

GESTION DU RISQUE MÉDICAMENTEUX AVEC L'EXEMPLE DE LA PHÉNYLPROPANOLAMINE

DIE-KACOU¹ H, BAMBA-KAMAGATÉ² D, KAMAGATÉ¹ M, DAUBREY-POTÉY¹ TH, & al.

RESUME

Introduction : La Phénylpropanolamine (PPA) est un agent sympathomimétique de synthèse vasoconstricteur décongestionnant des voies aériennes supérieures et anorexigène serait responsable d'effets indésirables graves tel que les accidents vasculaires cérébraux. Elle vient d'être retiré du marché américain à la demande du Food and Drug Administration. En mars 2001, la position des autorités sanitaires ivoiriennes a été ambiguë due fait de l'absence de banque de données adéquate. L'objectif de cette étude était d'évaluer les risques de survenu des accidents vasculaires cérébraux avec la PPA afin de dégager les mesures préventives adaptées.

Matériel et méthode : Une étude bibliographique à partir d'Internet de 1984 à 2001 a été conduite.

Résultats : Nous avons recensé 16 articles et les principaux résultats sont les suivants :

- la majorité des sujets était des femmes utilisant la PPA comme anorexigène soit seul, soit associée à d'autres sympathomimétiques ou excitants, soit en prise unique ou chronique. Les doses utilisées étaient élevées et supérieures à 75 mg ;

- plusieurs types d'accidents liés à la PPA ont été décrits. Les accidents vasculaires cérébraux représentent 64% des effets indésirables graves (Hémorragiques 28%, Hémorragie intracérébrale ou Hémorragie méningée 24%, Ischémiques 12%) ; les vascularites cérébrales sont estimées à 8%, les poussées tensionnelles à 20%, enfin les troubles psychiatriques 4% ;

- la PPA possède des propriétés vasoconstrictrices et cardiaques responsables de ses effets hypertensifs, élévation des résistances périphériques et des performances cardiaques ;

- le propranolol serait un antagoniste du PPA et inhiberait les effets adverses du PPA.

Conclusion : Bien qu'aucun accident n'ait été décrit dans les indications ORL en Côte d'Ivoire et en Afrique, le respect des contre-indications et des recommandations est nécessaire. Ce type d'étude devrait permet une prise de décision éclairée.

MOTS-CLÉS : PHÉNYLPROPANOLAMINE, ACCIDENTS VASCULAIRES CÉRÉBRAUX, PHARMACOVIGILANCE

SUMMARY

Background : Phenylpropanolamine (PPA) is a sympathomimetic drug used in diet aids and cough or cold remedies. Use or abuse of PPA was related to stroke or cerebral vasculitis. So that, the Food and Drug Administration (FDA) requested that drug companies stops marketing product that contain PPA. The Ivorian health authority's hesitation is may be due to absence of African or Ivorian data. The objective was to assess the relation stroke-PPA before taking preventives measures.

Method : a review by Internet was conducted between 1984 and 2001.

Results : 16 studies were collected and the important results were :

- all the patients were female using PPA alone as an anorexiant or associated with others sympathomimetic drugs or excitants, takes ones or several days. The doses were higher than 75mg ;

- many cardiovascular side effects was described and stroke represented 64% of serious Adverse Drug Reactions (Hemorrhagic stroke 28%, subarachnoid haemorrhages 24%, Ischemia stroke 12%); cerebral vasculitis 8%; hypertension 20%, psychiatric troubles 4% and others 4% ;

- PPA has cardiovascular effect so that it could made hypertension, increased peripheral vascular resistance and the cardiac performance ;

- le propranolol was an antagonist drug of PPA.

Conclusion : Although, such accidents were not described in ORL indication in Africa and particularly in Côte d'Ivoire, we should respect the contre-indications and recommendations. Such study must help the authorities to take good decisions.

KEY WORDS : PHENYLPROPANOLAMINE, STROKE, ADVERSE DRUG REACTION

1- Département de Pharmacologie clinique, UFR des Sciences Médicales, Université de Cocody, Abidjan.

