



EFFETS INDESIRABLES DE LA MEFLOQUINE, UN ANTIPALUDIQUE,  
SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL<sup>1</sup>

Table des matières

|  | <u>Pages</u> |
|--|--------------|
| 1. INTRODUCTION .....  | 3            |
| 2. TYPE ET FREQUENCE DES EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES .....  | 4            |
| 2.1 Prophylaxie .....  | 4            |
| 2.1.1 Essais du médicament .....   | 4            |
| 2.1.2 Enquêtes auprès de voyageurs .....   | 4            |
| 2.1.3 Notifications spontanées à l'OMS .....   | 5            |
| 2.2 Traitement .....   | 5            |
| 2.2.1 Essais cliniques et sur le terrain effectués par l'OMS/TDR .....   | 5            |
| 2.2.2 Autre expérience avec des doses thérapeutiques .....   | 6            |
| 3. CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES .....  | 6            |
| 3.1 Notifications spontanées à la société pharmaceutique .....   | 7            |
| 3.1.1 Troubles modérés .....   | 7            |
| 3.1.2 Troubles psychiatriques .....  | 7            |
| 3.1.3 Troubles neurologiques .....   | 7            |
| 3.2 Analyse des caractéristiques épidémiologiques .....  | 7            |
| 3.2.1 Association dans le temps entre la prise du médicament et le début<br>des effets indésirables .....                        | 7            |
| 3.2.2 Relation avec la dose .....  | 8            |
| 3.2.3 Antécédents neurologiques ou psychiatriques .....  | 8            |
| 3.2.4 Emploi récent ou concomitant d'autres antipaludiques .....   | 8            |
| 4. NOTIFICATIONS D'EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES FAISANT<br>SUITE A LA PRISE D'AUTRES ANTIPALUDIQUES ..... | 8            |

<sup>1</sup> Rapport d'une consultation informelle organisée par Recherche et Renseignements techniques, Programme d'Action antipaludique, ainsi que par le Groupe de travail scientifique sur la Chimiothérapie du Paludisme, Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales, qui s'est tenue à Genève le 17 juillet 1989. La liste des participants figure en annexe à ce document.

This document is not issued to the general public, and all rights are reserved by the World Health Organization (WHO). The document may not be reviewed, abstracted, quoted, reproduced or translated, in part or in whole, without the prior written permission of WHO. No part of this document may be stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means - electronic, mechanical or other - without the prior written permission of WHO.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas destiné à être distribué au grand public et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Il ne peut être commenté, résumé, cité, reproduit ou traduit, partiellement ou en totalité, sans une autorisation préalable écrite de l'OMS. Aucune partie ne doit être chargée dans un système de recherche documentaire ou diffusée sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit - électronique, mécanique, ou autre - sans une autorisation préalable écrite de l'OMS.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

|  | <u>Pages</u> |
|--|--------------|
| 5. CONCLUSIONS .....   | 9            |
| 5.1 Caractéristiques du risque .....   | 9            |
| 5.2 Association étiologique avec des facteurs de risque .....                            | 9            |
| 5.3 Directives actuelles concernant l'emploi de la méfloquine .....                      | 10           |
| 5.4 L'avenir .....   | 10           |
| 5.4.1 Recherche .....  | 10           |
| 5.4.2 Surveillance par l'OMS/MAP des effets indésirables dus aux<br>antipaludiques ..... | 10           |
| BIBLIOGRAPHIE .....  | 10           |
| TABLEAUX .....   | 12           |
| ANNEXE. LISTE DES PARTICIPANTS .....   | 19           |

## 1. INTRODUCTION

La résistance de Plasmodium falciparum à la chloroquine pose des problèmes de traitement et de prophylaxie dans de nombreux pays d'Asie du Sud-Est, d'Afrique, d'Amérique du Sud et d'Océanie. Cette résistance très étendue a nécessité la mise au point de nouveaux médicaments. L'un d'entre eux, le chlorhydrate de méfloquine, un dérivé de la quinoléine-méthanol chimiquement apparenté à la quinine, a été mis au point par le Walter Reed Army Institute of Research, en collaboration avec le Programme spécial PNUD/Banque mondiale/OMS de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales (TDR) et la société pharmaceutique F. Hoffmann-La Roche. L'évaluation préclinique de son activité antipaludique, de sa pharmacologie et de sa toxicité n'a montré aucun effet mutagène, cancérigène, ou toxique sérieux, même à des doses relativement élevées. Administrée à des rats pendant deux ans, la méfloquine n'a pas été toxique à des doses quotidiennes de 5 mg/kg, mais des effets toxiques étaient manifestes aux doses plus élevées de 20 à 50 mg/kg/jour. Administrée à des chiens pendant un an à raison de 5 à 150 mg/kg/jour, elle n'a fait preuve d'aucun effet toxique (PNUD/Banque mondiale/OMS, 1983). Des essais cliniques et sur le terrain, y compris des études de posologie, ont montré que la méfloquine était efficace et bien tolérée, qu'elle soit utilisée à titre thérapeutique (De Souza, 1983; Harinasuta et al., 1983; Kofi-Ekue et al., 1983) ou prophylactique (Pearlman et al., 1980). Les études pharmacocinétiques ont montré que les concentrations sanguines de méfloquine atteignent un pic (0,9-1,0 µg/ml) 2 à 12 heures après administration, mais que cette substance se fixe fortement aux protéines plasmatiques et qu'elle est excrétée lentement. Elle a donc une demi-vie d'élimination longue mais variable, qui va de 13 à 26 jours (Desjardins et al., 1979; Schwartz et al., 1983).

La méfloquine a été homologuée dans bon nombre de pays, que ce soit pour un usage prophylactique ou thérapeutique, notamment en Autriche, en France, aux Pays-Bas, en Suède, en Suisse, en République fédérale d'Allemagne et aux Etats-Unis d'Amérique. Elle a également été homologuée en Thaïlande et a été distribuée dans le cadre du Programme d'Action antipaludique sous forme d'association à doses fixes avec la sulfadoxine/pyriméthamine. Plusieurs rapports ont récemment fait état d'effets indésirables et psychiatriques graves apparemment liés à l'emploi de la méfloquine pour le traitement du paludisme (Bernard et al., 1987; Rouveix et al., 1989; Stuver et al., 1989) et pour la prophylaxie (renseignements communiqués par F. Hoffmann-La Roche, Bâle, et notifications spontanées à l'OMS). Le risque de survenue de tels effets n'a pas encore été tout à fait évalué.

