

## Article court

# Épisode psychotique aigu secondaire à un traitement antipalustre prophylactique par chloroquine et proguanil (à propos d'un cas)

## *Acute psychotic episode following preventive antimalarial treatment with chloroquine and proguanil (a case report)*

Maha Louriz<sup>1,2\*</sup>, Chrystelle Heintzman<sup>1</sup>, Sandra Nagel<sup>1</sup>, Jacques Kopfferschmitt<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service des urgences, nouvel hôpital civil, CHU de Strasbourg, France

<sup>2</sup> CHU Ibn Sina, service des urgences medico-chirurgicales, Rabat, Maroc

**Résumé – Objectif :** L'association chloroquine–proguanil est la prophylaxie antipalustre des zones 2 et 3. Les effets secondaires psychiatriques induits par la chloroquine sont connus avec des troubles de l'humeur et du comportement. Notre travail consiste à rapporter des symptômes psychiatriques après un traitement prophylactique par chloroquine. **Matériels et Méthodes :** observation personnelle et revue de la littérature. **Résultats :** Il s'agissait d'une jeune patiente de 23 ans, adressée aux urgences médicales pour prise en charge d'un épisode psychotique aigu avec agitation psychomotrice suite à un traitement prophylactique antipalustre à base de l'association chloroquine-proguanil. Son enfance était marquée par un seul épisode d'hallucination dans un contexte d'anxiété ayant bien évolué mais aucun diagnostic médical n'avait été posé. Ces troubles ont duré plusieurs semaines et ont régressé après l'introduction de neuroleptique. **Conclusion :** Les symptômes psychiatriques importants secondaires à la chloroquine nécessitent une mise en garde des patients pendant leur utilisation notamment ceux ayant des antécédents psychiatriques.

**Mots clés :** Chloroquine, effets secondaires, épisodes psychotiques

**Abstract – Objective:** Chloroquine is combined with Proguanil for chemoprophylaxis of malaria in endemic areas chloroquine-resistant (zones 2 and 3). Several cases of neuropsychiatric adverse events with chloroquine treatment, such as humor and behaviour disorders, have been described. The present case provides induced neuropsychiatric toxicity following antimalarial chemoprophylaxis with chloroquine and proguanil. **Materials and Methods:** case report and literature review. **Result:** 22 years old woman who hospitalized in emergency department after developing psychosis with psychomotor agitation following antimalarial chemoprophylaxis with chloroquine and proguanil. Her childhood was remarkable for one single panic attack with delusion; she had no medical diagnoses prior to this event. Her psychosis remitted with neuroleptic after several weeks. **Conclusion:** It's important that physicians advise patients taking chloroquine prophylaxis to recognize such symptoms especially patients with a history of psychiatric illness.

**Key words:** Chloroquine, side effects, psychotic episode

**Cet article fait suite à une communication orale présentée au congrès mixte international SFTA-SMTCA-STC (Essaouira, Maroc, 16-18 octobre 2008)**

Reçu le 15 janvier 2009, accepté après modifications le 22 mai 2009

Publication en ligne le 10 juillet 2009

## 1 Introduction

La chloroquine est un antipaludéen de synthèse de la famille des amino-4-quinoléines utilisé dans les traitements curatif et préventif du paludisme [2]. Elle exerce une action schizontocide sur des formes érythrocytaires des plasmodies [3].

La chloroquine est largement distribuée dans l'organisme, sa demi-vie d'élimination est longue de 10 à 30 jours avec une élimination urinaire très lente [2]. Plusieurs effets secondaires sont liés à la chloroquine en particulier digestifs (nausées, vomissements), neurologiques (céphalées, étourdissements, acouphènes, convulsions), cutanés (urticaires, dermite), et rarement des effets cardiovasculaires (cardiomyopathie, troubles du rythme) et psychiatriques (agitation, anxiété, agressivité, confusion, hallucination et exceptionnellement un épisode

\* Correspondance : Maha Louriz, Tél. 00212 (0) 6 60 21 80 38, maariz@gmail.com

psychotique [1–7]. Le proguanil est utilisé dans le traitement prophylactique du paludisme souvent en association avec la chloroquine. Il est efficace dans les formes tissulaires hépatiques du paludisme. C'est un inhibiteur du cycle schizogonique des plasmodies doté d'une demi-vie courte de 14 heures. Le proguanil est bien toléré avec quelques effets secondaires à type d'intolérance digestive et rarement une réaction cutanée.

L'association chloroquine-proguanil est indiquée dans la prophylaxie du paludisme en zone de chloroquino-résistance selon les recommandations publiées dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire. En effet, cette association est utilisée dans tous les cas en zone 2 (les pays où la prévalence de chloroquino-résistance est modérée) et en zone 3 (les pays de résistance élevée et multi-résistance) si le séjour est supérieur à 3 mois ou s'il existe une contre-indication ou une mauvaise tolérance des autres antipaludéens. La chimioprophylaxie basée sur cette association est à commencer la veille du départ, à continuer pendant tout le séjour et pendant 4 semaines après le retour. Les effets indésirables de cette association sont liés essentiellement à ceux de la chloroquine.

## 2 Description du cas clinique

Il s'agissait d'une patiente âgée de 23 ans, de race blanche, vivant en France, ayant séjourné à Madagascar pendant 3 semaines. Elle a été mise sous chimioprophylaxie antipaludique à base de l'association chloroquine-proguanil démarrée la veille du voyage, Madagascar étant une zone d'endémie palustre de type 2 avec chloroquino-résistance modérée. À noter que la patiente n'avait jamais reçu de traitement antipalustre, n'a pas d'antécédents de paludisme, pas d'habitudes toxiques, et pas d'allergie médicamenteuse connue. Son enfance est marquée par un seul épisode d'hallucination dans un contexte d'anxiété ayant bien évolué mais aucun diagnostic médical n'avait été posé après cet événement.

La chimioprophylaxie antipalustre a été continuée pendant tout le séjour à Madagascar et arrêtée immédiatement après le retour en France. Aucun incident n'a été enregistré pendant tout le séjour. 48 heures après son retour, la patiente a présenté des troubles du comportement avec agitation d'aggravation progressive. La patiente a été admise aux urgences médicales du CHU de Strasbourg. L'examen à l'admission révèle une patiente consciente, sans déficit neurologique mais avec désorientation temporelle. La patiente était apyrétique, normotendue mais tachycarde à 102 battements par minute. Il n'était observé aucun élément en faveur d'un neuropaludisme. La glycémie était normale. Aucune discussion n'était possible avec la patiente, cette dernière ayant une tachypsychie, des propos incohérents avec un syndrome délirant, une logorrhée avec tendance à la répétition des chiffres, une insomnie et une agitation psychomotrice.

La numération formule sanguine, l'ionogramme et la crase étaient normaux, la fonction rénale et le bilan hépatique étaient également normaux, la goutte épaisse était négative, pas de syndrome inflammatoire biologique, la recherche de toxique urinaire était négative, la ponction lombaire était normale ainsi que la tomodynamométrie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrales. L'électroencéphalogramme était

sans particularité. La chloroquinémie était à 0,5 mg/L et l'hydroxychloroquine était à 882 µg/L. L'électrocardiogramme (ECG) a montré un bigeminisme, la patiente était stable sur le plan hémodynamique et sans douleur thoracique. L'échocardiographie n'a pas montré d'anomalies. La patiente a été mise sous antiarythmique (Atenolol). L'ECG de contrôle était normal. L'hospitalisation dans le service de cardiologie n'était pas nécessaire. Un holter ECG fait ultérieurement était normal. L'évolution était bonne après un séjour de 15 jours en service de psychiatrie.

## 3 Discussion

L'usage de plus en plus fréquent de la chloroquine ces dernières années à cause de l'accentuation des voyages vers les zones endémiques en paludisme, a entraîné la constatation de plusieurs effets secondaires rares mais plus sévères notamment les réactions neuropsychiatriques [1–8]. Des changements de comportement avec agitation, agressivité, des troubles de l'humeur ont été décrits, des syndromes psychotiques ont été rapportés mais ils sont très rares [1–8]. Ces symptômes se déclarent, le plus souvent 2 à 40 jours après le début du traitement. La demi-vie longue de la chloroquine et son action sur le métabolisme de l'acide gamma aminobutyrique expliqueraient la clinique [2, 4]. Chez notre patiente, nous pensons que c'est la chloroquine qui est responsable de cet épisode psychotique avec troubles du rythme cardiaque.

L'imputabilité de la chloroquine repose sur des arguments intrinsèques et extrinsèques. L'imputabilité intrinsèque repose sur une chronologie compatible, le développement de la symptomatologie après la prise du médicament, l'évolution favorable sous traitement symptomatique et l'arrêt du médicament, et l'absence d'épisode similaire dans le passé. L'imputabilité extrinsèque repose sur le fait que de tels effets secondaires sont rapportés avec la chloroquine.

L'association chloroquine-proguanil est la prophylaxie des zones 2 et 3, l'alternative est la mefloquine responsable d'effets secondaires du même type [9–11].

La chloroquine est cardiotoxique en cas de surdosage, mais rarement toxique en cas d'usage chronique. La chloroquine a un effet vasodilatateur périphérique et un effet inotrope négatif et par conséquent, dans certains pays, elle est une cause importante de mortalité par auto-intoxication. Il n'y a pas de preuve de la cardiotoxicité après un traitement par voie orale à dose thérapeutique mais la prolongation de l'intervalle QT ainsi que l'aplatissement de l'onde T ont été notés [12, 13]. Dans une autre étude, les effets de la chloroquine sur l'intervalle QT étaient plus fréquents chez la femme [13]. Le dosage de la chloroquinémie n'est pas nécessaire car il s'agit d'un effet secondaire et pas d'un surdosage [14].

## 4 Conclusion

Cet épisode psychotique aigu est dû probablement à la chloroquine chez une patiente présentant une fragilité psychique et pour laquelle il est conseillé de ne pas réintroduire ce médicament à l'avenir. Il est important que les médecins

informent leurs patients des effets secondaires des antipaludéens pour les reconnaître au moindre changement de comportement.

## Références

1. Good MI, Shader RI. Lethality and behavioral side effects of chloroquine. *J Clin Psychopharmacol.* 1982; 2: 40–46.
2. Planche F, Mora G. Épisode psychotique aigu chez un patient ayant suivi un traitement antipaludéen prophylactique. *Rev Fr Psych Psychol Méd.* 2001; 5(45): 55–56.
3. Kabir SM. Chloroquine psychosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1969; 63(4): 549.
4. Mohan D, Mohandas E, Rajat R. Chloroquine psychosis: a chemical psychosis? *J Natl Med Assoc.* 1981; 73(11): 1073–1076.
5. Sahoo S, Kumar M, Sinha VK. Chloroquine-induced recurrent psychosis. *Am J Ther.* 2007; 14(4): 406–407.
6. Nicolas X, Granier H, Adam F, Laborde JP, Talarmin F, Klotz F. Acute psychosis following treatment with chloroquine for a primo-invasion of *Plasmodium vivax* malaria. *Presse Med.* 2003; 32(3): 117.
7. Akhtar S, Mukherjee S. Chloroquine induced mania. *Int J Psychiatry Med.* 1993; 23(4): 349–356.
8. Telgt DS, van der Ven AJ, Schimmer B, Droogleever-Fortuyn HA, Sauerwein RW. Serious psychiatric symptoms after chloroquine treatment following experimental malaria infection. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(3): 551–554.
9. Fuller SJ, Naraqi S, Giles G. Paranoid psychosis related to mefloquine antimalarial prophylaxis. *P N G Med J.* 2002; 45(3-4): 219–221.
10. Lebain P, Juliard C, Davy JP, Dollfus S. Neuropsychiatric symptoms in preventive antimalarial treatment with mefloquine: apropos of 2 cases. *Encephale.* 2000; 26(4): 67–70.
11. Tran T, Browning J, Dell M. Psychosis with paranoid delusions after a therapeutic dose of mefloquine: a case report. *Malar J.* 2006; 5: 74.
12. White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7: 549–558.
13. Wang R. Hydroxychloroquine cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995; 33: 548.
14. Falcone P, Paolini L, Lou PL. Hydroxychloroquine toxicity despite normal dose therapy. *Ann Ophthalmol.* 1993; 25: 385–388.