2- Institut de cardiologie, Abidjan, Côte d'Ivoire

Correspondance : Mamadou KAMAGATÉ

04 BP 51 Abidjan 04 Côte d'Ivoire

Email : kamadg@yahoo.fr

Tel : +225 22 44 57 95 ; Cel : +225 05 99 23 94

INTRODUCTION

La gestion du risque médicamenteux est très difficile en Afrique due fait de l'absence de données africaines et d'une politique claire en la matière contrairement au pays développés qui disposent de bases de données riches où les prises de décisions sont bien documentées. Pour preuve la position ivoirienne a été très controversée en 2001 face à la psychose de l'augmentation du risque

d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) lié à l'utilisation de la phénylpropanolamine (PPA), agent sympathomimétique de synthèse contenu dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques en vente libre.

Le but de notre étude était d'initier une méthode d'évaluation rapide d'un risque d'effet indésirable grave (EIG) en prenant le cas de la PPA.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons identifier les publications parues sur Internet de 1984 à 2001. Les bases des données MEDLINE, Cochrane Library, Embase, Biosis, INIST, CISCOSM et les bases locales (de pharmacologie, archives des trois CHU d'Abidjan, Bibliothèque de l'UFR des Sciences Médicales, et de 2 laboratoires privées) ont été soigneusement interrogées à la recherche d'articles, de communications et de publications sans aucune restriction sur la langue de publication.

Les études incluses dans notre série comportaient les informations sur l'indication,

la conclusion, les accidents survenus et les produits concernés. Nous avons recueilli à partir d'une fiche d'enquête, l'identité de l'auteur et l'année de publication, le type d'étude, le nombre et caractéristiques des sujets, les produits utilisés, les indications, les accidents et les incidents survenus, la conclusion de l'étude avec un test statistique si possible.

Ont été exclus de l'étude, les articles avec une insuffisance d'information sur nos critères d'inclusion.

RESULTATS

Trente-six (36) études ont été recensées, la presque totalité étaient des études américaines et une asiatique (taiwanaise). 20 études ont été exclues par insuffisance d'information. 16 études obéissaient aux critères d'inclusion et se répartissaient comme suit : 2 études prospectives, 2 études cas-témoins, 4 études rétrospectives, 1 étude expérimentale, 5 notifications ou déclarations, 2 essais cliniques. Plusieurs types d'accidents liés à la PPA ont été décrits. Les AVC ont représenté 64% des EIG (AVC Hémorragiques 28%, Hémorragies intracérébrales ou Hémorragie méningée 24%, AVC Ischémiques 12%) ; les vascularites cérébrales ont été estimées à 8% des EIG, les poussées tensionnelles à 20%, les troubles psychiatriques 4% et autres 4%.

1- Etude prospective : Deux études ont été recensées dans cette catégorie évaluant l'effet du PPA sur les constances hémodynamiques. Mathew et coll [1] ont évalué les effets aigus et chroniques de l'abus des drogues sur la pression intracérébrale, le métabolisme cérébral et leur expression clinique. L'usage de bon nombre de produits contenant de la caféine-phénylpropanolamine, l'éthanol, l'amphétamine et la cocaïne, nicotine augmenteraient le risque d'accidents vasculaires par vasoconstriction avec une baisse du flux sanguin cérébral (FSC). Il a été noté un changement de l'humeur, une altération des fonctions cognitives et un syndrome de sevrage. Pentel et coll [2] ont évalué l'efficacité et la tolérance du Propranolol dans le traitement de l'hypertension induite par une dose unique de 75 mg de PPA. La PPA a augmenté la pression

artérielle systolique et diastolique par une modification des constances vasculaires et de la post charge (élévation de la tension artérielle de 25 mmHg, de 30%, le volume de remplissage ventriculaire gauche, de 9% la fraction d'éjection et de 14% la post charge et 28% les résistances périphériques) pour $p = 0,05$. Le propranolol s'opposerait à l'élévation de la pression artérielle (PA) par l'inversion de l'effet du PPA sur la post charge. Cette antagonisme du PPA-propranolol (sympathomimétique intrinsèque non cardioselectif), sur la pression, contraste avec celle du propranolol-noradrénaline. Cela suggère l'absence d'activité bêta-2 (vasodilatation ou relaxation) de la PPA ou moindre que celle de Noradrénaline.