Le Groupe de travail scientifique de l'OMS sur la Chimiothérapie du paludisme a examiné en juin 1989 les premiers rapports faisant état de ces effets neurologiques et psychiatriques. Les membres de ce Groupe ont recommandé que le Programme d'Action antipaludique de l'OMS analyse tous les rapports disponibles plus en détail et mette au point un système de surveillance permettant d'obtenir plus d'informations sur ces effets indésirables associés à la méfloquine, ainsi que sur ceux secondaires à l'emploi d'autres antipaludiques.

Dans ce rapport, sont passées en revue les données relatives aux effets indésirables, neurologiques et psychiatriques de la méfloquine dont disposaient l'OMS et Hoffmann-La Roche en juillet 1989. Ces données proviennent d'essais cliniques contrôlés menés par l'OMS et le TDR, d'enquêtes effectuées auprès de voyageurs et de notifications spontanées à Hoffmann-La Roche et à l'OMS. La somme d'informations sur chaque cas d'effet grave est variable et le suivi de ces cas reste limité. Par conséquent, il est souvent impossible de prouver de façon décisive que l'incident notifié est lié à l'emploi du médicament. Il est également impossible pour le moment de déterminer la fréquence de ces effets, en raison du caractère fragmentaire des notifications spontanées et des difficultés qu'il y a à obtenir des dénominateurs communs valables, à savoir le nombre de doses prophylactiques et thérapeutiques utilisées. Ainsi, ce rapport fait également ressortir la nécessité d'étudier de façon systématique le type et la fréquence des effets indésirables de la méfloquine.

## 2. TYPE ET FREQUENCE DES EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES

Les informations sur le type et la fréquence des effets neurologiques et psychiatriques faisant suite à la prise de méfloquine proviennent des données d'essais cliniques, de notifications spontanées émanant de volontaires ou de malades traités pour paludisme, ainsi que d'enquêtes menées auprès de voyageurs. On a divisé les cas en deux groupes : ceux associés à l'usage prophylactique de la méfloquine, et ceux associés à son usage thérapeutique. Ont été inclus tous les effets que l'on pouvait approximativement considérer comme étant neurologiques ou psychiatriques. Ils vont de la fatigue et de l'asthénie aux convulsions et à la psychose aiguë (tableau 1), et sont classés de modérés à graves, d'après le degré d'altération de l'autonomie et des capacités générales de la personne atteinte.

### 2.1 Prophylaxie

#### 2.1.1 Essais du médicament

Au total, 1587 personnes ont reçu de la méfloquine à titre prophylactique lors d'essais effectués en Thaïlande en 1977 et en 1983-1984, et au Malawi entre 1987 et 1989. Aucun effet neurologique ou psychiatrique grave n'a été notifié dans les essais thaïlandais, qui portaient sur 110 hommes adultes ayant pris 250 mg de méfloquine par semaine pendant un an (L. Pang, communication personnelle), ni observé dans l'étude effectuée au Malawi. La fréquence des autres effets indésirables observés dans l'étude du Malawi était plus faible dans le groupe recevant de la méfloquine que dans celui recevant de la chloroquine. Des vertiges se sont produits avec la même fréquence dans les deux groupes (C. C. Campbell, communication personnelle).

#### 2.1.2 Enquêtes auprès de voyageurs

On a surveillé 7789 voyageurs prenant de la méfloquine à titre prophylactique au cours de cette enquête menée en Europe.

L'une de ces études comprenait 4248 sujets suisses et autres Européens (R. Steffen, communication personnelle). Des vertiges ont été signalés par 5 % des utilisateurs de méfloquine. Une proportion semblable (4,5 %) d'utilisateurs de chloroquine ont rapporté la même réaction. Dépression, céphalées et troubles du sommeil ont également été signalés faisant suite à la prise de méfloquine et de chloroquine. Toutefois, ces troubles ne sont pas rares chez les voyageurs ne prenant aucun médicament. Deux voyageurs qui prenaient de la méfloquine à titre prophylactique ont consulté pour des troubles neurologiques et psychiatriques. Le premier souffrait d'une dépression qui a duré neuf mois, et le second était un alcoolique chez qui s'est installée une phobie. Aucun décès n'a été rapporté et aucune des réactions à la méfloquine n'a nécessité d'hospitalisation. Aucun rapport n'a fait état d'anxiété, d'accès confusionnels, de convulsions ni de coma après utilisation de méfloquine ou de chloroquine.

Dans une étude semblable menée à Berlin (République fédérale d'Allemagne), 2,2 % des 1745 personnes prenant de la méfloquine à titre prophylactique ont notifié des effets indésirables (T. Weinke, communication personnelle). Ces troubles, modérés, étaient les suivants : somnolence ou vertiges, troubles de la vision, de l'équilibre et du sommeil. La fréquence de ces effets indésirables était la même chez les utilisateurs de méfloquine que chez les utilisateurs de chloroquine, mais on ne disposait pas de suffisamment de données pour pouvoir comparer la fréquence relative des réactions neurologiques. Dans une autre étude menée à Hambourg et portant sur 175 voyageurs allemands, 9 % de ceux prenant de la méfloquine et 20 % de ceux prenant la triple association méfloquine/sulfadoxine/pyriméthamine à titre prophylactique ont souffert d'effets indésirables modérés, dont aucun n'avait un caractère neurologique ou psychiatrique. Tous ces troubles ont disparu spontanément dans les sept jours qui ont suivi l'interruption de la prise du médicament. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé (K. Volkner, communication personnelle).

Une enquête effectuée chez des voyageurs à destination de l'Europe ou de l'Amérique du Nord, au départ de Nairobi, a montré que les 177 personnes interrogées (en majorité des Français) avaient pris de la méfloquine à titre prophylactique (Lobel et al., 1989). Aucune réaction neurologique ni psychiatrique n'a été signalée dans ce groupe et les autres effets indésirables l'ont été avec la même fréquence que ceux observés chez les voyageurs prenant de la chloroquine. Dans aucun des cas d'effet indésirable, une intervention médicale n'a été nécessaire. Une autre enquête portant sur des voyageurs français a montré que 23 % des 1444 voyageurs interrogés avaient eu des réactions faisant suite à la prise de méfloquine (M. Armengaud, communication personnelle). Quatre pour cent d'entre eux ont eu des réactions graves, et 1,6 % des troubles neurologiques ou psychiatriques. Aucun renseignement détaillé sur la gravité et le traitement de ces cas n'a pu être obtenu.

