prophylaxie des formes de paludisme résistantes à la chloroquine. Les effets secondaires neuropsychiatriques graves sont rares. Nous rapportons deux cas cliniques de troubles de l'humeur (un accès maniaque et un épisode dépressif majeur [EDM] avec caractéristiques psychotiques) chez deux patients sous prophylaxie antipaludique par méfloquine.

Observations

Premier cas clinique

Un homme de 31 ans, célibataire, militaire de carrière, hospitalisé pour un syndrome d'excitation psychomotrice, qui avait motivé son rapatriement sanitaire alors qu'il était en République Démocratique du Congo (RDC) pour une mission de six mois. Le patient était sous prophylaxie antipaludique par méfloquine. Il avait pris 5 comprimés (cp) de 250 mg à titre d'un cp/semaine. Dans ses antécédents, on note déjà une excitation hypomaniaque quelques années auparavant, juste après le retour d'une première mission toujours en RDC, alors qu'il était sous méfloquine à titre prophylactique, cet épisode avait duré une semaine et n'avait pas été pris en charge d'une manière spécifique. Le patient n'avait pas d'antécédents toxiques ou d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur et il ne prenait pas d'autres traitements concomitants.

Au cours de son hospitalisation, il était agité, logorrhéique avec une fuite des idées, des projets multiples, une humeur expansive, des idées délirantes de toute puissance et de grandeur : « il était convaincu qu'il est doté d'un pouvoir particulier ». Par la suite, le tableau s'est enrichi

par l'installation d'idées délirantes de persécution avec des hallucinations auditives et un syndrome d'influence : « il se sentait surveillé par tout le monde et pensait qu'une force extérieure commandait ses actes et sa pensée ». Par ailleurs, le patient n'était pas confus et il n'avait pas d'hallucinations visuelles. L'examen somatique était sans particularité, le bilan biologique sanguin effectué était normal : NFS, ionogramme, glycémie, urée, créatinine, bilan hépatique. Les sérologies : TPHA, VDRL, HIV, hépatite B et C étaient négatives. L'IRM cérébrale était sans particularité. Le dosage du taux plasmatique de la méfloquine n'avait pas été réalisé. Le patient avait été mis sous neuroleptique atypique (olanzapine 20 mg/j). L'évolution avait été marquée par une résolution complète de la symptomatologie au bout de trois semaines. Le traitement neuroleptique avait été arrêté progressivement au bout de six mois. Une année après l'arrêt du traitement, le patient n'a présenté aucune rechute ou récidive.

Second cas clinique

Un homme de 27 ans, célibataire, militaire de carrière, qui revenait d'un séjour de six mois en RDC, où il avait pris une prophylaxie antipaludique par méfloquine. Un mois avant son retour de la mission, il avait présenté des prodromes à type de céphalées, vertiges, insomnie, angoisse et troubles caractériels. Il avait consulté sur place un médecin généraliste, qui lui avait demandé un frottis sanguin et un bilan sanguin complet : hémogramme, ionogramme, VS, CRP, glycémie, bilan hépatique, urée, créatininémie, qui s'était révélé normal. Il avait été mis sous traitement anxiolytique (alprazolam) jusqu'à la fin de la mission. Une semaine après son retour, des symptômes dépressifs s'étaient installés à type d'isolement, repli, humeur dépressive et idéations suicidaires, associés à des idées délirantes de persécution, d'empoisonnement et des hallucinations auditives et

intrapyschiques. Le patient n'était pas confus et n'avait pas d'hallucinations visuelles. Il avait été hospitalisé en psychiatrie pour un EDM avec caractéristiques psychotiques. Parmi ses antécédents personnels, on notait une notion de prise d'alcool d'une façon quotidienne deux mois avant son retour de la mission, mais il n'avait pas d'antécédents familiaux de trouble de l'humeur et il ne prenait pas d'autres médicaments concomitants.

Un bilan sanguin complet était normal, les sérologies : TPHA, VDRL, HIV, hépatite B, C, étaient négatives et l'IRM cérébrale était sans particularité. Le patient avait été mis sous clomipramine à raison de 150 mg/j et olanzapine 20 mg/j. L'évolution avait été favorable au bout de quatre semaines. Après sa sortie de l'hôpital, il avait bénéficié d'un suivi ambulatoire d'une année sans aucune rechute ou récidive.

Discussion

Le dosage prophylactique recommandé d'une fois par semaine a fait de la méfloquine le traitement prophylactique de choix de la malaria chez les voyageurs en zones de chloroquino-résistance. Depuis les premières prescriptions, les effets indésirables rapportés étaient principalement gastro-intestinaux. Vers la fin des années 1980, il est apparu clairement que la méfloquine pouvait causer des effets indésirables neuropsychiatriques [1]. Des effets plus fréquents et plus courants tels une fatigue, des troubles de l'équilibre, des troubles de la concentration et de la mémoire, une insomnie, des vertiges et des céphalées, sont retrouvés chez 10 à 40 % de tous les utilisateurs de méfloquine en traitement prophylactique [1,7]. D'autres effets neuropsychiatriques plus graves peuvent survenir [6,11], ils sont représentés essentiellement par les attaques de paniques, les convulsions, les psychoses aiguës avec délire souvent paranoïde, les tendances suicidaires, les troubles de l'humeur essentiellement l'EDM et l'excitation maniaque. L'incidence de tels effets neuropsychiatriques sévères est de quatre à sept par 1000 patients lors des traitements curatifs par méfloquine [1], contre 1/10 000 à 1/15 000 lors des traitements prophylactiques [4]. Plusieurs études suggèrent que les effets secondaires neuropsychiatriques de la méfloquine sont dose-dépendants [11] et surviennent généralement (90% des cas) dans les cinq premières semaines du traitement préventif [12]. Certains peuvent survenir après la sixième dose préventive [9], voire même quatre mois après l'arrêt du traitement [8]. La durée de ces troubles varie en général de quatre à 16 jours et parfois jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt de la méfloquine [6].

La dépression peut se produire chez 1–2 % des patients recevant la méfloquine en prophylaxie [2]. Dans l'étude de Meier et al. [5], réalisée entre 1990 et 1999 sur une population de 35 370 sujets ayant reçu une prophylaxie antipaludique, l'incidence d'un premier épisode dépressif était de 6,9/1000 pour la méfloquine. Le cas que nous avons illustré dans cet article est une dépression avec caractéristiques psychotiques secondaire à la prise prophylactique de méfloquine ; cela a été rapporté par plusieurs auteurs dans la littérature [2,4,5].

L'excitation maniaque reste un effet secondaire rare de la méfloquine, peu de cas ont été décrits dans la littérature [10].

Le mécanisme de la neurotoxicité de la méfloquine reste très discuté. C'est un médicament qui traverse la barrière hémato-méningée et s'accumule dans le système nerveux central [3]. Il perturbe fortement l'homéostasie du calcium dans les neurones du rat in vitro à des concentrations supérieures à 20 µM/ml et inhibe l'effet pharmacologique de thapsigargin (un inhibiteur connu de la pompe à calcium du réticulum endoplasmique), ce qui pourrait induire une élévation des concentrations du calcium intracellulaire [9].

Plusieurs facteurs de risque augmentant la neurotoxicité de la méfloquine ont pu être identifiés. L'utilisation de la méfloquine est associée à un risque élevé d'effets secondaires neuropsychiatriques chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de trouble psychiatrique [14]. C'est le cas de notre premier patient qui avait un antécédent d'excitation hypomaniaque. La prise concomitante d'alcool serait un autre facteur de risque. Wittes et Saginur [13] ont rapporté deux épisodes aigus de troubles psychiatriques graves secondaires à la prise d'éthanol chez un sujet sous méfloquine comme prophylaxie antipaludique. Dans notre second cas, la prise concomitante d'alcool serait un facteur favorisant la survenue de l'EDM avec caractéristiques psychotiques. Plusieurs médicaments sont associés à des effets secondaires neuropsychiatriques tels les benzodiazépines (diazépam), le valproate de sodium, l'aspirine, les contraceptifs oraux et les dérivés de quinoline (chloroquine, quinine). Cela implique le respect de l'intervalle de 12 heures minimum entre la prise de la méfloquine et ces médicaments [4].

Comparant la méfloquine aux autres antimalariques, le risque de complications psychiatriques est plus élevé avec la méfloquine selon plusieurs études [7,14], mais Meier et al. [5] ont montré que le risque de dépression est le même avec tous les antimalariques (méfloquine, proguanil, chloroquine, doxycycline).

Conclusion

Les effets secondaires neuropsychiatriques de la méfloquine peuvent être graves. Il faut donc sensibiliser les praticiens quant à la recherche des facteurs de risque chez leurs patients, notamment les antécédents personnels ou familiaux de troubles psychiatriques. Il serait également utile de prévenir les patients de ces effets secondaires potentiels, ce qui leur permettrait de consulter dès le début des troubles et d'en maîtriser ainsi l'évolution.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalaria drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health* 2002;2:6.
- [2] Dietz A, Frolich L. Mefloquine-induced paranoid psychosis and subsequent major depression in a 25-year-old student. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:200–2.
- [3] Dow GS, Hudson TH, Vahey M, et al. The acute neurotoxicity of mefloquine may be mediated through a disruption of

- calcium homeostasis and ER function in vitro. *Malar J* 2003; 2:14.
- [4] Lebain P, Julliard C, Davy JP, et al. Manifestations neuropsychiatriques sous prophylaxie antipaludique par méfloquine : à propos de deux observations. *Encéphale* 2000;26(4):67–70.
- [5] Meier CR, Wilcock K, Jick SS. The risk of severe depression, psychosis or panic attacks with prophylactic antimalarials. *Drug Saf* 2004;27(3):203–13.
- [6] Murai Z, Baran B, Tolna J, et al. Neuropsychiatric symptoms caused by mefloquine (report of several cases). *Orv Hetil* 2005;146(3):133–6.
- [7] Overbosch D, Schilthuis H, Bienzle U, et al. Atovaquone-proguanil versus mefloquine for malaria prophylaxis in non immune travelers: results from a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1015–21.
- [8] Reid AJC, Whitty CJM, Ayles HM, et al. Malaria at Christmas: risks of prophylaxis versus risks of malaria. *BMJ* 1998;317:1506–7.
- [9] Toovey S. Mefloquine neurotoxicity: a literature review. *Voyage Med Infect Dis* 2009;7(1):2–6.
- [10] Tor Phern C, Lee Hon Y, Tan Chay H. Mefloquine induced mania in a 22-year-old chinese man. *Singapore Med J* 2006;47(5): 549.
- [11] Tran TM, Browning J, Dell ML. Psychosis with paranoid delusions after a therapeutic dose of mefloquine: a case report. *Malar J* 2006;5:74.
- [12] Weinke T, Trautmann M, Held T, et al. Neuropsychiatric side effects after the use of mefloquine. *Am J Trop Med Hyg* 1991;45:86–91.
- [13] Wittes RC, Saginur R. Adverse reaction to mefloquine associated with ethanol ingestion. *CMAJ* 1995;152(4):515–7 [R2223].
- [14] Wooltorton E. Mefloquine: contra-indicated in patients with mood, psychotic or seizure disorders. *CMAJ* 2002;167(10): 1147.