2-Etude cas-temoins : Mersfelder 3 a mis en évidence le rôle de PPA utilisé comme anorexigène dans la survenue des risques accidents vasculaires hémorragiques dont une douzaine de produits est en vente libre et prescrit comme anorexigène et décongestionnant au dosage ≥ 75 mg (élevée). Il a préconisé une reformulation ou une utilisation discontinue des sympathomimétiques. Kerman et coll [4] ont recruté 702 patients présentant des hémorragies sous arachnoïdienne ou hémorragies intracérébrales moins de 30 jours avant leur enroulement avec l'absence préalable de lésions cérébrales et 1 376 témoins pour évaluer des facteurs de risque et la possible association de ces événements avec la PPA. Ils ont mis en évidence que le sexe féminin est un facteur de risque avec OR ajusté de 16,58 [1,51-182,25] et également l'usage comme anorexigène avec OR ajusté de 15,92 [1,38-184,13] pour $p = 0,05$. Le risque est non significatif pour une première utilisation l'OR = 3,13 [0,83-11,46]. Ces résultats suggèrent que phénylpropanolamine dans son indication anorexigène est un facteur de risque d'accidents vasculaires chez la femme pour $p = 0,05$.

3-Etudes retrospectives : Sloan et coll [5] en 1991, ont recherché la possible association de l'usage illicite des sympathomimétiques en vente libre avec les accidents vasculaires

entre le 1^{er} septembre 1988 au 1^{er} Août 1989. 167 des 178 patients AVC ont été interrogés sur leurs antécédents médicaux. 51 patients soit 31% avait des informations incomplètes sur leur déficit neurologique ou antécédents médicamenteux. 11 patients sont historiquement associés à l'usage des médicaments, soit 9,5%. L'âge moyen était de 41 ans. L'association du risque AVC-usage médicamenteux a été prouvée pour $p = 0,05$ dans : 4 des 62 infarctus cérébraux soit 6%, 2 des 28 hémorragies intracérébrales, soit 7%, Il est non significatif pour les 5 des 26 hémorragies arachnoïdiennes soit 19%. Les drogues incriminées étaient : cocaïne (45%), sympathomimétiques en vente libre (27%), phencyclidine (18%) et héroïne (9%). Dans deux autres études, Lake et coll [6,7] ont recherché les rôles de la PPA d'une part et d'autre part, de l'association PPA à la caféine comme anorexigène dans la survenue des accidents. Dans la première étude, Lake et coll [6], de 1965 à 1981, 142 effets indésirables ont été rapportés dont 69% est issu du Nord de l'Amérique. 2/3 des effets indésirables sont survenus chez des femmes âgées de moins de 30 ans. 85% des effets indésirables sont attribués à l'usage des produits en vente libre contre seulement 15% après prescription. Ces produits utilisés, contiennent PPA seul ou combinés. 1/3 des cas ont été des doses élevées (overdose). 82% des effets indésirables (EI) étaient sévères après usage de doses thérapeutiques. Ces EI ont été compatibles avec la prise de PPA. Il s'agit principalement de poussées hypertensives avec de sévères céphalées, suivie d'hémorragie intracrânienne (24 cas), de convulsions (8 cas) et de 8 cas de décès suite à un AVC.

La seconde étude, Lake et coll [7] ont enquêté sur 309 patients fréquentant des centres de diététique, 51% de ces sujets ont utilisé PPA dont 44% l'utilisaient pour traiter un rhume et 16% comme amaigrissant. 22% des patients dans l'indication anorexigène et 7% pour le rhume ont reconnu avoir délibérément augmenté les doses recommandées pour plus d'efficacité. La fréquence d'utilisation de la PPA chez

les hypertendus et les normo-tendus était identique. Ils ont rapporté des cas de crises hypertensives, d'AVC et de décès chez les hypertendus et de poussées tensinnelles chez les normo-tendus. Le risque était d'autant plus élevé, qu'il était combinée à de la caféine ou qu'il s'agissait de sujets obèses parce qu'ils avaient plus de chance d'être hypertendus et de l'utiliser comme amaigrissant. Enfin, Uldry et coll 8 en 1989 ont décrit l'épidémiologie et la physiopathologie des complications cardiovasculaires dont les AVC liés à l'usage phénylpropanolamine et autres stimulants du SNC (amphétamine, de cocaïne et xanthines), des anticoagulants, des contraceptifs oraux ou des alcaloïdes.