### 2.1.3 Notifications spontanées à l'OMS

Des effets indésirables neurologiques et psychiatriques graves ont été notifiés par la Thaïlande concernant quatre voyageurs français, trois hommes et une femme, prenant 250 mg de méfloquine par semaine à titre prophylactique. Trois d'entre eux ont perdu conscience et ont eu des convulsions 1 à 3 jours après le second ou le troisième comprimé de méfloquine. Le quatrième est devenu dépressif, a eu des hallucinations, avec tendance suicidaire, trois jours après le troisième comprimé de méfloquine (Tranakhit Harinasuta et Danaï Bunnag, communication personnelle).

## 2.2 Traitement

### 2.2.1 Essais cliniques et sur le terrain effectués par l'OMS/TDR

Lors d'essais cliniques et sur le terrain contrôlés, effectués de 1977 à 1989 sous les auspices soit du TDR soit de MAP au Brésil, en Thaïlande et en Zambie, on a administré de la méfloquine seule à des doses thérapeutiques de 500 à 1250 mg base à 735 hommes et femmes adultes. Parmi eux figuraient 82 femmes enceintes atteintes de paludisme aigu à falciparum. La méfloquine a également été utilisée dans des études menées au Malawi entre 1987 et 1989 par le Centers for Disease Control des Etats-Unis d'Amérique, à une dose unique de 750 mg, pour supprimer l'infection chez 689 femmes enceintes. Vertiges et effets indésirables gastro-intestinaux ont été le plus fréquemment rapportés, bien qu'on ne sache pas exactement le nombre de troubles que l'on peut attribuer au paludisme. Ces mêmes effets indésirables ont également été observés avec une fréquence plus ou moins égale lors de la prise de chloroquine et de sulfadoxine/pyriméthamine dans des essais comparatifs en double aveugle avec la méfloquine. Au total, 9 cas de troubles neurologiques et psychiatriques à la suite d'un traitement par la méfloquine ont été notifiés dans les études qui précèdent (tableau 2).

Aucun effet indésirable classé comme "sévère" n'a été observé dans l'étude effectuée au Malawi ni dans les essais cliniques menés au Brésil et dans lesquels 55 malades ont reçu une dose unique de 1000 mg de méfloquine.

Dans un essai récent effectué aux Etats-Unis, les sept hommes adultes en bonne santé ayant reçu une dose unique de 15 mg/kg de méfloquine base ont eu des réactions neurologiques, notamment des étourdissements sévères, une sensation d'ébriété, des vertiges et des difficultés de concentration (C. C. Campbell, communication personnelle).

La méfloquine a également été employée sous forme d'association triple avec la sulfadoxine et la pyriméthamine dans des essais cliniques et sur le terrain effectués par le TDR et l'OMS (Kofi-Ekue et al., 1985, 1987; de Souza et al., 1987; Harinasuta et al., 1987). Cinq cents malades volontaires ont reçu ce médicament à des doses allant de 1 à 3 comprimés (chaque comprimé contenant 250 mg de méfloquine base, 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine). Cinq cas d'effets indésirables neurologiques ou psychiatriques graves ont été notifiés au total, dont quatre dans des essais cliniques effectués en Zambie, et le dernier en Thaïlande (tableau 3). Aucune réaction sévère n'a été signalée au Brésil où 160 malades ont reçu la même association.

Des effets neurologiques ont également été notifiés dans des essais au cours desquels on avait administré de la primaquine associée à une dose thérapeutique unique de 750-1000 mg de méfloquine base. Dans une étude de tolérance et pharmacocinétique de phase I, les sept volontaires ayant reçu une dose unique de 1000 mg de méfloquine et de 30 mg de primaquine se sont plaints d'étourdissements, d'une sensation d'euphorie ou de malaise, d'un ralentissement des réactions et d'une inaptitude marquée à mener une activité normale, en particulier sur le plan intellectuel. Trois d'entre eux ont dû s'aliter. Ces effets indésirables, qui sont apparus dans les 4 à 12 heures après l'administration de méfloquine et de la première dose quotidienne de primaquine, ont disparu au bout de 4 jours. Ces réactions sévères n'ont pas été observées chez sept autres volontaires n'ayant reçu que 1000 mg de méfloquine (H. Frischer, communication personnelle). Cet essai n'était pas totalement contrôlé et la forte incidence des effets indésirables subjectifs a pu résulter d'un phénomène d'"association et de suggestion" puisque les sujets étaient tous étudiés en même temps.

Lors d'une étude extrahospitalière effectuée en Thaïlande, 287 malades ont reçu 750 ou 1000 mg de méfloquine associés à une dose unique de primaquine de 45 mg donnée soit au jour 0 soit au jour 3. Des accès confusionnels ont été signalés chez deux des malades ayant reçu 1000 mg de méfloquine et 45 mg de primaquine au jour 0. Ces symptômes sont apparus au jour 0 dans un cas et trois jours après l'administration des médicaments dans l'autre. Un autre malade ayant reçu la même posologie a présenté des troubles de la vision, qui ont duré 24 heures, un jour après l'administration. Des accès confusionnels ont également été rapportés chez quatre autres malades ayant reçu 750 mg de méfloquine suivis de 45 mg de primaquine au jour 3. Ces symptômes sont apparus 1 à 3 jours après administration de la méfloquine et ces quatre sujets ont guéri en 2 à 3 jours (Surin Pinichpongse, communication personnelle). En revanche, aucune réaction grave n'a été observée dans un essai semblable effectué dans un hôpital thaïlandais et dans lequel 34 malades ont reçu 750 mg de méfloquine et 45 mg de primaquine en une dose unique au jour 0 (Tranakchit Harinasuta, communication personnelle).

### 2.2.2 Autre expérience avec des doses thérapeutiques

Dans une enquête suisse portant sur 135 voyageurs ayant pris une dose thérapeutique de 750 mg de méfloquine à leur retour d'une région d'endémicité, 47 % ont ressenti des étourdissements, souvent très accentués, mais aucun symptôme neurologique ou psychiatrique plus grave n'a été signalé. Toutefois, 14 cas d'effets indésirables sévères ont été notifiés à l'OMS à la suite du traitement d'infections à falciparum de France, Hollande et Thaïlande, par de la méfloquine seule (11 cas), soit par l'association méfloquine/sulfadoxine/pyriméthamine (3 cas) (tableau 4). Les symptômes étaient les suivants : paresthésie, mégalomanie, amnésie, convulsions, hallucinations et comportement psychotique. Sept de ces malades avaient reçu 1500 mg de méfloquine, deux 1250 mg, un 1000 mg et trois autres 3 comprimés de méfloquine/sulfadoxine/pyriméthamine. Le dernier cas était celui d'une petite fille de 5 ans ayant reçu de la méfloquine à raison de 20 mg/kg. Quatre de ces malades, dont le cas le plus grave, avaient pris de la quinine soit juste avant, soit juste après le traitement par la méfloquine et un autre avait également reçu des comprimés et une injection d'un produit inconnu avant que le diagnostic n'ait été posé et que le traitement avec l'association triple n'ait été administré.

## 3. CARACTERISTIQUES DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES

Les deux fabricants de méfloquine, F. Hoffmann-La Roche, Bâle, et Mepha A.G., Dornach, commercialisent cette substance sous forme de comprimés de 250 mg de chlorhydrate de méfloquine. F. Hoffmann-La Roche a reçu des rapports spontanés faisant état de réactions graves supposées être dues à la méfloquine, mais non Mepha A.G. (cette dernière société n'ayant qu'une part relativement faible du marché de la méfloquine).

Les cas d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques associés à la méfloquine et notifiés à Hoffmann-La Roche ont été analysés pour essayer d'établir quelles étaient leurs caractéristiques épidémiologiques. D'autres cas notifiés à l'OMS, mais pas à la société pharmaceutique, ont également été inclus dans les analyses, dans la mesure où les fiches de notification fournissaient des renseignements suffisants. On a étudié quelle était

la relation dans le temps entre l'utilisation de la méfloquine et l'apparition de ces réactions, et la possibilité d'une association de cause à effet avec des facteurs de risque. On a de nouveau sous-divisé les cas d'après leur origine, prophylactique ou thérapeutique. La fréquence des réactions n'a pas été estimée en raison des nombreux biais que comportent les notifications spontanées d'effets indésirables associés à un médicament commercialisé depuis peu, et parce qu'il était impossible d'obtenir des dénominateurs valables concernant le nombre de doses prophylactiques ou thérapeutiques employées.

### 3.1 Notifications spontanées à la société pharmaceutique

En juin 1989, F. Hoffmann-La Roche avait reçu un total de 274 rapports faisant état d'effets indésirables soupçonnés être dus à la méfloquine.

#### 3.1.1 Troubles modérés

La fréquence d'observation de ces troubles modérés (plusieurs de ces troubles ont pu être associés) est la suivante :

|                                  |        |
|----------------------------------|--------|
| - vertige                        | 29 cas |
| - céphalées et tension crânienne | 10 cas |
| - étourdissements                | 6 cas  |
| - ataxie                         | 1 cas  |
| - troubles de l'équilibre        | 3 cas  |

#### 3.1.2 Troubles psychiatriques

Quarante cas comportant un ou plusieurs effets indésirables figurant sous le code 0500 de la classification utilisée par Hoffmann-La Roche (troubles psychiatriques) ont été notifiés à cette société; 27 d'entre eux ont été considérés comme ayant des caractéristiques psychiatriques manifestes. Sur ces 27 malades, 14 avaient pris de la méfloquine à titre prophylactique, 11 à titre thérapeutique et dans 2 cas on ignore pour quelle indication ce médicament avait été donné. La société pharmaceutique n'a pas considéré les effets indésirables relevés dans les 13 cas restants comme étant des troubles psychiatriques nets. Ils comprenaient des symptômes tels que : tremblements, fatigue, faim excessive et troubles du sommeil. Par conséquent, ils n'ont pas été inclus dans les analyses ultérieures. Les troubles psychiatriques ont été autant signalés chez des hommes que chez des femmes (moyenne d'âge 36 ans; extrêmes 6-76 ans). Dans aucun de ces 40 cas il n'y a eu de décès.

#### 3.1.3 Troubles neurologiques

Vingt-sept des cas notifiés à Hoffmann-La Roche concernaient des malades ayant un ou plusieurs effets indésirables figurant sous le code 0410 (troubles du système nerveux central et périphérique). Quinze d'entre eux avaient eu des convulsions accompagnées ou non d'un coma postcritique, des accès convulsionnels ou des troubles de la mémoire (2 cas de "tétanie" ont été inclus dans ce groupe); 6 avaient pris de la méfloquine à titre prophylactique et 9 à titre thérapeutique. Il y avait neuf hommes et six femmes; la moyenne d'âge du groupe était de 30 ans (extrêmes 4-55 ans). Aucun décès n'a été enregistré. Les 12 cas restants comprenaient des personnes ayant eu des effets indésirables modérés tels que vertiges, céphalées et étourdissements.

### 3.2 Analyse des caractéristiques épidémiologiques

On a rassemblé les 27 cas de troubles psychiatriques notifiés à Hoffmann-La Roche (dont 15 cas de convulsions) et les 20 autres cas notifiés à l'OMS/MAP par la Thaïlande, la Zambie et les Pays-Bas. Ces derniers comprenaient 17 cas de troubles psychiatriques et 3 cas de convulsions.

#### 3.2.1 Association dans le temps entre la prise du médicament et le début des effets indésirables

Dans un but thérapeutique, le médicament est habituellement administré dans les 24 heures qui suivent le diagnostic et, pour les malades ayant eu des effets indésirables

par la suite, l'intervalle de temps a donc été calculé depuis le jour où le traitement a été instauré, jusqu'à celui où les premiers symptômes sont apparus. Pour les personnes ayant pris de la méfloquine à titre prophylactique, l'intervalle de temps a été calculé d'après le nombre de semaines ayant précédé l'apparition des premiers symptômes.

Le début des effets indésirables après administration pour traitement se situe dans les quatre jours qui ont suivi la prise du médicament chez 21 des 26 cas de réactions psychiatriques et chez 4 des 7 cas de convulsions (tableau 5). L'intervalle de temps le plus long écoulé entre la prise de méfloquine et la réaction psychiatrique a été de 21 jours. Des réactions psychiatriques et des convulsions ont été rapportées après la première dose prophylactique de méfloquine. Toutes les crises convulsives se sont produites dans les trois semaines, alors que certaines réactions psychiatriques ne sont apparues qu'au cours du deuxième mois de prophylaxie.