4- Etude expérimentale : Cette étude menée par Mueller et coll [9] en 1984 sur des rats, dans l'optique de mettre en évidence l'association AVH à la prise de PPA seul ou combinée à la caféine. Il disposait d'un lot de rats normo-tendus et un lot d'hypertendus. Il a administré la combinaison (PPA + caféine) à une dose 6 fois supérieure à la dose humaine en fonction du poids, 2 fois par jour pendant 5 jours. 18% des rats hypertendus ont présentés soit une hémorragie méningée ou une hémorragie cérébrale. L'administration de PPA seule à la même dose a conduit à une poussée hypertensive dans les deux groupes. PPA/caféine pourrait donc conduire à AVH chez les hypertendus par effet vasoconstricteur s'ils sont administrés à des doses suprathérapeutiques non recommandées.

5- Notification : La première observation date de 1987 faite par Kase et coll 10 à propos de 3 cas. 2 patients ont développé une hémorragie intracérébrale 4 heures après la première prise de produit contenant PPA. L'un était hypertendu et présentait 3 hématomes intra-cérébraux et développa une quatrième 10 jours plus tard. Le troisième sujet présenta de sévères céphalées, vomissements et une poussée hypertensive après une dose unique de PPA. L'angiogramme a mis en évidence des artères intracrâniennes en «bague de recouvrement» et des anomalies artérielles. Ainsi, chez les sujets jeunes, une cause médicamenteuse pourrait être cherchée dans

les cas inexplicables d'AVCH. La même année, Edward et coll [11] ont rapporté le cas d'une jeune femme souffrant d'infarctus cérébrale quelques heures après une dose orale unique de PPA. Ensuite, en 1989, Glick et coll [12] ont décrit le cas d'une jeune femme atteinte d'hématome intracérébrale et d'hémorragie méningée après usage de PPA comme anorexigène. L'angiographie associée à des biopsies révèle une vascularité du SNC. Il attire l'attention sur la possibilité de relation entre les vascularités induites par les drogues et les hémorragies intracérébrale et méningée inexplicables. Puis, 4 ans plus tard, Kokkinos et coll [13] ont confirmé l'association possible des AVC avec la phentermine (anorexigène sympathomimétique) en rapportant 2 cas d'AVCI avec l'usage de phentermine (un utilisait en plus phendimétrazine). L'un souffrait d'infarctus cérébral avec de multiples «perles» vasculaires à l'angiographie. L'autre patient développa des céphalées et des troubles hémisensoriels durant 7 jours. Enfin, récemment, Ryu et coll [14] en 1995 ont signalé le cas d'une jeune Taisanaise de 32 ans qui présenta soudainement de sévères céphalées, des nausées et des vomissements après 7 jours de traitement orale de 75 mg de PPA par jour. L'angiogramme mettait en évidence de multiple zone d'alternance de constriction et de dilatation formant la «bague de recouvrement» sur les artères cérébraux antérieures et postérieures en concordance avec une artérite cérébrale.

6- Essais cliniques : D'abord en 1989, Lake et coll [15] chez 16 volontaires sains à travers une étude en double-aveugle randomisée et en cross-over ont recherché la survenue de l'évènement. Chaque sujet a consenti à recevoir les cinq traitements espacés de 48 heures (75 mg PPA, 150 mg PPA, 75 mg PPA/400 mg caféine, 400 mg caféine et placebo). La comparaison au groupe placebo a montré : une élévation très significative pendant plusieurs heures de la pression artérielle après 150 mg PPA et 75 mg PPA/caféine ; une élévation significative après 75 mg PPA et après 400 mg de caféine était peu fréquente ; le pic moyen de la pression artérielle après 150 mg de PPA est

de $173 \pm 9/103 \pm 4$ mmHg avec $148 \pm 4/97 \pm 3$ mmHg après les autres produits. Celui des placebos est de $137 \pm 8/85 \pm 5$ mmHg. L'effet de PPA est significatif sur la pression artérielle au-delà de 150 mg, et serait la cause probable des accidents vasculaires non traumatiques du sujet jeune. L'obésité et HTA pourraient constituer des risques d'apparition d'AVC chez les patients sous PPA. Enfin, la deuxième étude faite en 1991 par Thomas et coll [16] sur 16 sujets volontaires sains compare les effets cardiovasculaires du PPA et de phényléphrine contenus dans des médicaments de rhume dans un essai en double aveugle. La pression artérielle est prise 4 heures après l'administration orale de deux comprimés. Les traitements étaient : Mu-cron tablet : 50 mg PPA, Boots cold relief tablets : 10 mg phényléphrine + 60 mg caféine et Boots pain relief tablets : 60 mg caféine était considéré comme le placebo.