### 3.2.2 Relation avec la dose

Il a été difficile d'établir une corrélation entre la quantité de méfloquine prise et la gravité d'effets indésirables sévères. Toutefois, on a pu établir un certain lien avec la dose administrée. Par exemple, sur les 16 cas psychiatriques qui ont suivi la prise prophylactique de méfloquine, 5 étaient des psychoses. Celles-ci ne se sont déclarées qu'au bout de 3 à 5 doses hebdomadaires de méfloquine de 250 mg. Les symptômes psychiatriques chez le reste des voyageurs ont été dans l'ensemble moins graves et sont apparus plus tôt. En revanche, il ne semble y avoir aucune différence manifeste en ce qui concerne la dose totale de méfloquine reçue et l'intensité des troubles psychotiques notifiés spontanément pendant le traitement par la méfloquine. Les symptômes associés à des doses thérapeutiques de méfloquine ont été jugés graves dans 5 des 11 cas notifiés, et modérés dans les 6 autres. La dose thérapeutique totale de méfloquine administrée dans le groupe ayant des manifestations plus graves était de 1250 mg par cas, comparé à une moyenne de 1458 mg par cas pour le groupe des symptômes modérés. Au-dessous de 1000 mg de méfloquine, aucun cas de convulsions n'a été notifié.

### 3.2.3 Antécédents neurologiques ou psychiatriques

Dans aucun des 7 cas de convulsions et dans un des 7 cas de troubles psychiatriques, dont les antécédents médicaux étaient connus, il n'y avait eu de réactions semblables avant le traitement à la méfloquine (tableau 6). Sur les 10 cas de convulsions survenus à des doses prophylactiques, 3 avaient des antécédents de convulsions et, sur les 8 cas de réactions psychiatriques, 2 avaient des antécédents psychiatriques (tableau 6). On ignore quelle est la proportion de ceux qui, tout en prenant de la méfloquine, n'ont eu aucune réaction neurologique ou psychiatrique bien qu'ayant des antécédents dans ce domaine.

### 3.2.4 Emploi récent ou concomitant d'autres antipaludiques

La prise d'autres antipaludiques était fréquente dans les cas notifiés comme ayant des effets indésirables dus à la méfloquine. Dans 17 des 40 cas de troubles psychiatriques, et dans 6 des 7 cas de convulsions, un autre antipaludique avait été utilisé (tableau 7). Un certain nombre de personnes prenant de la méfloquine à titre prophylactique avaient également pris d'autres antipaludiques : 4 sur les 9 ayant eu des troubles psychiatriques et 4 sur les 10 ayant eu des convulsions. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée sur la proportion d'utilisateurs de méfloquine ayant pris précédemment ou simultanément d'autres antipaludiques.

## 4. NOTIFICATIONS D'EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES FAISANT SUITE A LA PRISE D'AUTRES ANTIPALUDIQUES

Trois cas d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques associés à la substance "de comparaison" ont été notifiés dans des essais de traitement par la méfloquine effectués en double aveugle en Zambie. Deux hommes ont reçu 600 mg de chloroquine par voie orale, suivis, 2 à 6 heures plus tard, d'une nouvelle dose de 300 mg, puis d'une dose de 300 mg par jour pendant 2 jours. L'un d'eux a eu des convulsions et une perte de conscience momentanée

16 heures après avoir reçu la première dose de chloroquine. Il s'est rétabli en 24 heures. Il ne présentait aucun déficit neurologique et n'avait aucun antécédent d'épilepsie (Kofi-Ekue et al., 1983). Le second malade est devenu agité, non coopératif et violent 8 jours après avoir reçu la première dose de chloroquine. Il a guéri après traitement par du diazépam. Le troisième malade s'est plaint d'hallucinations visuelles 20 jours après avoir reçu 3 comprimés de sulfadoxine/pyriméthamine. Ce malade était tendu, anxieux et préoccupé, tout en ayant conservé une bonne orientation spacio-temporelle. Il n'avait aucun antécédent de ce genre et a assuré n'avoir pris ni médicament, ni alcool. Il s'est rétabli après traitement par du diazépam. (Rapports non publiés - J. M. Kofi-Ekue, communication personnelle.)

## 5. CONCLUSIONS

On peut essayer de tirer certaines conclusions des données qui précèdent. Toutefois, elles devront peut-être être modifiées par la suite, compte tenu de nouvelles données et des résultats du suivi des cas actuels.

### 5.1 Caractéristiques du risque

i) Des réactions neurologiques et psychiatriques ont été notifiées après utilisation de méfloquine seule ou associée à doses fixes à de la sulfadoxine/pyriméthamine, que ce soit à titre thérapeutique ou prophylactique.

ii) D'après les rapports des essais cliniques et sur le terrain, l'incidence de ces effets indésirables après utilisation de ces formulations à titre thérapeutique est de l'ordre de 1 %.

iii) Ces effets indésirables ont été notifiés après administration de doses allant de 500 mg à 2000 mg de méfloquine base seule, ou de 2 à 3 comprimés de l'association triple méfloquine/sulfadoxine/pyriméthamine (= 500 à 750 mg de méfloquine base).

iv) Un plus grand nombre d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques ont été notifiés après administration de doses thérapeutiques de méfloquine supérieures ou égales à 1000 mg, bien que leur incidence soit difficile à calculer en raison du petit nombre de cas observés et du manque de dénominateurs communs valables.

v) Aucun trouble neurologique ou psychiatrique grave n'a été notifié lors d'essais de la méfloquine à titre prophylactique.

vi) On ne dispose que de peu de données en faveur d'une relation entre la gravité de l'effet indésirable et la dose prophylactique accumulée, mais cette question nécessite des recherches plus approfondies.

### 5.2 Association étiologique avec des facteurs de risque

i) La proportion d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques était la même chez les hommes et les femmes, avec des âges extrêmes allant de 5 à plus de 70 ans.

ii) Il reste à définir le rôle qu'a pu jouer l'utilisation antérieure ou concomitante d'autres antipaludiques. L'absence d'un groupe témoin empêche tout jugement précis sur de possibles relations de cause à effet.

iii) Des antécédents de troubles neurologiques et psychiatriques ont été observés chez plusieurs sujets ayant eu des effets indésirables attribués à l'usage prophylactique de la méfloquine. On ignore si ces effets sont bien dus au médicament ou s'ils sont le signe d'une affection déjà existante.

iv) D'autres facteurs de risque, pour lesquels on ne possède habituellement pas d'information, comme des maladies concomitantes, un alcoolisme et des allergies, doivent être envisagés.