Mu-cron tablet a entraîné une augmentation de la pression artérielle ($19 \pm 1/8 \pm 1$ mmHg

$P < 0,001$), du volume sanguin cérébral ($4,9 \pm 0,8$ ml/m² $P < 0,05$), des résistances périphériques totales (243 ± 27 dyn s cm⁻⁵ m₂ $P < 0,001$) et la résistance de l'avant-bras ($1,3 \pm 0,3$ mmHg ml⁻¹ mn $p < 0,001$). Il est aussi responsable d'une réduction du rapport de la période pré-injection et la période d'éjection ventriculaire ($-0,031 \pm 0,003$ $p < 0,05$) et du flux sanguin de l'avant-bras ($-2,6 \pm 0,05$ ml/mn $p < 0,07$) sans affecté l'index cardiaque. Le deuxième traitement est responsable d'une courte et faible élévation des résistances périphériques totales sans autre effet sur les autres paramètres. Le placebo n'a aucun effet cardio-vasculaire. La PPA exercerait ses effets cardiovasculaires (vasoconstriction et augmentation de la performance cardiaque) probablement par ses actions agoniste alpha et bêta1-adrénergique. Bien que la PPA traite les symptômes de la rhinite, L'auteur a recommandé que l'utilisation chez les cardiopathes et les hypertendus soit déconseillée.

DISCUSSION

Au cours de cette étude, la PPA s'est révélée être un produit d'utilisation courante avec une automédication importante, à des posologies élevées non recommandées. Face à l'apparition d'accidents graves, plusieurs études ont été sélectionnées pour non seulement définir les propriétés de PPA, déterminer les conditions de survenue des accidents, mais aussi évaluer le lien de causalité et la force de cette association AVC-PPA.

La notification technique de déclaration des événements survenant au cours d'un traitement. C'est une méthode d'alerte par excellence. Selon la méthode française [17], le score d'imputabilité était vraisemblable pour les deux premières observations et probable pour 3 autres. Cette série de cas implique la PPA dans la survenue des AVC. Le délai de survenu varie de quelques heures à une semaine. Des complications cardiovasculaires ont été rapportées avec d'autres sympathomimétiques [18,19].

Bien que les études rétrospectives, ne permettent pas d'affiner l'étude de l'exposition

et méconnaîtrait les sujets décédés, elles permettent d'estimer le lien de causalité PPA-AVC, identifier les groupes à risque et la prévalence. En effet, La prévalence des AVC liés aux PPA serait estimée à 9,5% des déficits neurologiques [5]. Le groupe à risque serait les jeunes femmes qui utiliseraient la PPA en automédication comme anorexigène confirmant les données de la notification. Les études prospectives viennent combler l'insuffisance des études rétrospectives, elles permettent de surveiller l'apparition des effets indésirables au cours d'une période donnée chez des personnes exposées au PPA. Elles apprécient l'histoire naturelle de la maladie, la relation dose-effets et l'incidence. Quant aux études cas-témoins, elles sont à visée étiologique. Son inconvénient majeur demeure les biais de sélection et de mémorisation. Ces deux études ont établi la responsabilité de la PPA dans la survenue des accidents vasculaires et noté certains facteurs de risque (Posologie élevée supérieure à 75mg/j, sexe féminin, utiliser comme anorexigène).

L'étude expérimentale animale a permis de préciser les propriétés et le mécanisme d'action de la PPA au laboratoire. Elle est plus adaptée pour apprécier une relation causale. Ces résultats ont confirmé que la PPA a des effets cardio-vasculaires qui pourraient être responsables d'accidents vasculaires. Ce risque serait d'autant plus élevé que la PPA est administrée avec d'autres sympathomimétiques ou à des posologies élevées chez des sujets présentant des facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'hypertension artérielle. L'administration de plusieurs sympathomimétiques revient à administrer une dose élevée d'un sympathomimétique qui stimulerait les mêmes récepteurs pour produire une vasoconstriction maximale. Cependant, l'extrapolation des résultats à l'homme est un exercice délicat. C'est pourquoi, les essais cliniques viennent combler ce gap. Les essais cliniques randomisés en double aveugle pour minimiser les biais et garantir la fiabilité des résultats ont été conduits. Ces résultats sont en conformité avec ceux de l'étude expérimentale et précisent les mécanismes d'action de la PPA chez l'homme. La PPA a des effets cardio-vasculaires puissants. En effet, elle a une action vasoconstrictrice par stimulation des récepteurs alpha-2 surtout périphériques et alpha-1. Ses effets cardiaques inotrope, bathmotrope, chronotrope et dromotrope tous positifs s'exerceraient par stimulation des récepteurs bêta-1 adrénergiques. Elle est moins ou non bêta-2 adrénergique [2,16]. Donc la PPA n'a pas d'action vasodilatatrice qui contrebalancerait la vasoconstriction.