### 5.3 Directives actuelles concernant l'emploi de la méfloquine

Les données dont on dispose aujourd'hui ne sont pas suffisantes pour modifier les directives actuelles d'utilisation de la méfloquine. Toutefois, elles suggèrent qu'il faut déconseiller la méfloquine aux sujets dont les activités demandent une coordination très précise, une bonne orientation dans l'espace, comme les équipages d'avion ou lorsqu'il faut conduire des engins lourds et dangereux. En outre, il semble que l'incidence des effets indésirables graves soit plus élevée aux doses thérapeutiques supérieures ou égales à 1000 mg. Par conséquent, il est recommandé de conseiller aux voyageurs qui voudraient se traiter eux-mêmes à la méfloquine en cas d'urgence de ne pas en prendre plus de 15 mg/kg ou de 1000 mg au total, et de faire appel à un médecin le plus rapidement possible. Cette automédication par une dose unique de 15 mg/kg de méfloquine n'est pas approuvée par la société pharmaceutique.

### 5.4 L'avenir

#### 5.4.1 Recherche

Les orientations de la recherche devraient être :

- i) d'établir la liste des effets indésirables, neurologiques et psychiatriques dus à la méfloquine;
- ii) d'élaborer des définitions de cas normalisées pour ces effets indésirables, basées sur la terminologie de l'OMS existante en matière d'effets indésirables;
- iii) de déterminer la fréquence des effets indésirables neuropsychiatriques;
- iv) d'identifier des facteurs de risque, s'il en existe, pour ces effets indésirables;
- v) de déterminer le lien qui existe entre ces effets indésirables et la pharmacocinétique de la méfloquine.

#### 5.4.2 Surveillance par l'OMS/MAP des effets indésirables dus aux antipaludiques

Il est manifeste qu'il faut plus d'informations sur les effets indésirables dus à la méfloquine et à d'autres antipaludiques. L'OMS/MAP met actuellement au point une méthodologie permettant d'évaluer le type, la fréquence et les conséquences de ces effets indésirables. Il met en oeuvre une collaboration internationale pour la surveillance des effets indésirables, et demande instamment que lui soient notifiés les cas reçus par les sociétés pharmaceutiques, les organismes nationaux d'homologation des médicaments, les instituts de recherche et les médecins praticiens. Un formulaire normalisé de notification des cas sera utilisé pour s'assurer que les données recueillies soient comparables. Ces études se feront en collaboration avec le programme OMS de pharmacovigilance internationale.

### BIBLIOGRAPHIE

- Bernard, J., Le Camus, J., Sarrouy, J., Renaudineau, J., Geffray, L., Dufour, P. & Bernard Catinat, G. (1987) Encéphalopathie toxique à la méfloquine. Presse médicale, 16 : 1654-1655
- De Souza, J. M. (1983) A phase I clinical trial of Brazilian male subjects. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 61 : 815-820
- De Souza, J. M., Sheth, U. K., Wernsdorfer, W. H., Trigg, P. I. & Doberstyn, E. B. (1987) A phase II/III double-blind dose-finding clinical trial of a combination of mefloquine, sulfadoxine and pyrimethamine (Fansimef) in falciparum malaria. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 65 : 357-361

- Desjardins, R. E., Pamplin, C. L., von Bredow, J., Barry, K. G. & Canfield, C. J. (1979) Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. Clinical Pharmacology and Therapy, 26: 372-379
- Ekue, J. M. K., Phiri, D. E. D., Sheth, U. K. & Mukunyandela, M. (1987) A double-blind trial of a fixed combination of mefloquine plus sulfadoxine-pyrimethamine alone in symptomatic falciparum malaria. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 65 : 369-373
- Harinasuta, T., Bunnag, D. & Wernsdorfer, W. H. (1983) A phase II clinical trial of mefloquine in patients with chloroquine-resistant falciparum malaria in Thailand. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 61 : 299-305
- Harinasuta, T., Bunnag, D., Vanijanond, S., Charoenlarp, P., Suntharasmai, P., Chitamas, S., Sheth, U. K. & Wernsdorfer, W. H. (1987) Mefloquine, sulfadoxine, and pyrimethamine in the treatment of symptomatic falciparum malaria: a double-blind trial for determining the most effective dose. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 65 : 363-367
- Kofi-Ekue, J. M., Ulrich, A.-M., Rwabwogo-Atenyi, J. & Sheth, U. K. (1983) A double-blind clinical trial of mefloquine and chloroquine in symptomatic falciparum malaria. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 61 : 713-718
- Kofi-Ekue, J. M., Simooya, O. O., Sheth, U. K., Wernsdorfer, W. H. & Njelesani, E. K. (1985) A double-blind clinical trial of a combination of mefloquine, sulfadoxine and pyrimethamine in symptomatic falciparum malaria. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 63 : 339-343
- Lobel, H. O., Phillips-Howard, P. A., Brandling-Bennett, A. D., Steffen, R., Campbell, C. C., Huong, A. Y., Were, J. B. O. & Moser, R. Malaria incidence and prevention among European and North American travellers to Kenya. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 68 (sous presse)
- Pearlman, E. J., Doberstyn, E. B., Sudsok, S., Thiemanun, W., Kennedy, R. S. & Canfield, C. J. (1980) Chemosuppressive field trials in Thailand IV (The suppression of Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax parasitaemias by mefloquine WR 142,490, a 4-quinolinemethanol). American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 29: 1131-1137
- PNUD/Banque mondiale/OMS (1983) Emploi de la méfloquine comme antipaludique. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 61 : 401-411
- Rouveix, B., Bricaire, F., Michon, C., Franncssen, G., Lebras, J., Bernard, J., Ajana, F. & Vienne, J. L. (1989) Mefloquine and an acute brain syndrome. Annals of Internal Medicine, 110: 577-578
- Schwartz, D. E., Eckert, G., Hartmann, D., Weber, B., Richard-Lenoble, D., Ekue, J. M. & Gentilini, M. (1982) Single dose kinetics of mefloquine in man. Plasma levels of the unchanged drug and of one of its metabolites. Chemotherapy, 28: 70-84
- Stuiver, P. C., Ligthelm, R. J. & Goud, T. J. L. M. (1989) Acute psychosis after mefloquine. Lancet, 2: 282