La conséquence de cette stimulation serait une élévation brusque et rapide de la tension artérielle. Ce qui pourrait expliquer la rupture vasculaire chez des hypertendus ou en cas de malformations vasculaires ou l'ischémie par baisse du flux sanguin.

Au total, les facteurs de risque de survenu d'AVC lors de la prise de PPA sont le sexe féminin, l'âge inférieur à 30 ans, l'état nutritionnel (obésité), l'état cardiovasculaire (antécédents HTA, cardiopathies ou vasculopathies), les médicaments associés (sympathomimétiques, caféines...) et les doses élevées. Aucun cas d'accidents n'a été notifié dans les services d'ORL, de neurologie, de médecine interne et d'ophtalmologie des Centres Hospitaliers Universitaires d'Abidjan et de cardiologie. Malgré une large recherche bibliographique, nous n'avons pas trouvé de cas d'AVC rapporté cours du traitement par PPA qui reste essentiellement dans l'indication ORL et ophtalmologique en Afrique (Tableau II).

Bien qu'aucun cas n'a été décrit en Côte d'Ivoire et face à l'existence d'un danger potentiel d'accident vasculaire cérébral lié à l'utilisation de PPA en absence d'étude locale et dans l'attente de la réévaluation de la PPA, leur prescription doit être suivie de conseil et de recommandations :

- 1) Le respect thérapeutique par l'usage de faibles doses de PPA en dessous de 50 mg,
- 2) L'interdiction de l'utiliser comme anorexigène,
- 3) Le respect des contre-indications cardiovasculaires et la limitation de la durée de traitement à 5 jours sinon utiliser une alternative thérapeutique (Tableau I),

Tableau I : Liste des produits et dosages disponibles en Côte d'Ivoire

Principes actifs	Nom de spécialité	Dosage (mg)
PPA chlorhydrate	Actifed® (jour et nuit)	25
	Dénoral® (comprimé)	30
	Humex Fournier® (gélule)	75
	Rinurel®	25
	Rinutan®	100
	Rupton Chronules®	50
	Triaminic®	25
Amphétamine	Orténal sulfate®	5
Pseudo-éphédrine	Clarinase®	10
Phényléphrine	Boroclarine® collyre	
	Collyrex® collyre	
	Dérinox® solution	
	Dermochrome® solution	
	Dimétane® collyre	
	Hexapneumine® comprimé 10 mg	
	Martigène® collyre	
	Néoparyl B12® collyre	
	Néoparyl Framycétine® collyre	
	Néosynéphrine Chibret® collyre	
	Néosynéphrine Faure® collyre	
	Nortussine® sirop	
	Polydexa phényléphrine® solution nasale	
	Stylla collyre® collyre	
Sup-rhinite® collyre		
Uniphrine® collyre		
Visiolyre® collyre		
Vita-3® collyre		
Vitasédine® collyre		
Traitement alternatif : antihistaminique		
Phéniramine	Fervex® sachet	
Carbocistéine	Fluiditec® sirop	
Prométhazine	Fluisédal® sirop	
Chlorphénamine	Rhinofébral® gélule	
Acétylcistéine	Rumicine® granulé	

4) Eviter les associations à risque avec les autres sympathomimétiques et apparentés, les drogues, les contraceptifs oraux, les excitants et anticoagulants.

5) Convocation du patient après 4 à 5 jours de traitement avec la prise de la tension artérielle nous paraît nécessaire.

6) L'informatisation des données recueillies.

7) Mise en œuvre de la pharmacovigilance par la déclaration des effets indésirables et mise à disposition des registres de recueil.

CONCLUSION

Nous remarquons que cela est une nécessité absolue de disposer de données locales permettant de faire des études de pharmaco-épidémiologie et de justifier nos décisions. En effet, en Afrique et tout particulièrement, en Côte d'Ivoire, ce produit en vente libre comme décongestionnant nasal et non comme anorexigène.

Cependant, la réalisation d'une étude de synthèse, en absence de données locales peut permettre une prise de décision rapide, adaptée à notre spécificité et acceptée de tous dans notre contexte de travail.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- MATHEW RJ, WILSON WH. Substance abuse and cerebral blood flow. *Am J Psychiatry*. 1991 ; 148 : 292-305.
- 2- PENTEL PR ASINGER RW, BENOWITZ NL. Propanolol antagonism of phenylpropanolamine-induced hypertension. *Clin pharmacol Ther*. 1985 ; 37 : 488-94.
- 3- MERSFELDER TL. Phenylpropanolamine and stroke : the study, the FDA roulling, the implications. *Cleve Clin J Med*. 2001 ; 63 : 208. (abstract)
- 4- KERNAN WN, VISCOLI CM, BRASS LM et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000 ; 343 : 1826-32.
- 5- SLOAN MA, KITTNER JS, RIGAMONTI D et al. Occurrence of stroke associated use / abuse of drugs. *Neurology*. 1991 ; 41 : 1358-64.
- 6- LAKE CR, GALLANT S, MASSON E et al. Adverse drug effects attributed to phenylpropanolamine : review of 142 case reports. *Am J Med*. 1990 ; 89 : 195-208.
- 7- LACK CR, ROSENBERG D, QUIRK R. Phenylpropanolamine and caffeine use among diet center clients. *Int J Obes*. 1990 ; 14 : 575-82.
- 8- ULDRY PA, REGLI F. Cerebrovascular accidents in relation to drug consumption or drug abuse. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1989 ; 78 : 663-6.
- 9- MUELLER SM, MULLER J, ASDELL SM. Cerebral hemorrhage associated with phenylpropanolamine in combination with caffeine. *Stroke*. 1984 ; 15 : 119-23.
- 10- KASECS, FOSTERTE, REEDJE et al. Intracerebral hemorrhage and phenylpropanolamine use. *Neurology*. 1987 ; 37 : 399-40.
- 11- EDWARDS M, RUSSO L, HARWOOD-NUSS A. Cerebral infarction with a single orale dose of phenylpropanolamine. *Am J Emerg Med*. 1987 ; 5 : 163-4.
- 12- GLICK R, HOYING J, CERULLO L et al. Phénylpropanolamine : An over-the-counter drug causing central nervous system vasculitis and intracerebral hemorrhage. Case report and review. *Neurosurgery*. 1987 ; 20 : 969-74.
- 13- KOKKINOS J, LEVINE SR. Possible association of ischemic stroke with Phentermine. *Stroke*. 1993 ; 24 : 310-3.
- 14- RYU SR, LIN SK. Cerebral atheritis associated with oral use of phenylpropanolamine: report of a case. *J Formos Med Assoc*. 1995 ; 94 : 53-5.
- 15- LAKE CR, ZALOGA G, BRAY J et al. Transient hypertension after two phenylpropanolamine diet aids and the effect of caffeine : a placebo controlled follow- up study. *Am J Med*. 1989 ; 86 : 427-32.
- 16- THOMAS SH, CLARK KL, ALLEN R et al. A comparison of the cardiovascular effects of phenylpropanolamine and phenylephrine containing proprietary cold remedies. *Br J Clin Pharmacol*. 1991 ; 32 : 705-11.
- 17- BÉGAUD B, EVREUX JC, JOUGLARD J, LAGIER G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie*. 1985 ; 40 : 111-8.
- 18- CONDE LOPEZ VJ, BELLESTEROS ALCALDE MC, BLANCO GARROTE JA et al. Cerebral infarction in an adolescent girl following an overdose of paroxetine and caffedrine combined with théodrenaline. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr, cienc Afines*. 1998 ; 26 : 333. (abstract)
- 19- CANTU C, ARAUZ A, MURILLO-BONILLA LM et al. Stroke Associated With Sympathomimetics Contained in Over-the-Counter Cough and Cold Drugs. *Stroke* 2003 ; 34 ; 1667-72.