TABLEAU 1. LISTE DES EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES  
ET PSYCHIATRIQUES ATTRIBUES A LA MEFLOQUINE

|           |   |
|-----------|---|
| LEGERS :  | Ataxie<br>Fatigue/asthénie<br>Céphalées<br>Nausées et vomissements<br>Diarrhée<br>Anorexie<br>Etourdissements<br>Troubles de l'équilibre<br>Troubles de la concentration<br>Troubles de la mémoire<br>Troubles du sommeil           |
| MODERES : | Vertiges<br>Logorrhée<br>Troubles de la vision<br>Anxiété<br>Dépression<br>Troubles de la coordination neurologique<br>Agitation/confusion  |
| GRAVES :  | Dépression profonde<br>Névroses d'anxiété<br>Tendances suicidaires<br>Convulsions<br>Hallucinations<br>Psychoses aiguës : délire, paranoïa<br>Mutisme<br>Comportement maniaque, délire<br>Troubles de la conscience : stupeur, coma |

TABLEAU 2. NOTIFICATIONS D'EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES  
FAISANT SUITE A UN TRAITEMENT PAR LA MEFLOQUINE  
LORS D'ESSAIS CLINIQUES

| DATE DE L'ETUDE | TYPE D'ETUDE | PAYS      | MALADE<br>Sexe* | SYMPTOMES   | DEBUT<br>(jour) | DOSE DE<br>MEFLOQUINE |
|-----------------|--------------|-----------|-----------------|---|-----------------|-----------------------|
| 1980            | Phase II     | Zambie    | M               | Confusion, désorientation                               | 2               | 1 000 mg              |
| 1981            | Phase III    | Zambie    | M               | Agitation, non-coopération                              | 9               | 1 000 mg              |
| 1982            | Phase III    | Zambie    | M               | Etat d'éveil, sans réaction<br>aux injonctions verbales | 1               | 1 000 mg              |
| 1983            | Phase II/III | Thaïlande | M               | Difficulté d'audition,<br>étourdissements graves        | -               | 500 mg                |
| 1983            | Phase II/III | Thaïlande | M               | Convulsions, psychoses,<br>hallucinations               | 21              | 1 000 mg              |
| 1983            | Phase II/III | Thaïlande | M               | Psychose aiguë  | 1               | 2 000 mg**            |
| 1983            | Phase II/III | Thaïlande | M               | Psychose aiguë  | 1               | 750 mg                |
| 1988/89         | Phase II/III | Thaïlande | M               | Accès confusionnels                                     | 1               | 750 mg                |
| 1988/89         | Phase II/III | Thaïlande | M               | Hallucinations  | 5               | 1 250 mg              |

\* M = masculin.

\*\* Patient ayant reçu par erreur 2 doses de méfloquine de 1000 mg chacune à 52 heures d'intervalle; les symptômes aigus sont apparus 20 heures après la seconde dose.

TABLEAU 3. NOTIFICATIONS D'EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES DUS  
A LA MEFLOQUINE/SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE LORS D'ESSAIS CLINIQUES

| DATE DE L'ETUDE | TYPE D'ETUDE | PAYS      | SYMPTOMES                             | DEBUT (jour) | DOSE (Nombre de comprimés)* |
|-----------------|--------------|-----------|---------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| 1983            | Phase II/III | Zambie    | Anxiété aiguë**<br>amnésie subjective | 2            | 2                           |
| 1983            | Phase II/III | Zambie    | Anxiété, dépression                   | 1            | 2                           |
| 1985            | Phase II/III | Zambie    | Agitation,<br>palpitations            | 1            | 2                           |
| 1985            | Phase II/III | Zambie    | Hallucinations                        | ?            | 2                           |
| 1988/89         | Phase II/III | Thaïlande | Délire paranoïde                      | 5            | 3                           |

\* Chaque comprimé contient 250 mg de méfloquine/500 mg de sulfadoxine/25 mg de pyriméthamine.

\*\* Le suivi a montré que ce malade était soumis à un stress psychologique important avant sa crise de paludisme.

TABLEAU 4. NOTIFICATIONS A L'OMS D'EFFETS NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES  
FAISANT SUITE A UN TRAITEMENT INDIVIDUEL PAR LA MEFLOQUINE (M)  
OU LA MEFLOQUINE/SULFADOXINE/PYRIMETHAMINE (MSP)

| PAYS      | MALADE |                 | TRAITEMENT      | SYMPTOMES                              | DEBUT<br>(jour) |
|-----------|--------|-----------------|-----------------|--|-----------------|
|           | Sexe*  | Age<br>(Années) |                 |  |                 |
| France    | M      | 48              | 1 500 mg M      | Mégalomanie                            | 6               |
| France    | M      | 35              | 1 500 mg M      | Paresthésie                            | 1               |
| France    | M**    | 56              | 3 comprimés MSP | Amnésie grave,<br>psittacisme          | 4               |
| France    | M      | 22              | 1 500 mg M      | Paresthésie                            | 2               |
| France    | M      | 19              | 1 500 mg M      | Convulsions                            | 2               |
| France    | M      | 20              | 1 500 mg M      | Convulsions                            | 15              |
| France    | M      | 22              | 1 500 mg M      | Convulsions                            | 3               |
| France    | M      | 55              | 1 500 mg M      | Convulsions                            | 7               |
| France    | F      | 5               | 20 mg/kg M      | Convulsions                            | 21              |
| Thaïlande | M      | 18              | 3 comprimés MSP | Dépression,<br>hallucinations          | 2               |
| Thaïlande | M      | 32              | 1 000 mg M      | Dépression, ten-<br>dances suicidaires | 10              |
| Thaïlande | M      | 30              | 3 comprimés MSP | Troubles affectifs,<br>logorrhée       | 3               |
| Pays-Bas  | M      | 56              | 1 250 mg M      | Psychoses<br>hallucinatoires           | 2               |
| Pays-Bas  | F      | 34              | 1 250 mg M      | Psychoses<br>hallucinatoires           | 3               |

\* M = masculin; F = féminin.

\*\* Malade ayant reçu de la quinine pendant 4 jours avant la MSP; symptômes graves.

TABLEAU 5. ASSOCIATION DANS LE TEMPS ENTRE LA PRISE DE MEFLOQUINE  
ET LE DEBUT DES EFFETS INDESIRABLES

I. TRAITEMENT

| <u>Début des réactions</u><br><u>(après la dernière dose)</u> | <u>Cas de convulsions</u> | <u>Cas psychiatriques</u> |
|---|---------------------------|---------------------------|
| <24 heures  | 3                         | 2                         |
| 1 jour(s)   | 1                         | 6                         |
| 2   | -                         | 9                         |
| 3   | -                         | 4                         |
| 6   | -                         | 1                         |
| 7   | 1                         | -                         |
| 8   | -                         | 1                         |
| 9   | -                         | 1                         |
| 10  | -                         | 1                         |
| 16  | 1                         | -                         |
| 19  | 1                         | -                         |
| 21  | -                         | 1                         |
| Inconnu   | -                         | 2                         |
| TOTAL   | 7                         | 28                        |

II. PROPHYLAXIE

| <u>Nombre de semaines</u><br><u>de prise de comprimés</u><br><u>avant le début des effets</u> | <u>Cas de convulsions</u> | <u>Cas psychiatriques</u> |
|---|---------------------------|---------------------------|
| 1   | 4                         | 4                         |
| 2   | 2                         | 2                         |
| 3   | 5                         | 4                         |
| 4   | -                         | -                         |
| 5   | -                         | 1                         |
| 6   | -                         | 2                         |
| 7   | -                         | -                         |
| 8   | -                         | 1                         |
| Inconnu   | -                         | 2                         |
| TOTAL   | 11                        | 16                        |

TABLEAU 6. ANTECEDENTS NEUROLOGIQUES OU PSYCHIATRIQUES DE SUJETS  
AYANT EU DES EFFETS INDESIRABLES DUS A LA MEFLOQUINE

I. EFFETS NOTIFIES APRES PRISE POUR TRAITEMENT

|               | <u>Convulsions</u> | <u>Troubles psychiatriques</u> |
|---------------|--------------------|--------------------------------|
| Antécédents : |                    |                                |
| Oui           | -                  | 1                              |
| Non           | 7                  | 6                              |
| Inconnus      | -                  | 21                             |
| TOTAL         | 7                  | 28                             |

II. EFFETS NOTIFIES APRES PRISE POUR PROPHYLAXIE

|               | <u>Convulsions</u> | <u>Troubles psychiatriques</u> |
|---------------|--------------------|--------------------------------|
| Antécédents : |                    |                                |
| Oui           | 3                  | 2                              |
| Non           | 7                  | 6                              |
| Inconnus      | 1                  | 8                              |
| TOTAL         | 11                 | 16                             |

TABLEAU 7. PRISE ANTERIEURE OU CONCOMITANTE D'ANTIPALUDIQUES  
PAR DES SUJETS AYANT EU DES EFFETS INDESIRABLES DUS A LA MEFLOQUINE

I. EFFETS INDESIRABLES RESULTANT D'UNE PRISE POUR TRAITEMENT

| <u>Médication antérieure ou concomitante</u>  | <u>Convulsions</u> | <u>Troubles psychiatriques</u> |
|---|--------------------|--------------------------------|
| Aucune  | 1                  | 3                              |
| Chloroquine                                   | 2                  | 7                              |
| Quinine                                       | -                  | -                              |
| Chloroquine + quinine                         | 2                  | 1                              |
| Fansidar <sup>R</sup> + chloroquine + quinine | 1                  | -                              |
| Fansidar <sup>R</sup>                         | 1                  | 8                              |
| Autre (non précisée)                          | -                  | 1                              |
| Inconnue                                      | -                  | 8                              |
| TOTAL   | 7                  | 28                             |

II. EFFETS INDESIRABLES RESULTANT D'UNE PRISE POUR PROPHYLAXIE

| <u>Médication antérieure ou concomitante</u>  | <u>Convulsions</u> | <u>Troubles psychiatriques</u> |
|---|--------------------|--------------------------------|
| Aucune  | 6                  | 5                              |
| Chloroquine                                   | 1                  | 1                              |
| Quinine                                       | -                  | -                              |
| Chloroquine + quinine                         | 1                  | -                              |
| Fansidar <sup>R</sup> + chloroquine + quinine | 1                  | -                              |
| Fansidar <sup>R</sup>                         | -                  | -                              |
| Autre (non précisée)                          | 1                  | 3                              |
| Inconnue                                      | 1                  | 7                              |
| TOTAL   | 11                 | 16                             |

## LISTE DES PARTICIPANTS

Professeur M. Armengaud, Hôpital Purpan, Clinique des Maladies infectieuses,  
Toulouse 31509, France

Dr A. Bjorkman, Roslagstull Hospital, 11 489 Stockholm, Suède

Dr C. C. Campbell, Chief, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, Center for  
Infectious Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta GA 30333, Etats-Unis  
d'Amérique

Dr D. Chen, Réglementation et sécurité, F. Hoffmann-La Roche Ltd, CH-4002 Bâle, Suisse

Mme L. Kerr, Sécurité des Médicaments, Bâtiment 52, bureau 213, F. Hoffmann-La Roche Ltd,  
CH-4002 Bâle, Suisse

Dr H. O. Lobel, Malaria Branch, Division of Parasitic Diseases, Center for Infectious  
Diseases, Centers for Disease Control, Atlanta GA 30333, Etats-Unis d'Amérique

Dr P. A. Phillips-Howard, Department of Epidemiology and Population Sciences, London School  
of Hygiene and Tropical Medicine, Keppel St, Londres WC1E 7HT, Royaume-Uni

Dr B. Rouveix, Hôpital Claude Bernard, 75944 Paris Cédex 19, France (s'est fait excuser)

Dr R. Steffen, Institut de Médecine sociale et préventive, Université de Zurich,  
Summastrasse 30, CH-8006 Zurich, Suisse

Dr L. Strebél, Sécurité des Médicaments, Bâtiment 52, bureau 213, F. Hoffmann-La Roche Ltd,  
CH-4002 Bâle, Suisse

Dr K. Volkner, MEDIDAR, Graf Rerckestrasse 25, D-4000 Dusseldorf, République fédérale  
d'Allemagne

Dr T. Weinke, Hôpital universitaire, Wedding Augustenburger Platz 1, D-1000 Berlin 65,  
République fédérale d'Allemagne

Secrétariat

Dr J. A. Najera, Directeur, Programme d'Action antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr E. B. Doberstyn, Chef, Recherche et Renseignements techniques, Programme d'Action  
antipaludique, OMS, Genève, Suisse

Dr P. I. Trigg, Recherche et Renseignements techniques, Programme d'Action antipaludique,  
OMS, Genève, Suisse

Dr P. F. Beales, Chef, Programme et Formation, Programme d'Action antipaludique, OMS,  
Genève, Suisse

Mme M. Helling-Borda, administrateur du Programme par intérim, Programme d'Action pour les  
Médicaments essentiels, OMS, Genève, Suisse

Dr M. Ten Ham, Préparations pharmaceutiques, Division de la Gestion et des Politiques  
pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse