

COMITE DE COORDINATION DE TOXICOVIGILANCE

Président : Dr Robert GARNIER (CAP Paris) ; Vice-président : Dr Philippe SAVIUC (CTV Grenoble)
Secrétariat scientifique : Dr Sandra SINNO-TELLIER
CAP Angers, CAP Bordeaux, CTV Grenoble, CAP Lille, CAP Lyon, CAP Marseille, CAP Nancy, CAP Paris, CTV Reims, CAP
Rennes, CTV Rouen, CAP Strasbourg, CAP Toulouse, MSA
Afssa, Afssaps, Afsset, InVS, DGS

Clenbutérol : étude rétrospective des observations notifiées entre 2000 à 2008

Centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV)
Centre d'Évaluation et d'Information
sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A)
Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV)
Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL)
Centres régionaux de pharmacovigilance (Base Nationale de Pharmacovigilance)

Rédigé à la demande de la DGS

Février 2010

Rapporteurs :

Corine Pulce, CAPTV de Lyon ; **Philippe Saviuc**, CTV de Grenoble ;
Xavier Pineau CPVL/CNITV ; **Valérie Gibaja** CEIP-A de Nancy

Groupe de travail « Médicament »

Coordination : Dr Philippe Saviuc (CTV Grenoble) / Dr Anne Castot (Afssaps)
Coordination technique : Vincent Gazin
Experts : Samy Babai (CRPV Henri Mondor), Irène Bidault (Afssaps), Alexandra Boucher (CEIP Lyon),
Claudine Cabot (CAPTV Toulouse), Luc De Haro (CAPTV Marseille), Luc Ferrari (CAPTV Nancy),
Valérie Gibaja (CEIP de Nancy), Laurence Lagarce (CRPV Angers), Hervé Lelouet (CRPV Henri Mondor),
Corine Pulce (CAPTV Lyon), Antoine Villa (CAPTV Fernand Widal).

Contributions

Ce travail a été rendu possible du fait de :

- l'enregistrement par les centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prises en charge et de suivi de dossiers. L'interrogation de la Base Nationale de Produits et Composition (BNPC) du Sicap a été réalisée par Jacques Manel, celle de la Base Nationale de Cas d'Intoxication (BNCI) par Philippe Saviuc. Les dossiers de Ciguë, base de données propre au CAPTV de Lille, ont été transmis par Patrick Nisse ;
- l'enregistrement par le CNITV et le CPVL des données de l'activité quotidienne de réponse aux demandes de prise en charge, de notification et de suivi de dossiers d'exposition animale (et parfois humaine). Les dossiers de la banque de cas d'intoxication du CNITV et des cas de pharmacovigilance vétérinaire du CPVL ont été transmis par Xavier Pineau (Marcy-l'Étoile) ;
- l'enregistrement par les CEIP-A sur des bases informatiques locales des données de l'activité quotidienne de recueil des notifications spontanées de cas d'abus et de pharmacodépendance et de suivi des dossiers. Les dossiers des CEIP-A ont été transmis par Valérie Gibaja (Nancy).
- l'enregistrement par les CRPV dans la Base nationale de pharmacovigilance des données de l'activité quotidienne de recueil des notifications spontanées de cas de pharmacovigilance et de suivi des dossiers. L'interrogation a été réalisée conjointement par Samy Babai (CRPV Henri Mondor) et Irène Bidault (Afsapps).

Le recueil, la saisie et l'analyse des données et la rédaction du rapport ont été assurés par Corine Pulce (Lyon) et Philippe Saviuc (Grenoble).

Validation

Ce rapport a été :

- relu par : Laurence Lagarce, Anne Castot, Vincent Gazin, Irène Bidault, Samy Babai, Alexandra Boucher, Claudine Cabot, Robert Garnier.
- validé par le GT médicament le : 17 février 2010
- validé par la cellule opérationnelle le : 25 février 2010
- validé par le comité de coordination de la toxicovigilance le : 22 mars 2010

Diffusion

CAPTVs, Afssa, Afsset, Afsapps, MSA, DGS
Sites des CAPTVs

Table des matières

PRINCIPALES ABREVIATIONS	4
RESUME	5
1. INTRODUCTION.....	7
2. MATERIEL ET METHODE.....	7
2.1. SOURCES DES DONNEES	7
2.2. DEFINITION DE CAS	7
2.3. RECUEIL D'INFORMATION.....	7
2.4. ANALYSE.....	8
3. RESULTATS	8
3.1. AGENTS IDENTIFIES EN BNPC.....	8
3.2. ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES DOSSIERS	8
3.2.1. <i>Dossiers recensés par l'ensemble des structures</i>	8
3.2.2. <i>Agents en cause</i>	10
3.2.3. <i>Dossiers d'information</i>	11
3.2.4. <i>Dossiers avec cas d'exposition</i>	12
3.3. ANALYSE PAR CIRCONSTANCES.....	14
3.3.1. <i>Mésusage</i>	14
3.3.1.1. <i>Amaigrissement</i>	14
3.3.1.2. <i>Dopage</i>	15
3.3.2. <i>Tentative de suicide</i>	17
3.3.3. <i>Exposition volontaire mal précisée</i>	17
3.3.4. <i>Exposition accidentelle</i>	18
3.3.4.1. <i>Accident domestique</i>	18
3.3.4.2. <i>Confusion alimentaire</i>	18
3.3.4.3. <i>Erreur thérapeutique</i>	19
4. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES	19
4.1. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES ANIMALES	19
4.1.1. <i>Indications</i>	19
4.1.2. <i>Présentation et posologie</i>	19
4.1.3. <i>Dispositions réglementaires</i>	20
4.1.4. <i>Données cinétiques</i>	20
4.1.5. <i>Pharmacodynamie</i>	20
4.1.6. <i>Données toxicologiques</i>	21
4.2. DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES HUMAINES	21
4.2.1. <i>Données cinétiques</i>	21
4.2.2. <i>Données pharmacodynamiques</i>	21
4.2.3. <i>Données toxicologiques</i>	21
4.2.4. <i>Circonstances d'exposition humaine</i>	21
4.2.4.1. <i>Traitement de l'asthme</i>	22
4.2.4.2. <i>Exposition alimentaire par des viandes contaminées</i>	22
4.2.4.3. <i>Intoxication par contamination de stupéfiants</i>	23
4.2.4.4. <i>Tentatives de suicide</i>	23
4.2.4.5. <i>Dopage</i>	24
4.2.4.6. <i>Intoxication par ingestion de compléments alimentaires</i>	24
4.2.4.7. <i>Intoxication par ingestion accidentelle</i>	24
5. DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS.....	24
BIBLIOGRAPHIE	27
ANNEXE 1. SOLLICITATION DE LA DGS	29
ANNEXE 2. BASE NATIONALE DES CAS D'INTOXICATION (BNCI) : DATE DE DISPONIBILITES DES DONNEES .	30

Principales abréviations

AFSSAPS	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ALAT	: Alanine Amino Transférase
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ATC	: Système de Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique de l'OMS
BNCI	: Banque Nationale de Cas d'Intoxication
BNPC	: Base Nationale des Produits et Compositions
BNPV	: Base Nationale de Pharmacovigilance
CAPTIV	: Centre antipoison et de toxicovigilance
CCTV	: Comité de coordination de toxicovigilance
CEIP-A	: Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance
CNITV	: Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires
CPK	: Créatine phosphokinase
CPVL	: Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon
CRPV	: Centre régional de pharmacovigilance
CTV	: Centre de toxicovigilance
DGS	: Direction générale de la santé
DNID	: Diabète Non Insulino Dépendant
ECG	: Electrocardiogramme
ENVL	: Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon
FC	: Fréquence cardiaque
GT	: Groupe de travail
HTA	: HyperTension Artérielle
IMV	: Intoxication médicamenteuse volontaire
INR	: International Normalized Ratio
K	: Kaliémie
LDH	: Lactate DésHydrogénase
PAS	: Pression artérielle systolique
PAD	: Pression artérielle diastolique
SA	: Semaines d'aménorrhée
SICAP	: Système d'Information des centres antipoison
UI	: Unité Internationale

Résumé

Le clenbutérol est un β_2 -mimétique sans indication thérapeutique chez l'homme en France, mais utilisé dans le traitement du spasme bronchique dans des pays européens frontaliers. Il est disponible en France sous la forme de spécialités vétérinaires (Ventipulmin[®] Planipart[®]), prescrit comme bronchodilatateur et tocolytique. Il a par ailleurs des propriétés lipolytique et anabolique protéique, source, dans le passé, d'une utilisation détournée dans l'élevage du bétail, avec pour conséquences de nombreuses intoxications humaines survenues à la suite de la consommation de viande et d'abats, en particulier de foie de veau. Des cas ont été rapportés en France à partir de 1991.

Ces mêmes propriétés métaboliques sont à l'origine d'une utilisation humaine pour la perte de poids ou le renforcement de la musculature (dopage, culturisme) à partir de détournement d'usage (mésusage) de médicaments vétérinaires français ou de médicaments humains étrangers achetés sur Internet, ou obtenus dans d'autres pays frontaliers de l'union européenne où le clenbutérol a une AMM en médecine humaine.

La remontée d'un cas de mésusage d'une spécialité à base de clenbutérol (Ventipulmin[®] utilisé à des fins d'amaigrissement) a incité la Direction générale de la santé à solliciter le Comité de Coordination de Toxicovigilance pour évaluer l'étendue de ce mésusage.

Une interrogation a été conduite durant la période 2000-2008, auprès des Centres antipoison et de toxicovigilance, des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance, du Centre national d'informations toxicologiques vétérinaires et via la Base nationale de pharmacovigilance des Centres régionaux de pharmacovigilance. Elle a permis de recenser 56 cas d'exposition au clenbutérol parmi lesquels 42 présentaient des symptômes dont l'imputabilité était possible. Les manifestations rapportées étaient en grande partie explicables par les propriétés pharmacologiques β_2 -mimétiques du clenbutérol, associant à des degrés divers une tachycardie, des tremblements, une anxiété, une hypersudation, des troubles digestifs mineurs, voire une hypokaliémie et une hyperglycémie.

Ces expositions sont apparues peu répandues en France (4 à 7 par an entre 2001 et 2007). Pourtant plusieurs points sont à relever :

- l'augmentation du nombre de cas en 2008, multiplié par un facteur de 2 ;
- le grand nombre de cas recensés par les différentes structures basées à Marseille (près de 30% des cas), ce qui peut être expliqué par l'étendue du territoire d'action de ce centre, entre l'Italie et l'Espagne, et par les spécialités destinées à l'homme disponibles dans ces pays ;
- le grand nombre de mésusage, dans près de la moitié des cas d'exposition ;
- une population concernée par ce mésusage jeune (médiane de 30 ans), dont la distribution par sexe apparaît en relation avec le type de mésusage (6 femmes parmi les 8 cas « amaigrissement », 16 hommes parmi les 19 cas « dopage / culturisme / musculation ») ;
- la proportion élevée d'expositions symptomatiques (74% versus 27,5% pour les expositions tout agent toxique confondu) ;
- la gravité non nulle de ces expositions : 6 cas ont été considérés comme graves.

L'analyse des autres circonstances d'exposition renforce indirectement l'importance du phénomène. Ces circonstances au minimum témoignent de la présence de spécialités à base de clenbutérol à proximité des lieux de vie (accident domestique, erreur thérapeutique, confusion alimentaire) ou permettent parfois de suspecter un mésusage masqué (circonstance volontaire mal précisée).

Les résultats de ce travail, confrontés aux données de la bibliographie, permettent d'évoquer une modification au fil du temps des circonstances d'exposition au clenbutérol. Il s'agissait à partir du début des années 90 d'intoxications par consommation de viandes contaminées par du clenbutérol. Des cas liés à un contexte de dopage (sport, culturisme) sont aussi apparus au début des années 1990 : cette circonstance apparaît être en hausse. Les premiers cas mentionnant un contexte de perte de poids sont apparus dans ce travail durant l'année 2006 : cette déviation d'utilisation est donc récente en France.

Le produit impliqué est le Ventipulmin[®] dans près de la moitié des cas. La provenance et le lieu d'achat ont pu parfois être précisés : achat sur Internet (14 cas), à l'étranger (8 cas), en pharmacie (1 cas certain, 4 cas probables) ou fourni par le professeur de musculation ou par la salle de sport (2 cas). Compte tenu de ces pratiques (conseil d'ami, échanges d'information entre pratiquants, achat sur Internet), il est peu vraisemblable que les effets indésirables soient bien connus des utilisateurs, alors que des molécules analogues sont utilisées en thérapeutique humaine (Ventoline[®], Bricanyl[®]...),

inscrites sur la Liste I, et donc délivrées sur ordonnance, le patient étant régulièrement suivi par son médecin.

Il conviendrait donc d'informer le grand public des risques encourus lors de toute utilisation sans surveillance de molécules actives, en particulier de clenbutérol.

Enfin, compte tenu d'une problématique transfrontalière identifiée dans ce rapport, il paraît judicieux de partager ces informations chacun avec les correspondants européens propres à son domaine d'intervention.

1. Introduction

A la suite d'un signalement de détournement d'usage à des fins d'amaigrissement d'un médicament vétérinaire (Ventipulmin[®], clenbutérol) parvenu à l'Afssaps puis à la Direction générale de la santé (DGS), cette dernière a sollicité, le Comité de Coordination de Toxicovigilance (CCTV), le 2 juillet 2008. La DGS souhaitait obtenir les informations disponibles auprès des centres antipoison et de toxicovigilance (CAPTV) concernant l'usage détourné du clenbutérol (annexe 1). Un rapport préliminaire a été rendu le 23 juillet 2008.

Le clenbutérol molécule est utilisé en médecine vétérinaire du fait de son action β_2 -mimétique pour le traitement des maladies respiratoires à composante bronchospastique chez le cheval et comme inducteur de la tocolyse chez la vache.

Du fait de cette même action β_2 -mimétique, l'utilisation de clenbutérol permet de soutenir la croissance musculaire et de favoriser l'élimination des graisses. De ce fait, l'utilisation du clenbutérol est détournée par des sportifs (cyclistes, culturistes) pour ses effets anabolisants. Par ailleurs, le recours au clenbutérol pour perdre du poids semble être un phénomène de plus en plus populaire, notamment aux États-Unis.

L'objectif de ce travail est de décrire les circonstances et les conséquences cliniques des expositions humaines au clenbutérol enregistrées dans le système d'information des CAPTV, ou recensés par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A), par le Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires (CNITV) le Centre de Pharmacovigilance Vétérinaire de Lyon (CPVL) ou par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

2. Matériel et méthode

2.1. Sources des données

L'interrogation de la Base nationale des produits et composition (BNPC) du système d'information commun (Sicap) des CAPTV a permis d'identifier les différentes entrées impliquant le clenbutérol.

L'interrogation de la Base nationale des cas d'intoxication (BNCI) du Sicap (base qui rassemble les données de 9 CAPTV, cf. annexe 2) et de Ciguë (données du CAPTV de Lille) a été conduite pour la période 2000-2008 à partir des substances et spécialités identifiées.

Le CEIP-A de Nancy a été chargé d'interroger chacun des CEIP-A.

Le CNITV et le CPVL ont été sollicités afin de recueillir les dossiers d'exposition humaine au clenbutérol (spécialités vétérinaires ou non) enregistrés dans leurs bases de données.

L'Afssaps, le Guichet des erreurs médicamenteuses et le CRPV Henri Mondor ont été sollicités pour l'interrogation de la Base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

2.2. Définition de cas

- Dossier cas : tout dossier enregistré durant la période 2000-2008 dans l'une des structures ci-dessus mentionnées, dans lequel l'agent ou l'un des agents impliqués correspond à l'une des entrées sélectionnées en BNPC.

- Cas d'exposition : toute personne exposée à l'un des agents sélectionnés en BNPC.

Un dossier peut inclure zéro, un ou plusieurs cas et un ou plusieurs agents impliquant le clenbutérol.

2.3. Recueil d'information

Compte tenu du petit nombre prévisible de cas, apprécié à partir d'un coup de sonde initial, aucune feuille de recueil spécifique n'a été créée. Les dossiers sources ont été transmis dans leur intégralité au CAPTV de Lyon. L'élimination des doublons a été réalisée après lecture des dossiers sélectionnés, à partir de l'âge (à 1 an près) et du sexe des exposés et de la date d'exposition (à 1 jour près). Certains CEIP (Lyon) avaient éliminé en amont les dossiers qui leur avaient été notifiés par le CAPTV local. En cas de doublon inter-centre, le nom de centre retenu a été déterminé à partir du département de résidence du patient.

2.4. Analyse

Les circonstances codées dans les dossiers ont été systématiquement revues ; après lecture du dossier, le codage a été le cas échéant modifié.

Le type du dossier – dossier d'information (sans cas d'exposition humaine) / dossier avec cas d'exposition humaine –, l'année de l'enregistrement et les circonstances de l'exposition ont été analysés.

L'âge et le sexe de l'exposé et les signes cliniques qu'il a présentés ont été décrits par circonstances d'exposition. L'imputabilité a été déterminée d'après les travaux du CCTV (annexe 3 de la version 8.4 du 11/06/2009 des Recommandations pour l'amélioration et l'harmonisation des pratiques de codage de l'information dans Sicap) comme :

- nulle, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique formellement incompatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- douteuse, en présence d'un tableau clinique et/ou paraclinique difficilement compatible avec l'exposition et/ou sa chronologie ;
- au moins plausible (plausible, probable ou certain) dans les autres cas.

Les dossiers d'imputabilité nulle ont été exclus de l'analyse des cas symptomatiques. La gravité a été établie à partir de l'annexe 13 de ces mêmes recommandations.

3. Résultats

3.1. Agents identifiés en BNPC

Dans la BNPC, le clenbutérol est :

- présent sous son nom propre (clenbutérol) ;
- classé selon le code ATC :
 - R03AC14 (adrénergique pour inhalation / agoniste sélectif β_2) ;
 - R03CC13 (adrénergique usage systémique / agoniste sélectif β_2).

Il est aussi présent dans 3 spécialités ;

- Spiropent[®] ;
- Planipart Multidose[®] ;
- Ventipulmin[®].

L'interrogation, en particulier de la BNCI, a donc été conduite à partir de ces 6 entrées.

3.2. Analyse de l'ensemble des dossiers

3.2.1. Dossiers recensés par l'ensemble des structures

Un total de 73 dossiers a été dénombré dans les CAPTV, les CEIP-A, le CNITV et les CRPV (via la BNPV). Le Guichet des erreurs médicamenteuses a identifié un unique cas, un doublon.

Au total, six doublons inter structures ont été détectés : le nombre de dossiers retenus est donc de 67, parmi lesquels :

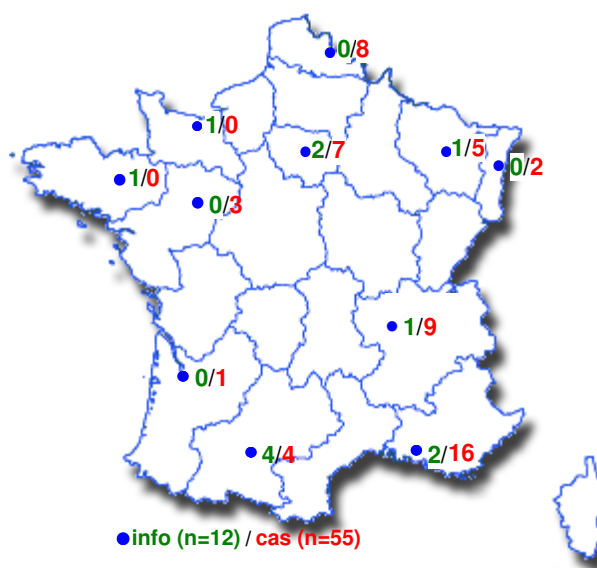
- 12 dossiers ne concernaient pas une exposition (demande d'information) ;
- 55 dossiers rassemblaient un ou plusieurs cas d'exposition (tableau 1).

Tableau 1. Répartition des dossiers par centres, 2000-2009.

Provenance	Nombre total de dossiers (n)	Dossiers sans doublon (n)		
		total	demande d'information	avec cas d'exposition
CAP Angers	3	3	0	3
CAP Bordeaux	1	1	0	1
CAP Lyon	7	6	1	5
CAP Lille	9	8	0	8
CAP Marseille	17	17	2	15
CAP Nancy	5	5	0	5
CAP Paris	10	9	2	7
CAP Rennes	1	1	1	0
CAP Strasbourg	2	2	0	2
CAP Toulouse	6	6	3	3
CEIP-A Caen	1	1	1	0
CEIP-A Lyon	2	2	0	2
CEIP-A Nancy	1	1	1	0
CEIP-A Toulouse	2	2	1	1
CNITV	4	2	0	2
CRPV Marseille (via BNPV)	2	1	0	1
Total	73	67	12	55

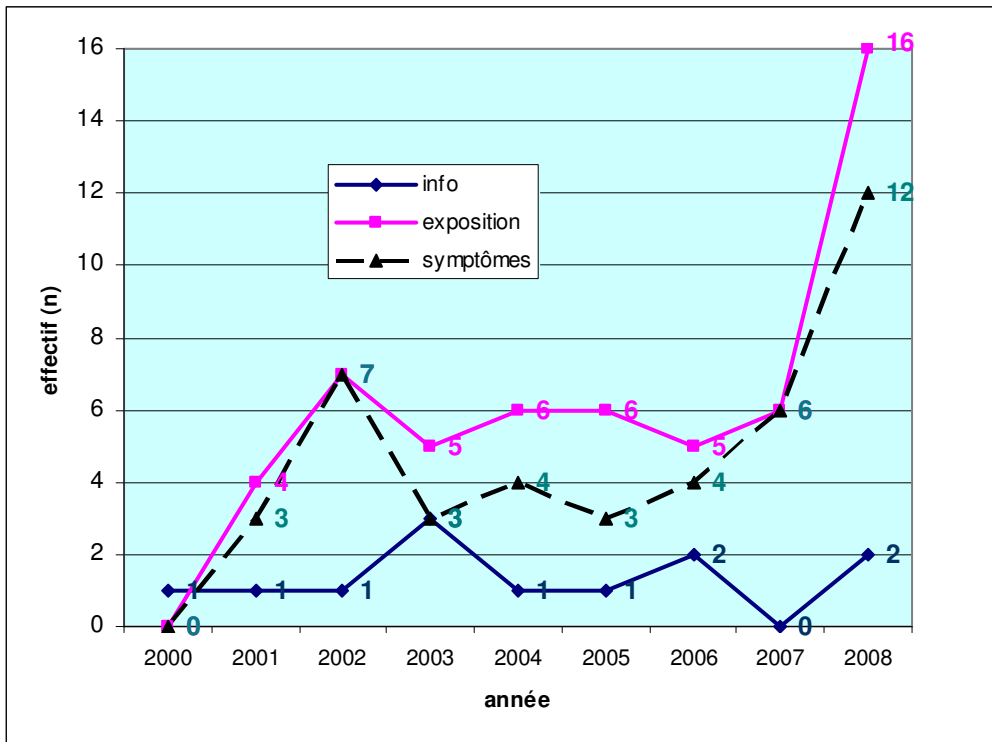
Les dossiers ont été répartis par type (demande d'information, dossier avec cas d'exposition) selon l'origine géographique dans la figure 1 et selon l'année dans la figure 2. Dans la figure 2, pour chacune des localités, les activités des différents centres sont sommées (par exemple pour Lyon, CAPTV, CEIP-A et CNITV).

Figure 1. Répartition des 67 dossiers par centres selon leur type, 2000-2008.



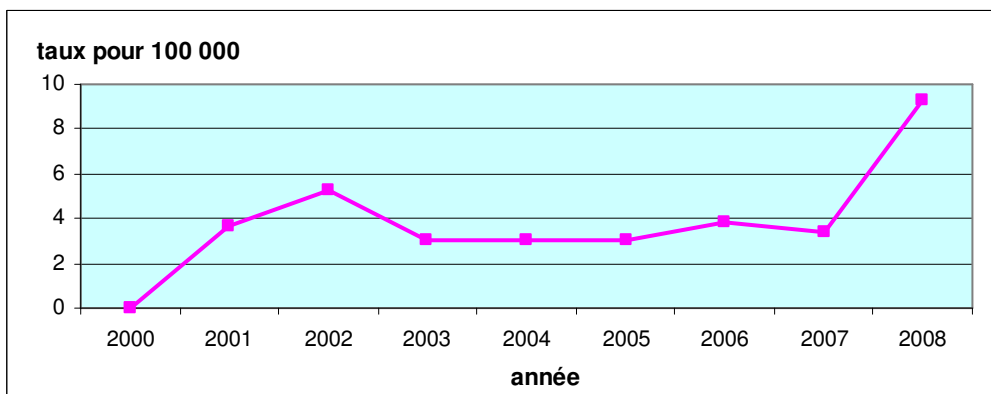
La répartition géographique des dossiers avec cas d'exposition montre l'importance des dossiers colligés par le centre de Marseille. Ce seul centre regroupait 29% des dossiers avec cas d'exposition (16/55).

Figure 2. Répartition des 67 dossiers par années et selon le type de dossier.



La répartition annuelle des dossiers montre pour les demandes d'information un nombre de dossiers variant de zéro à trois par an, sans augmentation apparente. En revanche, la courbe du nombre annuel de dossiers avec cas d'exposition montre un accroissement entre 2000 et 2002, une période stable entre 2002 et 2007 durant laquelle cinq à sept dossiers sont recensés chaque année et en 2008 un accroissement brutal (16 dossiers en 2008) qui n'est expliqué que pour une faible part par l'augmentation de l'activité des CAPTV (cf. figure 3 ; pour des raisons de dénominateur, cette figure a été établie exclusivement avec les données du système d'information des CAPTV).

Figure 3. Evolution annuelle du nombre de cas d'exposition au clenbutérol rapportés au nombre de cas d'exposition tout toxique confondu (limitation aux seuls dossiers des CAPTV).



* Etabli à partir des 41 dossiers Sicap.

3.2.2. Agents en cause

L'analyse des dossiers source, et en particulier de leurs commentaires, a permis d'affiner les données concernant les agents (présence d'agents non enregistrés en BNPC) et leur provenance. Les différentes spécialités et substances mentionnées sont détaillées dans le tableau 2. Au total, les 67 dossiers regroupaient 68 mentions d'agents.

Tableau 2. Répartition des 68 agents impliqués selon le type de dossier.

Substances / spécialités	Dossier d'information	Dossier avec cas	Total
Broncotérol®	0	1	1
clenbutérol	8	18*	26*
Spiropent®	1	5	6
Ventipulmin®	3	29*	32*
Ventolase®	0	3	3
Total	12	56	68

* 1 dossier avec clenbutérol + Ventipulmin®.

Il s'agissait essentiellement de clenbutérol enregistré comme tel ou de Ventipulmin®. Broncotérol®, Spiropent® et Ventolase® sont des médicaments humains non commercialisés en France, mais au Portugal (Broncotérol®), en Espagne (Spiropent® et Ventolase®) et pour le Spiropent® dans plusieurs états européens (Italie, Allemagne, Autriche, République tchèque, Grèce). Le Ventipulmin® est une spécialité vétérinaire.

La provenance des produits et leur lieu d'achat ont pu parfois être précisés. Un achat sur Internet est mentionné dans 14 dossiers, un achat à l'étranger dans huit dossiers (Spiropent® en Italie, Ventolase® en Espagne, Broncotérol® au Portugal, clenbutérol en Russie). Le produit a été acheté en France, en pharmacie (1 cas certain, 4 cas probables) ou hors des circuits de distribution vétérinaire (1 cas). Dans les autres cas, la provenance n'a pas été déterminée (dans 2 de ces cas, il a été allégué que le produit avait été fourni par le professeur de musculation ou par la salle de sport).

3.2.3. Dossiers d'information

Les 12 dossiers n'impliquant pas un cas d'exposition sont décrits dans le tableau 3.

Tableau 3. Résumé des dossiers d'information.

Centre/ date	Substances/ spécialités	Contexte
Toulouse 2000	clenbutérol	Info usage humain.
Rennes 2001	Spiropent®	Appel d'un pharmacien à la suite d'une enquête de gendarmerie concernant l'usage de Spiropent®, Décadurabolin® (nandrolone) et de Dilamol® (salbutamol).
Toulouse 2002	clenbutérol	Info usage humain.
Toulouse 2003	clenbutérol	Info usage humain.
CEIP-A Caen 2004	Ventipulmin®	Mésusage. Demande sans ordonnance pour son mari inscrit en salle de musculation, signale une pratique habituelle d'autres adhérents. Refus de délivrance.
Lyon 2003	clenbutérol	La DSV de Grenoble veut vérifier que ce produit n'existe plus dans le Vidal.
Marseille 2003	Ventipulmin®	Info usage humain.
Paris 2005	clenbutérol	Recherche de l'équivalent français d'une spécialité russe.
Paris 2006	clenbutérol	Demande d'information sur le caractère anabolisant du clenbutérol.
Marseille 2006	clenbutérol	Demande d'analyse toxicologique.
CEIP-A Toulouse 2008	clenbutérol	Mésusage. Demande de clenbutérol, sans ordonnance, pour sa propre consommation. Pas de délivrance.
CEIP-A Nancy 2008	Ventipulmin®	Mésusage. Demande sans ordonnance par 3 jeunes femmes, prétextant des troubles respiratoires de leurs chevaux. Forte suspicion d'un usage détourné.

La moitié des dossiers de demande d'information provenait du sud de la France. Les agents impliqués étaient le clenbutérol (8), le Ventipulmin® (3) et le Spiropent® (1). Il s'agissait d'une notification dans un CEIP-A d'une ordonnance traduisant un détournement d'usage (3), d'une demande d'information sur l'utilisation humaine d'un produit (4), sur ses propriétés anabolisantes (1), son dosage (1), son identification (2) et d'une enquête de gendarmerie (1).

3.2.4. Dossiers avec cas d'exposition

Une exposition au clenbutérol a été recensée dans 55 dossiers, impliquant 56 cas (un dossier marseillais avec deux cas), en majorité des hommes (67% des 55 cas pour lesquels le sexe a été précisé). L'âge moyen était de 25,8 ans dans les 53 cas où il était connu (1 mois à 55 ans, médiane 27 ans). Les six enfants concernés par cette série étaient âgés d'un mois à trois ans (médiane 21 mois). Les circonstances d'exposition des 56 cas sont décrites dans le tableau 4.

Tableau 4. Répartition des cas selon les circonstances d'exposition.

Exposition	Circonstances	Nombre	%
Accidentelle	domestique	4	7
	alimentaire	2	3,5
	erreur thérapeutique	2	3,5
Total Accidentelle		8	14
Volontaire	mésusage - dopage	19	34
	mésusage - amaigrissement	8	14,5
	tentative de suicide	14	25
	indéterminée	7	12,5
Total Volontaire		48	86
Total		56	100,0

Les circonstances liées à un mésusage (relatives à une perte de poids, au dopage ou au culturisme) représentaient près de la moitié des cas (48%), et les tentatives de suicide un quart des cas. Les expositions accidentelles sont restées minoritaires ; quatre accidents domestiques étaient liés à un défaut de perception du risque de l'enfant.

L'exposition résultait d'une injection dans deux cas et d'une ingestion dans tous les autres cas. Des signes cliniques étaient présents dans 43 des 56 cas d'exposition (77%). L'imputabilité était nulle dans un cas qui a été supprimé de la suite de l'analyse. Il s'agit d'un homme d'âge non précisé ayant présenté une hypoglycémie (0,26 g/L) et une vraisemblable crise convulsive après la prise de Sustanon® (testostérone), d'une substance indéterminée, de clomifène, de clenbutérol, et dans les jours précédents la prise de Dianabol® (méthandrosténolone) et d'insuline.

Au total, 42 cas avec symptômes, dont l'imputabilité n'était pas nulle, ont été retenus. Trente huit signes / syndromes ont été mentionnés 106 fois (de 1 à 6 symptômes par cas, médiane 2 ; 8 cas avec 1 seul symptôme). Ils sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5. Signes cliniques présentés par les 42 exposés symptomatiques.

Signes cliniques / biologiques	n	%*
Tachycardie	25	59,5
Tremblements	11	26
Hypokaliémie	8	19
Palpitations	6	14,5
Vomissements	6	14,5
Hypersudation	5	12
Céphalées	4	9,5
Angoisse / anxiété	3	7
Hyperglycémie	3	7
Hyperthermie	3	7
Myalgies	3	7
Hypotension	2	5
Troubles de la repolarisation	2	5
Agitation / excitation	1	2,5
Angor d'effort	1	2,5
Asthénie	1	2,5
Augmentation de la PA	1	2,5
Bouffées de chaleur	1	2,5
Déséquilibre d'un diabète	1	2,5
Déshydratation	1	2,5

Signes cliniques / biologiques	n	%*
Douleurs épigastriques	1	2,5
Douleurs respiratoires	1	2,5
Émaciation	1	2,5
Enzymes hépatiques élevées	1	2,5
Fasciculations myoclonies	1	2,5
Hypertrophie musculaire	1	2,5
Infarctus du myocarde	1	2,5
Malaise	1	2,5
Œdème	1	2,5
Perte de poids	1	2,5
Précordialgies	1	2,5
Prise de poids	1	2,5
Rhabdomyolyse	1	2,5
Sécheresse des muqueuses	1	2,5
Signes psychiques	1	2,5
Syndrome sympathomimétique	1	2,5
Troubles du comportement	1	2,5
Vertiges	1	2,5
Total	106	-

* Calculé sur les 42 exposés symptomatiques.

Dans 31 dossiers, on retrouve les signes cliniques et/ou biologique attendus, conséquences directes de la stimulation β -adrénergique. Ces signes combinaient ou non une tachycardie (sinusale) et/ou des tremblements, des céphalées, une anxiété, une hypersudation, des troubles digestifs mineurs, des troubles psychiques, une hypokaliémie ou une hyperglycémie :

- une tachycardie était présente dans plus de la moitié des cas, sinusale dans les neuf cas où elle a été qualifiée, comprise entre 100 et 200 c/min (médiane 130 c/min) dans les 12 cas où elle a été quantifiée ; l'association tachycardie - tremblements a été retrouvée dans sept cas ;
- une hypokaliémie ($K < 3,5$ mmol/L) était présente dans six cas (de 2,5 à 3,3 mmol/L, médiane 2,9), alors que la kaliémie a été mesurée dans huit cas ;
- une hyperglycémie était présente dans quatre cas, précisée à deux reprises (2,5 et 3,3 mmol/L) ; chez un patient diabétique insulinodépendant qui n'avait pas modifié ses doses d'insuline, elle traduisait un déséquilibre de son diabète ;
- des signes psychiques isolés, souvent mal précisés, ont été allégués dans cinq cas. Dans quatre de ces cas, il s'agissait d'une prise chronique de clenbutérol, et dans le cinquième cas d'une anxiété dans un contexte de tentative de suicide ;

Une hyperthermie était présente dans trois cas, chez un adulte et chez les deux enfants victimes d'une erreur alimentaire sans qu'un problème infectieux intercurrent n'ait été signalé dans ces cas. Des myalgies étaient présentes dans trois cas, avec dans un cas, la confirmation d'une rhabdomyolyse (CPK 10 340 UI/L) chez un patient de 31 ans utilisant du Ventipulmin[®] dans un contexte de culturisme ; dans le cas d'une sportive de haut niveau de 45 ans, les myalgies étaient accompagnées d'une hypertrophie musculaire avec augmentation modérée des LDH (4 fois la limite supérieure des valeurs normales) ; dans ce dernier cas une l'association à d'autres substances (Lasilix[®], Spiropent[®], Zoloff[®] et Ritaline[®]) était spécifiée. Dans ces trois cas, l'hyperactivité musculaire pouvait à elle seule expliquer les myalgies.

Dans un dossier, un infarctus du myocarde (traité par angioplastie) est survenu chez un homme de 32 ans prenant depuis deux mois des stéroïdes anabolisants (stanozolol, testostérone) et du Ventipulmin[®]. Un angor d'effort était apparu dès le début de la prise.

Dans trois dossiers, la symptomatologie n'était pas typique, sans pour autant pouvoir éliminer l'éventuel rôle du clenbutérol au moins comme facteur favorisant :

- déshydratation chez un patient qui se serait injecté du Ventipulmin[®] pendant trois semaines pour se « doper », retrouvé au volant de sa voiture, n'ayant pas dormi depuis trois jours, ayant peu mangé et bu ; Aucune prise concomitante de psychostimulants n'a été pas signalé dans ce cas.
- interrogation sur la causalité de la relation entre une prise de clenbutérol pendant 15 jours et une

élévation modérée de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT 110 UI/L ; ALAT 175 UI/L pour des valeurs normales inférieures à 40), avec normalisation à J₄ de l'arrêt de l'exposition, alors que d'autres signes attendus lors de la prise de sympathomimétiques étaient présents, mais que le clenbutérol recherché n'a pas été détecté (sans connaissance de la méthode utilisée, de sa sensibilité, ni du moment du prélèvement). En l'absence d'une vérification de la normalité des CPK, l'origine hépatique de ces modifications ne peut être affirmée.

- prise de poids de 8 kg en huit jours (œdème des membres inférieurs prenant le godet), chez un utilisateur régulier de clenbutérol et d'au moins un autre agent (stanozolol) ; ce cas d'imputabilité douteuse a été conservé ;

Dans les autres cas, les données sont parcellaires, par exemple état de malaise chez un patient de 32 ans utilisant du clenbutérol dans le cadre du bodybuilding.

L'évolution est connue dans près de 60% des dossiers. La totalité des évolutions connues s'est faite vers la guérison.

L'application stricte des critères de gravité a permis de retenir une gravité dans six cas :

- rhabdomyolyse chez un culturiste, avec des CPK à 10 340 UI/L (seuil du critère de gravité \geq 1 500 UI/L) ;
- tachycardie dans quatre cas : 140 c/min chez deux suicidants adultes et 200 c/min chez un troisième (seuil du critère de gravité \geq 140 c/min) ; 190 c/min chez un nourrisson (seuil du critère de gravité \geq 160 c/min) ;
- infarctus du myocarde chez un homme de 32 ans, consommateur par ailleurs de stéroïdes anabolisants.

L'évolution s'est faite vers la guérison dans les cinq cas où l'évolution est mentionnée. Dans le premier cas, le dernier point de suivie à J₄ mentionnait des CPK à 3 705 UI/L.

3.3. Analyse par circonstances

L'analyse a été conduite séparément pour les différentes circonstances ; le cas d'imputabilité nulle a été exclu de cette analyse.

3.3.1. Mésusage

Les mésusages identifiés étaient des détournements d'utilisation pour obtenir une perte de poids / un amaigrissement, ou étaient liés à la pratique de dopage / culturisme / musculation. L'objectif étant le même (diminution de la masse grasseuse), la séparation entre ces deux circonstances n'a pas été toujours aisée. Un mésusage est intervenu pour 27 des 56 cas recensés (48,2%).

3.3.1.1. Amaigrissement

Un contexte de détournement d'utilisation à visée d'amaigrissement a été relevé dans huit cas (tableau 6). Il s'agissait de six femmes (22 à 36 ans, médiane 26 ans) et de deux hommes (18 et 44 ans). L'agent était le Ventipulmin[®] dans six cas et du clenbutérol dans deux cas. Des symptômes étaient présents dans six cas, tous compatibles avec la prise d'un sympathomimétique β à dose élevée.

Cette circonstance est d'apparition récente : aucun cas recensé de 2000 à 2005, trois cas recensés en 2006, un cas en 2007 et quatre cas en 2008.

Tableau 6. Résumé des cas d'exposition par mésusage / amaigrissement.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Lyon 2006	F 27	Ventipulmin®	-	Frère qui veut des renseignements sur ce produit que sa sœur de 27 ans, 1,55m, 80 kg prend, pour maigrir, 3/j depuis au moins 7 j.
CPVL* 2006	F 30	Ventipulmin®	Perte poids Hypersudation Palpitations	Appel d'un vétérinaire de l'Isère : l'ami d'une jeune femme s'inquiète des conséquences pour sa santé ; prise quotidienne de 40 granulés (durée indéterminée) ; perte de poids rapide, avec sueurs abondantes et fréquentes, et palpitations cardiaques.
Paris 2006	F 22	Ventipulmin®	Vomissements Vertiges, céphalées Trouble repolarisation Hypokaliémie	Médicament pour maigrir, acheté à Paris, qui aurait été déconditionné. A pris 1 c. à café. Kaliémie 3,3 mmol/L, glycémie 5,8 mmol/L. ECG : sous décalage modéré de ST, en cupule, dans toutes les dérivations. Est resté en surveillance moins de 24 h.
Strasbourg 2007	F 25	Ventipulmin®	Vomissement Douleurs épigastriques Enzymes hépatiques Hypokaliémie	Jeune femme souhaitant maigrir et utilisant depuis 2 semaines du clenbutérol (15 mL/j). ASAT 110 UI/L, ALAT 175 UI/L, γ GT 68 UI/L, TP 69%, INR 1,32, kaliémie 3,3 mmol/L. Clenbutérol recherché, non détecté. Transaminases normalisées le 02/03/07.
Marseille 2008	M 44	Ventipulmin®	Agitation / excitation Tr. du comportement	Antécédents : troubles bipolaires traités par Prozac®, obésité traitée par Xenical® (orlistat). Ingestion de Ventipulmin® depuis 3 j (1,3 mg/j) pour faire « fondre les graisses » (achat d'un pot de 500 g sur Internet). « Virage hypomaniaque ».
Strasbourg 2008	F 23	Clenbutérol	Tachycardie Tremblements Céphalées	A pris pour maigrir et être en forme, sur les conseils d'une amie et Internet, 9 cp de clenbutérol. Signes 1 h 30 après. Guérison.
Paris Lille 2008	M 18	Clenbutérol	Sécheresse muqueuses Tachycardie sinusale Fasciculation/myoclonie Agitation / excitation Hyperthermie	Aurait acheté sur Internet du clenbutérol pour perdre du poids. Aurait pris 11 cp en 5 j. 1 h après la dernière prise : agitation, angoisse, tachycardie, tremblements des extrémités et sécheresse de la bouche. A été surveillé pendant 24 h, laps de temps après lequel il était stable sur le plan hémodynamique (FC 74 c/min). Guérison.
Bordeaux 2008	F 36	Ventipulmin®	-	Pour maigrir, a commandé sur Internet du sirop de clenbutérol contenant 0,022 mg/mL (notice en cyrillique). Aurait pris 0,3 mL à l'aide d'une seringue de 1 mL. S'inquiète car pense s'être trompée de dose.

* Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon.

3.3.1.2. Dopage

Le réseau des CEIP-A a rappelé à cette occasion que des mésusages à type de dopage ont été rapportés depuis 1992. Un contexte de dopage a été relevé dans 19 cas (18 dossiers, voir tableau 7). Ces cas se répartissaient à raison de zéro à deux par an entre 2000 et 2007 ; en revanche, six cas ont été dénombrés durant l'année 2008.

Il s'agissait de trois femmes (25, 35 et 45 ans) et 16 hommes (21 à 55 ans, médiane 30,5 ans). Le but annoncé de la prise était la musculation (8), le culturisme (6), une pratique sportive (5 dont cyclisme (1), footing/course à pied (2)).

L'agent était le Ventipulmin® dans 10 cas, du clenbutérol dans six cas, l'association Ventipulmin® - clenbutérol dans un cas et le Spiropent® dans deux cas. Le clenbutérol a été administré par injection dans deux cas. Des symptômes étaient présents dans 16 cas. Ils étaient généralement compatibles avec la prise de β -mimétique sauf dans un cas douteux dans lequel la responsabilité ou co-responsabilité du clenbutérol ne peut être formellement éliminée (cas apparaissant en grisé dans le tableau). Parmi les 19 cas de mésusage, deux cas graves ont été relevés : une rhabdomyolyse (CPK 10 340 UI/L) et un infarctus du myocarde lors de la prise durant deux mois de Ventipulmin et de stéroïdes anabolisants.

Tableau 7. Résumé des cas d'exposition par mésusage / dopage.

Centre/ date mes	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Lyon 2001	M 31	clenbutérol	Tachycardie Tremblements	Cycliste qui a commandé ce produit sur Internet, sans dire pourquoi il l'utilise. Tachycardie à 100 c/min.
Marseille 2002	M 26	Spiropent®	Tachycardie Tremblements	Antécédents : rupture d'anévrisme opérée, thalassémie mineure. Pratique musculation et footing. Débute une cure de 10 j de clenbutérol (Spiropent® acheté en Italie par un ami) pour diminuer sa masse graisseuse. Appel à J ₇ (1 cp à J ₁ ; 2 cp à J ₂ puis 3 cp /j).
CRPV Marseille via BNPV* 2002	F 45	Spiropent®	Myalgie Hypertrophie musculaire Emaciation	Patiente sportive de haut niveau (course à pied). Consulte pour myalgie, tendinite hypertrophie musculaire, émaciation. Lasilix® (non prescrit, 1/j), Spiropent® (Italie) et Zolof® (prescrit, 3/j) sont pris depuis 5 ans. Prend aussi de la Ritaline®. Biologie : natrémie 135 mmol/L, kaliémie 3,6 mmol/L, LDH 4 N ; biopsie et EMG normaux.
Lyon 2003	F 25	Ventipulmin®	-	Première grossesse, au cours des 4,5 premières SA a pris Actron® + Ventipulmin® (1,5 c. à soupe/j) utilisés comme produit dopant (préparation à un concours de musculation).
Lille CPVL** 2003	M 26	Ventipulmin®	Tachycardie sinusale Palpitations	Personne qui a pris pour dopage 2 c. à café de Ventipulmin® sirop (environ 220 µg). Dans les heures suivantes : tachycardie (110 c/min), palpitations, PAS/PAD 150/70 mmHg. Guérison en moins de 24 h. L'appel au CPVL provenait du CAPTV de Lille
Paris 2003	M 55	Ventipulmin®	Myalgies	Culturiste qui prend depuis 1 mois 10 g de Ventipulmin® granulés que lui fournit son professeur de musculation « sans le lui dire ». Vient de s'apercevoir qu'il s'agissait d'un médicament pour chevaux.
CEIP-A Lyon 2004	M 21	Ventipulmin®	-	Utilise 1 c. à café/j dans le cadre sportif. Un de ses amis se le procure en pharmacie, alléguant une utilisation pour son cheval.
Lille 2004	M 32	Ventipulmin®	État de malaise	S'en sert en bodybuilding. Guérison.
CEIP-A Lyon 2904	M 32	Ventipulmin®	Angor d'effort Infarctus	Dyslipidémie (LDL-cholesterol 1,6 g/L ; chol. total 2,2 g/L) + tabac. Pratique de musculation et boxe. Prend depuis 2 mois Winstrol® (stanozolol), Sustanon® + Androtardyl® (testostérone) et Ventipulmin®, fournis par sa salle de sport. Hospitalisé pour douleur thoracique typique (angor d'effort dès le début de la prise) : sus-décalage ST en inféro-apical ; fibrinolyse puis angioplastie de sauvetage (IVA : sténose isolée [80%] + spasme distal) ; sortie à J ₇ .
Paris 20/05	M 31	Ventipulmin®	Myalgies Rhabdomyolyse	Culturiste prenant du Ventipulmin® granulés pour perdre du poids, en 2 prises (5 g à 16 h et 5 g à 18 h). Vers minuit, douleurs musculaires à type de crampes au niveau des deux cuisses avec difficultés à la marche. CPK 10 340 UI/L, ALAT/ASAT 205/79 UI/L, créatininémie 123 µmol/L. A J ₄ , CPK 3 705 UI/L.
Marseille 2005	M 23 M 28	Ventipulmin®	Tachycardie (2) Tremblements (2) Hypersudation (2) Palpitations (2) Vomissements (1)	2 patients pratiquent la musculation (prise de créatine régulièrement). A l'auraient pris « par erreur » 3 c. à soupe chacun de Ventipulmin®.
Marseille 2006	F 35	Clenbutérol	Agitation / excitation Tremblements Céphalées	Patiente qui pratique la musculation, aurait pris « par erreur » 4 cp de clenbutérol 20 µg appartenant à son mari. Kaliémie à 3,6 mmol/L.
Toulouse 2808	M 36	Clenbutérol	Signes psychiques	En détention, s'est injecté en sous-cutané, pendant une semaine, des anabolisants et du clenbutérol acheté sur Internet sur le conseil d'un ami. Signes psychiques « idées noires ».
Marseille 2008	M 24	Clenbutérol	Prise de poids Oedème	Pratique le culturisme, fait régulièrement des cures de clenbutérol et d'anabolisants (Winstrol® = stanozolol). Prise de poids de 8 kg en 8 j, œdème des membres inférieurs prenant le godet. Evolution : résultats biologiques subnormaux ; échographie cardiaque non réalisée (refus du patient).
Marseille 2008	M 30	Ventipulmin® / clenbutérol	Déshydratation ⤴ PA	S'injecterait depuis 3 semaines pour se « doper » du clenbutérol et du Ventipulmin® (quantités indéterminées). Retrouvé au volant de sa voiture, n'ayant pas dormi depuis 3 j, ayant peu mangé et bu ; PAS/PAD 152/91 mmHg, déshydratation ++.
Toulouse 2008	M 35	Clenbutérol	Tremblements	Utilise usuellement 1 cp /j de clenbutérol pour fortifier sa musculature. Ce jour a pris 10 cp d'un produit à base de clenbutérol qu'il achète sur Internet. Se plaint de tremblements. Guérison.
Marseille 2008	M 36	Clenbutérol	Précordialgies Palpitations Angoisse Tachycardie	Pratique le culturisme, ingestion de 4 cp de clenbutérol 20 µg donnés par un ami qui les achète sur Internet (2 fois 2 cp à 7 h d'intervalle). Présente des algies précordiales 2 h après l'exposition, palpitations et angoisse 10 h après l'exposition. Examen clinique le lendemain : tachycardie, kaliémie 4,2 mmol/L.
CEIP -A Toulouse 2008	M 30	Ventipulmin®	-	Prend 2 pipettes/semaine à des fins amaigrissantes et anabolisantes (musculation).

* Base nationale de pharmacovigilance ;

** Centre de pharmacovigilance vétérinaire de Lyon.

3.3.2. Tentative de suicide

Une tentative de suicide était en cause dans 14 cas (tableau 8).

Tableau 8. Résumé des cas d'exposition par tentatives de suicide.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Lille 2001	F 24	clenbutérol	Hypotension artérielle Tachycardie sinusale	Intoxication avec un médicament d'origine espagnole à base de clenbutérol. Guérison.
Paris 2001	F 24	Spiropent®	Tachycardie Hypotension	Appel Samu pour une tentative de suicide avec quantité inconnue de Spiropent®.
Marseille Paris 2002	M 27	Spiropent®	Tachycardie sinusale Vomissements Hypokaliémie	Soi-disant « Erreur alimentaire » : prise par un culturiste de 60 à 90 cp de 20 µg de clenbutérol (Spiropent® acheté en Italie) ; tachycardie sinusale entre 120 et 200 c/min ; kaliémie 2,5 mmol/L. Soins intensifs cardiologiques pendant 48 h. Appel le même jour au CAPTV de Paris, pour un patient hospitalisé à Antibes ayant ingéré 70 cp de Spiropent® (tachycardie 125 c/min ; PAS/PAD 140/60 mmHg). Sortie J1 sur décharge, asymptomatique.
Marseille 2002	F 32	Ventipulmin®	Tachycardie Hypokaliémie	Tentative de suicide avec 250 g de Ventipulmin® (utilisé pour des chevaux) + éthanol + benzodiazépines. Tachycardie 120 c/min ; kaliémie 2,9 mmol/L. Charbon activée et réhydratation. A H ₂₄ , était encore tachycarde avec kaliémie abaissée.
Angers 2002	M 40	Ventipulmin®	Tachycardie Anxiété	Tentative de suicide avec 15 cp de Ventipulmin® (utilisé dans le cadre de bodybuilding) + Atepadene® + Métandiénone®. Signes dans les heures suivantes, normalisation en 15 h.
Marseille 2003	F 39	Spiropent®	Tachycardie Tremblements Hypersudation	Antécédent HTA ; tentative de suicide avec 12 cp de clenbutérol 20 µg (Spiropent® acheté en Italie par un ami), tachycardie sinusale 140 c/min. Guérison.
Lyon 2004	M 21	Broncotérol®	Tachycardie	Médicament acheté sur Internet pour la musculation ; tentative de suicide avec Stilnox® (1 cp), Advil® (8 cp) et Broncotérol®. Tachycardie 130 c/min, PAS 97 mmHg.
Nancy 2007	M 27	Ventolase®	Tachycardie sinusale Hypokaliémie Hyperglycémie	Tentative de suicide avec un anabolisant (Dianabol®, méthandrostérolone) et Ventolase® (vente sur Internet). Tachycardie sinusale 136 c/min. H ₄ : glycémie 2,22 g/L, créatininémie 17 mg/L, hémoglobine 172 g/L, hémocrite 40,2%, kaliémie 2,7 mmol/L.
Lille 2007	M 16	Ventipulmin®	Tachycardie sinusale	Perdu de vue ; évolution inconnue.
Angers 2007	M 27	Ventipulmin®	Syndrome sympathomimétique Tachycardie Hyperglycémie Hypokaliémie Tr. repolarisation	Ancien bodybuilder, travaille dans boîte de nuit, a ingéré une boîte soit 500 g de Ventipulmin® granulés soit 7 mg de clenbutérol et 200 mg de Cortancyl® 20 mg qu'il utilisait autrefois comme anabolisant. Il utilise régulièrement des produits anabolisants achetés sur Internet. Cette fois ci c'est un geste suicidaire. Tachycardie à 140 c/min, bien supportée, avec ondes T négatives postéro latérales en D2, D3, V6, V4 à V6. Glycémie 2,5 g/L (non diabétique), kaliémie 2,9 mmol/L, phosphorémie 0,5 mmol/L. Guérison.
Marseille 2007	M 30	clenbutérol®	Anxiété	Pas d'antécédent. Tentative de suicide avec 5 cp de clenbutérol et 5 doses d'hormone de croissance
Nancy Lyon 2007	F 32	Ventolase®	Tachycardie	Prise de 30 cp à 20 µg, soit 0,6 mg (DSI certaine). Origine du "médicament" non précisée. Tachycardie sinusale bien tolérée à 130 c/min à H ₁ /H ₂ . PAS 100-120 mmHg et PAD 60-80 mmHg. Pas de sueurs. Pupilles intermédiaires réactives. Glasgow 15. Demande de dosage.
Marseille 2008	M 22	Clenbutérol	Tachycardie Vomissements Hypersudation	Tentative de suicide avec 600 µg de clenbutérol (15 cp de 20 et 40 µg) et 24 g de paracétamol ; tachycardie à 130 c/min. Guérison.
Nancy ENVL 2008	M 31	Clenbutérol Sopharma Bulgaria	-	Appel d'un médecin pour une personne qui a pris volontairement 8 cp de clenbutérol 20 µg, 1 plaquette de bromazépam et du tétrazépam. Appel du CNITV (médicament vétérinaire ?). La forme pharmaceutique et le nom de la spécialité évoquent un achat sur Internet. A l'arrivée, Glasgow à 15, hémodynamique normale. ECG : rythme sinusal régulier avec 1 ESV. Surveillance et sorti le lendemain. Guérison.

Il s'agissait de cinq femmes (24 à 39 ans, médiane 32 ans) et neuf hommes (16 à 40 ans, médiane 27 ans). L'agent était le Ventipulmin®, du clenbutérol respectivement dans quatre cas, le Spiropent® dans trois cas, le Ventolase® dans deux cas et le Broncotérol® dans un cas ; le clenbutérol était parfois associé à d'autres produits utilisés dans le cadre du dopage (anabolisant, corticoïde) ou d'autres produits couramment utilisés dans le cadre des IMV (benzodiazépine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, alcool). Des symptômes étaient présents dans tous les cas sauf un, tous typiques d'une intoxication par β₂-mimétiques. Trois cas graves ont été relevés, tous liés à l'importance de la tachycardie (≥ 140 c/min). Hors critères de gravité, un trouble de la repolarisation réversible chez un homme de 27 ans a été noté après l'absorption de 7 mg de clenbutérol.

3.3.3. Exposition volontaire mal précisée

Une exposition volontaire dont les circonstances sont mal précisées était en cause dans 6 cas (tableau 9).

Tableau 9. Résumé des cas avec une exposition volontaire mal précisée.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
CPVL 2001	? ?	Ventipulmin®	-	Appel d'un médecin du Nord pour une personne qui a pris volontairement "un peu" de Ventipulmin® (poudre ou sirop ?). Aucun trouble au moment de l'appel.
Paris 2002	M ?	Clenbutérol	Hyperglycémie Déséquilibre / diabète	Antécédents de DNID et asthme. Vient de « changer son traitement » et prend du clenbutérol. Depuis, son diabète est déséquilibré (hyperglycémie) alors que les doses d'insuline n'ont pas changé. Le demandeur (biologiste) se demande si le "nouveau traitement" peut être en cause.
Toulouse 2002	M 32	Ventipulmin®	Asthénie Hypokaliémie	Aurait ingéré la veille 3 c. à soupe de bronchodilatateur pour chevaux.
Nancy 2004	F 26	Ventipulmin®	-	Depuis longtemps prend 1 c. à soupe/j et depuis longtemps présente des problèmes psychiatriques.
Lille 2005	M 21	Ventipulmin®	Tachycardie sinusale Céphalées Tremblements Douleurs respiratoires Bouffées de chaleur Hypokaliémie	Sortie contre avis médical.
Angers 2006	F 14	Ventipulmin®	Palpitations Tachycardie Tremblements	Jeune fille, 1,61 m, 45,6 kg, sans antécédent, qui a ingéré une dose de Ventipulmin® lorsqu'elle traitait les chevaux. Elle voulait "goûter le produit". Elle a des tremblements des extrémités et des palpitations. ECG normal, FC entre 110 et 130 c/min. Régression des signes le lendemain. Pas d'explication claire sur le geste.

Il s'agissait de deux femmes (14 et 26 ans) et trois hommes (21 et 32 ans) ; le sexe n'était pas précisé dans un cas ni l'âge dans deux cas. L'agent était le Ventipulmin® dans cinq cas et du clenbutérol dans un cas. Des symptômes étaient présents dans quatre cas, tous compatibles avec les effets attendus d'une prise de clenbutérol. Cette circonstance codée du fait du manque de précision pourrait traduire dans certains cas un mésusage masqué.

3.3.4. Exposition accidentelle

3.3.4.1. Accident domestique

Un accident domestique par « défaut de perception du risque » était en cause dans quatre cas (tableau 10), 2 garçons (2 et 2,3 ans) et 2 filles (1,5 et 3 ans) (tableau 10).

Tableau 10. Résumé des cas d'exposition par accident domestique.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Lille 2005	M 2	clenbutérol	-	-
Nancy 2005	F 3	Ventolase®	-	Prise per os d'une unité de prise.
Lille 2008	M 2,3	clenbutérol	Vomissements Tachycardie sinusale	Acheté sur Internet par le père (pour musculation). L'enfant a ingéré 1 comprimé tombé sur le sol. Signes apparus dans les 2 h ; PA normale. Guérison.
Paris 2808	F 1,5	Ventipulmin®	-	Aurait pris une petite quantité (a mis la main dans le produit et l'a léché) de Ventipulmin. Hospitalisation. Examen clinique et comportement normaux. Guérison.

L'agent était le Ventipulmin® et la Ventolase® dans 1 cas, et du clenbutérol dans 2 cas. La quantité ingérée est usuellement faible, un comprimé dans deux cas et un peu de poudre sucée dans un cas. Un seul enfant a présenté des symptômes, une tachycardie sinusale et des vomissements, et l'évolution s'est faite vers la guérison.

3.3.4.2. Confusion alimentaire

Une confusion alimentaire était en cause dans 2 cas (tableau 11).

Tableau 11. Résumé des cas d'exposition par confusion alimentaire.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substances/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Lille 2004	M 0,1	Ventipulmin®	Tachycardie sinusale Hyperthermie Tremblements	Confusion de la grand-mère lors de la préparation du biberon chez un enfant de 1 mois. Guérison.
Marseille 2008 CRPV via BNPV	M 1	Ventipulmin®	Agitation / excitation Hyperthermie Tachycardie	5 dosettes de Ventipulmin® au lieu du lait en poudre pour bébé dans 240 mL d'eau pour constituer son biberon. Agitation, hyperthermie à 38,6°C pendant 24 h, tachycardie 190 c/min, ayant débuté 1 h après l'ingestion et persisté 24 h. Pas d'hypokaliémie. Hospitalisation 48 h. Guérison. Le Ventipulmin a été déconditionné dans une boîte de lait.

Deux enfants, âgés d'un mois et d'un an, ont absorbé des biberons préparés avec du clenbutérol à la place de la poudre de lait maternisé. Les deux enfants ont présenté des symptômes. L'enfant d'un mois a présenté une tachycardie sinusale, une hyperthermie et des tremblements. C'est la grand-mère qui s'est trompé dans ce premier cas. L'enfant d'un an a présenté une agitation, une hyperthermie à 38,6°C et une tachycardie sinusale à 190 c/min ayant débuté dans l'heure et persisté environ 24 heures ; la kaliémie est restée normale. La présence d'une tachycardie dépassant 160 c/min chez ce nourrisson entraine dans la définition d'un cas grave. Les deux enfants ont guéri. Cette observation soulève le problème de l'éventuelle ressemblance entre les conditionnements de clenbutérol et de lait maternisé.

3.3.4.3. Erreur thérapeutique

Une erreur thérapeutique était en cause dans 2 cas (tableau 12).

Tableau 12. Résumé des cas d'exposition par erreur thérapeutique.

Centre/ date	Sexe Age (ans)	Substance s/ spécialités	Signes cliniques et biologiques	Commentaires
Marseille 2003	M 25	clenbutérol	-	Aurait pris par erreur 1 comprimé de clenbutérol 20 µg appartenant à son frère à la place d'un Doliprane®.
Lyon 2005	M 24	Ventipulmin®	-	Jeune homme qui dit avoir pris par erreur à la place de ses granulés d'homéopathie, 5 granulés de bronchodilatateur vétérinaire pour cheval.

Deux hommes (24 et 25 ans) avaient pris du Ventipulmin® ou du clenbutérol, sans conséquence clinique, après une confusion avec des granulés d'homéopathie pour l'un, du Doliprane® pour l'autre. Les circonstances d'exposition alléguées pourraient masquer un mésusage, notamment compte tenu de l'âge et du sexe des exposés.

4. Données bibliographiques

4.1. Données bibliographiques animales

4.1.1. Indications

Chez le cheval, les indications du clenbutérol sont le traitement des maladies respiratoires aiguës ou chroniques à composante bronchospastique. Chez les bovins, les indications du clenbutérol sont :

- relaxation de la musculature de l'utérus et arrêt des contractions en vue de la mise bas ou en vue de manipulations de l'utérus ;
- élimination des contractions, prolongement de la gestation.

4.1.2. Présentation et posologie

* Ventipulmin® granulés (Boehringer Ingelheim)

Granulés de chlorhydrate de clenbutérol : 0,14 mg/10 g, en pot de 500 g. Ce produit est utilisé chez le cheval de sport et de course, à la dose de 0,7 µg/kg, 2 fois/j. Une mesure doseuse contient 10 g soit 140 µg de clenbutérol, pour 200 kg de poids.

* Ventipulmin® sirop (Boehringer Ingelheim)

Sirop à base de chlorhydrate de clenbutérol : 0,022 mg/mL, en flacon 355 mL avec pompe doseuse délivrant 4 mL par pression. Ce produit est utilisé chez le cheval de sport et de course, à la dose de 0,7 µg/kg, 2 fois/j.

* Ventipulmin® solution injectable (Boehringer Ingelheim)

Solution injectable de chlorhydrate de clenbutérol concentrée à 0,026 mg/mL, en flacon de 50 mL. Ce produit est utilisé chez le cheval de sport et de course, à la dose de 0,7 µg/kg, 2 fois/j, soit 13 mL pour un cheval de 500 kg, par voie intraveineuse.

* Planipart multidose® solution injectable (Boehringer Ingelheim)

Solution injectable de chlorhydrate de clenbutérol concentrée à 0,026 mg/mL. Ce produit est utilisé chez les bovins, à la dose de 0,7 µg par kilo de poids, soit 10 mL pour un bovin de 375 kg, en une seule injection, intramusculaire ou intraveineuse lente.

4.1.3. Dispositions réglementaires

Ces spécialités sont inscrites sur la Liste I. Compte tenu du risque de détournement d'usage comme facteur de croissance (non autorisé), les modalités de délivrance et d'utilisation chez les animaux destinés à la consommation humaine sont très strictes. Le code rural (article R234-6 à R234-8, et L234-2) prévoit explicitement que les β-agonistes ne puissent être utilisés chez les bovins que par voie injectable, et que l'injection doit être réalisée par le vétérinaire prescripteur et dûment consignée dans le registre d'élevage. Les éleveurs n'ont pas le droit de détenir la spécialité. Les seules dérogations concernent les équidés (non destinés à la consommation) et les animaux de compagnie. L'utilisation des β-agonistes à des fins d'amélioration de rendement est interdite par la Commission Européenne (Directive 96/22/CE du Conseil « concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances β-agonistes dans les spéculations animales »).

4.1.4. Données cinétiques

Le clenbutérol diffère des autres β-mimétiques par son absorption rapide, sa bonne biodisponibilité et sa durée d'action longue :

- la molécule est bien résorbée par le tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité de 80% ;
- chez la vache, le produit persiste dans les tissus et le lait pendant 6 jours. La teneur la plus élevée se situe dans le foie [1]. Il existe un passage transplacentaire chez le rat, la souris, le chien, la vache et le babouin [2] ;
- la biotransformation est lente : 70% du produit est métabolisé. Les métabolites du clenbutérol formés chez le rat et dans l'espèce bovine sont obtenus par N-sulfatation et N-oxydation du composé de départ. Dans le premier cas, le métabolite produit est dénué de toute activité pharmacologique de type β-agoniste. En revanche, la N-oxydation du clenbutérol conduit à l'apparition de métabolites susceptibles de générer des intermédiaires réactifs. Chez le veau, l'essentiel des résidus tissulaires se présente sous forme de clenbutérol inchangé ;
- le clenbutérol est éliminé préférentiellement par voie urinaire.

Des données concernant des taux résiduels dans des foies de veau, issues du laboratoire commercialisant le clenbutérol, sont précisées dans le tableau 13.

Tableau 13. Taux résiduels dans des foies de veau, après traitement.

Clenbutérol voie / dose / durée	Délai entre la dernière prise et l'abattage	Nombre de veau	Concentration hépatique (ng/g)			
						Moyenne
per os 5 µg/Kg x 2/j 21 jours	Après la dernière prise	3	35	57	46	46
	3,5 jours	2	2,08		1,17	1,63
	14 jours	2	0,53		0,63	0,58
per os 0,8 µg/Kg x 2/j 10 jours	Après la dernière prise	2	5,68		7,13	6,41
	3,5 jours	2	0,52		0,37	0,445

4.1.5. Pharmacodynamie

L'effet bronchodilatateur du clenbutérol repose sur son action stimulante des récepteurs β₂-adrénergiques des voies aériennes. Le succès thérapeutique dépend de la présence d'un bronchospasme et de récepteurs fonctionnels. Compte tenu de ses effets stimulants sur la production de mucus et son élimination par l'appareil mucociliaire, le clenbutérol est aussi indiqué pour traiter les obstructions bronchiques causées par du mucus.

Il a une action relaxante de la musculature de l'utérus, sans perturber l'activité propre du col utérin. Il

entraîne un arrêt des contractions en vue de la mise bas ou en vue de manipulations de l'utérus. Des détournements d'utilisation visant à augmenter la masse maigre des animaux sont possibles. En effet, administrés à des doses supérieures à celles indiquées pour un usage thérapeutique, le clenbutérol provoque un ralentissement de la synthèse du tissu adipeux (de 10 à 30%) et pour une moindre part, une diminution de la dégradation des protéines (de 10 à 26%), ce qui améliore le rapport viande/graisse. Les doses requises, pour atteindre ces objectifs, sont de l'ordre de 5 à 10 fois les doses thérapeutiques avec des durées plus prolongées. Cependant, il est démontré que leur emploi en tant que facteur de croissance chez les animaux de rente (animaux destinés à la commercialisation et dont la chair et les produits sont consommés) entraîne certains risques pour la santé humaine [3-5].

4.1.6. Données toxicologiques

La DL50, per os, est de 176 mg/kg chez la souris, et de 800 mg/kg chez le chien. Par voie parentérale, elle est de 13 mg/kg chez le lapin et de 60 mg/kg chez le chien. Les principaux signes de toxicité, lors de l'exposition aiguë, sont une polypnée, une ataxie et des convulsions. L'administration répétée de fortes doses chez le rat a produit un infarctus du myocarde. Celui-ci pourrait résulter de l'hypo-oxygénation myocardique en relation avec la tachycardie et l'hypoperfusion [2]. Toujours chez le rat, des hypertrophies cardiaques sont mises en évidence lors de l'utilisation prolongée de fortes doses. Le mécanisme en est mal déterminé. L'hypothèse d'une hypertrophie compensatrice liée à l'augmentation de la demande hémodynamique due à l'accroissement de la masse musculaire est plausible [6].

4.2. Données bibliographiques humaines

4.2.1. Données cinétiques

Chez l'homme, le clenbutérol est bien résorbé. Après administration orale, la biodisponibilité est de 70-80%. Le pic plasmatique est atteint en moins de 3 heures. Il a une demi-vie plasmatique d'élimination de l'ordre de 25-39 heures. L'élimination est essentiellement urinaire. Une dose orale de 20 µg chez l'adulte induit un pic plasmatique de 0,087 µg/L [7].

4.2.2. Données pharmacodynamiques

Quand ils sont administrés à des doses supérieures à celles indiquées pour un usage thérapeutique, les bêta-2-adrénergiques provoquent un important « effet de redistribution », consistant en un ralentissement de la synthèse du tissu adipeux et en une moindre dégradation des protéines, ce qui améliore le rapport viande/graisse.

L'effet anticatabolique du clenbutérol semble prononcé. Il induit une croissance musculaire qui s'accompagnerait d'une augmentation de la force musculaire. Il jouit d'une grande popularité dans le monde sportif expliquant les détournements d'utilisation par certains sportifs (culturistes, cyclistes) et l'engouement plus récent comme amaigrissant. Si l'effet anabolisant est parfois contesté, les effets bronchodilatateurs et psychostimulants peuvent à eux seuls expliquer la persistance de son emploi.

4.2.3. Données toxicologiques

Après une période de latence variant de 10 minutes à six heures apparaissent des signes d'hyperadrénergisme qui vont durer de 90 minutes à six jours (usuellement moins de trois jours) liés à une action agoniste sur les récepteurs β_2 . A fortes doses, il agit aussi sur les récepteurs cardiaques β_1 (défaut de spécificité de l'effet β_2 à fortes doses).

La plupart des patients présentent des palpitations, des tremblements, des sueurs, des céphalées, une nervosité, des nausées, des vertiges, une agitation, une insomnie et parfois une confusion, une éruption érythémateuse ou des crampes musculaires. Certains patients développent une hypokaliémie modérée et transitoire. Il s'agit d'une hypokaliémie de transfert. Une hyperglycémie est observée. Ces signes biologiques aussi sont liés à l'effet sympathomimétique. L'ECG met en évidence une tachycardie sinusale entre 120-150 battements par minute. Les patients ayant des antécédents cardiaques sont susceptibles de présenter des effets cardiaques plus sévères. A plus fortes doses, sont décrits des convulsions, une hypotension artérielle voire un collapsus cardiocirculatoire, une insuffisance coronarienne, un trouble du rythme (fibrillation auriculaire, extrasystolie auriculaire ou ventriculaire), et sur le plan biologique une hypokaliémie sévère, une acidose métabolique et une hypophosphorémie [5,8,9].

4.2.4. Circonstances d'exposition humaine

4.2.4.1. Traitement de l'asthme

Le clenbutérol est utilisé, pour son action bronchodilatatrice, dans le traitement de l'asthme, dans différents pays d'Europe, d'Amérique du sud et d'Asie, mais pas en France. Les doses usuelles sont de 20 µg, per os, deux fois par jour. Des doses de 40 µg, deux fois par jour, sont parfois employées. Il est aussi utilisé en inhalation à dose de 20 µg trois fois par jour.

Les spécialités disponibles dans les pays européens sont :

- * Broncoterol 0,005 mg[®] sirop (Quimedical, Portugal)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,005 mg/5 mL, soit 0,004 mg de clenbutérol/5 mL
- * Broncoterol 0,02 mg[®] comprimés (Quimedical, Portugal)
Comprimés de chlorhydrate de clenbutérol : 0,02 mg, soit 0,018 mg de clenbutérol/cp
- * Spiropent[®] comprimés (Boehringer Ingelheim, Kohlpharma, Gerke Pharma, Allemagne)
Comprimés de chlorhydrate de clenbutérol : 0,02 mg, soit 0,018 mg de clenbutérol/cp
- * Spiropent[®] gouttes (Boehringer Ingelheim, Allemagne)
Gouttes de chlorhydrate de clenbutérol : 0,059 mg/mL, soit 0,052 mg de clenbutérol/mL
- * Spiropent[®] sirop (Boehringer Ingelheim, Allemagne)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,005 mg/5 mL, soit 0,004 mg de clenbutérol/5 mL
- * Spiropent 0,005 mg[®] sirop (Boehringer Ingelheim, République Tchèque, Grèce)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,005 mg/5 mL, soit 0,004 mg de clenbutérol/5 mL
- * Spiropent 0,01 mg[®] sirop (Boehringer Ingelheim, Italie ; Europharma, Espagne)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,01 mg/5 mL, soit 0,009 mg de clenbutérol/5 mL
- * Spiropent 0,02 mg[®] comprimés (Boehringer Ingelheim, Italie, République Tchèque, Autriche ; Europharma, Espagne)
Comprimés de chlorhydrate de clenbutérol : 0,02 mg, soit 0,018 mg de clenbutérol
- * Spiropent MITE[®] comprimés (Boehringer Ingelheim, Allemagne)
Comprimés de chlorhydrate de clenbutérol : 0,01 mg, soit 0,009 mg de clenbutérol
- * Ventolase 0,01 mg[®] sirop (Juste, Espagne)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,01 mg/5 mL, soit 0,009 mg de clenbutérol/5 mL
- * Ventolase 0,02 mg[®] sirop (Juste, Espagne)
Sirop de chlorhydrate de clenbutérol : 0,02 mg, soit 0,018 mg de clenbutérol.

4.2.4.2. Exposition alimentaire par des viandes contaminées

Depuis le début des années 1990, des cas groupés d'intoxication suite à l'ingestion d'abats ou de viandes contaminés par du clenbutérol ont été décrits en Espagne, en France, en Italie et au Portugal, liés à la présence de résidus de β-agonistes tels que le clenbutérol dans la viande d'animaux traités par des doses massives, avec comme symptômes : tachycardie, céphalées, tremblements et palpitations, nervosité et contractures musculaires pendant plusieurs jours. Les cas publiés dans la littérature sont résumés dans le tableau 14. Une guérison a été observée dans tous les cas.

Du clenbutérol a aussi été détecté dans des échantillons de viande aux USA [10].

Tableau 14. Intoxications humaines par viandes contaminées.

Auteurs	Date	Aliment	Cas (n)	Symptômes	Latence (heure)	Durée	Dosage sériques	Dosage urinaires	Dosages alimentaires*
Martinez Navarro 1990 Espagne [11]	mars-juil 1990	foie de veau	135	Tachycardie, céphalées, tremblement, nervosité, myalgie	0,5 à 6	8 à 96 h (moy. 40)		2 ng/g chez 2 patients	160 à 291 ng/g
Pulce 1991 France [3,4]	sept 1990	foie de veau	22	Tachycardie, céphalées, tremblement, anxiété,	1 à 3	1 à 3 j			375 et 500 ng/g
Non publiées 1994 France [12]	1994	foie de veau surgelé espagnol	centaines	Tachycardie, anxiété, céphalées	2 à 4	6 à 12 h			20 à 100 ng/g
Salleras 1995 Espagne [13]	1992	foie de veau, langue de veau	113	Tachycardie, tremblement, anxiété, céphalées, myalgies	0,25 à 6	1,5 h à 6 j	pas de traces	11 à 486 ng/g	?
Tomas 1995 Espagne [14]	jan 1992	foie de veau	15	1 hospitalisation (PAS/PAD=180/120 mmHg)	0,5 à 1,5	2 j			> 100 ng/g
Maistro 1995 Italie [15]	fév-mars 1995	filet et rumsteak	16	Tachycardie, tremblement, anxiété (sauf 1 patient sous aténolol)	3	10 h			500 ng/g
Bilbao-Garay 1997 Espagne [16]	nov 1995	foie de veau	15	Tachycardie, nausées, tremblement, malaise, hypokaliémie, 1 hospitalisation pour PAS 180 mmHg	0,5 à 2	72 h		5 à 90 ng/mL (moy. 50±42)	500 ng/g
Sporano 1998 [17]				Tachycardie et anxiété (91%), tremblement (88%), troubles digestifs (65%), vertiges (42%), myalgie et arthralgies (20%), céphalées (18%), asthénie. 1 cas de fibrillation atriale	0,25 à 3	48 h			800 à 7400 ng/g (moy. 4500)
Brambilla 1997 [18] Italie	août 1996	viande de bœuf	62						
Brambilla 2000 Italie [19]	mai 1997	foie de veau	15	Tachycardie, vertige, tremblement, anxiété, céphalées, tachypnée, myalgies	0,5 à 3	3 à 5 j		urines H ₀ : 2 à 76 ng/mL (moy. 18) urines H ₂₄ : 2 à 98 ng/mL (moy. 13)	1140 et 1480 ng/g
Ramos 2004 [20]	avr 1998	foyer 1 : viande agneau	10		7				300 ng/g d'agneau
	mai 2000	foyer 2 : foie de bovin	2		2		58 et 67 ng/mL		1400 ng/g de foie
Barbosa 2005 [21]	juil 2001	foyer 3 : foie de bovin	34	Tachycardie, tremblement, nausées, céphalées, malaise	4 à 15	1 à 5 j			1200 ng/g de foie
Portugal	avr 2002	foyer 4 : beefsteak	4		1,5				1200 ng/g de viande

* Les ppb, ppm et mg/kg ont été convertis en ng/g.

4.2.4.3. Intoxication par contamination de stupéfiants

L'adultération des substances d'abus n'est pas rare. Les contaminants et les adultérants sont disparates. Des cas d'adultération d'héroïne par le clenbutérol ont été observés aux Etats-Unis en 2005 [7]. Neuf patients ont présenté une symptomatologie atypique dans les suites d'une consommation d'héroïne (nausées, palpitations, agitation, état d'anxiété, tachycardie, hyperglycémie, hypokaliémie et acidose métabolique avec lactacidémie). Une recherche active a permis d'identifier, en six mois, 25 autres cas suspects, probables ou confirmés (13 patients avaient des concentrations sanguines de 2,4 à 26 ng/mL, urinaires de 9,4 à 12,5 ng/mL d'urine). Le clenbutérol a été identifié dans un échantillon d'héroïne [9].

Huit autres cas ont été rapportés dans l'Illinois. Ils présentaient des symptômes inhabituels pour une intoxication par opiacés : absence de signes de la triade dépression respiratoire, dépression du système nerveux central et myosis, mais présence d'une tachycardie, d'une anxiété et pour certains d'entre eux d'une hypokaliémie. Pour deux patients, l'agent en cause identifié était le clenbutérol [22]. En 2008, une série de 12 décès attribués à la prise de drogues illicites (opiacés) a été rapportée, pour lesquels la présence de clenbutérol a été mise en évidence par l'analyse toxicologique [23].

4.2.4.4. Tentatives de suicide

Une tentative de suicide est rapportée chez une femme de 21 ans ayant ingéré sept comprimés à 20 µg soit 140 µg de clenbutérol. Elle a présenté, 45 minutes plus tard, une tachycardie à 130 c/min, un flush, des trémulations et se plaignait de crampes abdominales ; la pression artérielle était de 150/85 mmHg. Les signes cliniques se sont normalisés en six heures [24].

4.2.4.5. Dopage

Des cas de dopage ont été rapportés par les CEIP dès 1992 [25]. Des doses de 60 à 120 µg par jour sont communément utilisées dans ce cadre.

Un cas d'infarctus du myocarde, probablement lié à un spasme coronaire est rapporté chez un jeune patient de 26 ans, sans autre antécédent que le dopage, utilisant du clenbutérol depuis quatre semaines alors que, dans le même temps il avait arrêté la prise de stéroïdes anabolisants qu'il utilisait depuis trois ans, dans le cadre du bodybuilding [26]. Ce cas est à rapprocher de celui recensé par le CEIP-A de Lyon : infarctus du myocarde chez un homme de 32 ans sans antécédent connu autre qu'une dyslipidémie, qui avait consommé durant deux mois des stéroïdes anabolisants et du clenbutérol.

Un cas de tachycardie supraventriculaire suivie de fibrillation auriculaire a été rapporté chez un homme de 31 ans ayant ingéré une dose de clenbutérol 10 fois supérieure à celle « préconisée ». La symptomatologie est apparue dans les 30 minutes après l'ingestion et le patient a dû subir une cardioversion au bout de 48 heures afin de retrouver un rythme sinusal normal. Les dosages biologiques ont montré, entre autres, une hypokaliémie (2,1 mmol/L) et une hyperglycémie (11,6 mmol/L). Il s'agissait, a priori, d'une erreur de dosage. Il a été recommandé au patient de ne plus utiliser le clenbutérol dans sa pratique de « bodybuilding » [27].

4.2.4.6. Intoxication par ingestion de compléments alimentaires

Un grand nombre de compléments alimentaires sont disponibles sur Internet. Il existe un nombre non négligeable de sites proposant du clenbutérol à la vente, notamment pour ses propriétés amaigrissantes. Les intoxications sont alors d'autant plus à craindre que la concentration en clenbutérol y est plus élevée que dans les spécialités pharmaceutiques.

Un cas a ainsi été rapporté dans la littérature. Il concerne un homme ayant ingéré un produit anabolisant acheté sur Internet et ayant présenté des tremblements après l'ingestion d'un seul comprimé. L'analyse du produit par chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse a permis d'évaluer la teneur en clenbutérol à 30 µg/cp, teneur supérieure à celle du dosage unitaire de 20 µg par comprimés dans les spécialités pharmaceutiques [28].

4.2.4.7. Intoxication par ingestion accidentelle

L'intoxication d'un bodybuilder de 21 ans est rapportée. Prenant au long cours 20 µg¹ par jour de clenbutérol, il en a ingéré accidentellement 4,8 mg¹ en buvant un jus de fruit préparé par un tiers. Il a présenté une agitation, des céphalées, des vertiges, des tremblements, des sueurs et une faiblesse musculaire. La kaliémie était à 2,6 mmol/L et la glycémie à 18,3 mmol/L [29].

5. Discussion et recommandations

En France, le clenbutérol n'est pas utilisé en thérapeutique humaine mais il l'est dans d'autres pays européens notamment frontaliers (Allemagne, Italie, Espagne) ; en revanche, il est employé en thérapeutique vétérinaire (Ventipulmin[®], Planipart[®]). La remontée d'un cas de détournement d'usage d'une spécialité à base de clenbutérol a incité la DGS à solliciter le CCTV pour évaluer l'étendue de ce mésusage.

L'interrogation réalisée auprès des CAPTV, CEIP-A, CNITV et CRPV entre 2000 et 2008 a permis de recenser 56 cas d'exposition parmi lesquels 42 présentaient des symptômes dont l'imputabilité était non nulle. Les manifestations rapportées étaient en très grande majorité explicables par les propriétés pharmacologiques β₂-mimétiques du clenbutérol, les signes pouvant associer principalement : tachycardie, tremblements, anxiété, hypersudation, troubles digestifs mineurs, voire hypokaliémie et hyperglycémie.

Cette exposition est apparue peu fréquente en France (4 à 6 par an entre 2000 et 2006). Pourtant plusieurs points peuvent être à relever :

- l'augmentation du nombre de cas en 2008, multiplié par un facteur au moins de deux ;
- le grand nombre de cas recensés dans le sud de la France (près de 30% des cas sont recensés

¹ 20 mg et 4,8 g dans la publication initiale.

par les centres de Marseille, ce qui peut être expliqué par l'étendue du territoire d'action du CAPTV de Marseille, entre l'Italie et l'Espagne, et par les spécialités utilisées en thérapeutique humaine disponibles dans ces pays (Ventolase® en Espagne et Spiropent® en Italie et en Espagne) ;

- le grand nombre de mésusage : dans 48,2% des cas d'exposition, une préoccupation d'amaigrissement, de dopage ou de musculation a été identifiée ;
- une population impliquée par ce mésusage jeune (médiane de 30 ans) et dont la distribution par sexe apparaît liée au type de mésusage (6 femmes parmi les 8 cas d'« amaigrissement », 16 hommes parmi les 19 cas de « dopage / culturisme / musculation » ;
- la proportion élevée des expositions symptomatiques (74%) en comparaison des expositions symptomatiques tous agents toxiques confondus recensées dans le système d'information des CAPTV (27,5%, d'après [30]) ;
- la gravité non nulle de ces expositions : six cas ont été considérés comme graves (importance de la tachycardie et du taux de CPK, mais aussi infarctus du myocarde). L'augmentation du travail cardiaque peut avoir des conséquences ischémiques myocardiques même chez le sujet jeune : un patient de 32 ans a présenté un infarctus du myocarde (sténose proximale de l'interventriculaire antérieure avec spasme distale) dans un contexte de prise associée d'anabolisants stéroïdiens ; un infarctus du myocarde survenu dans des conditions analogues de co-expositions chez un sujet âgé de 31 ans a été rapporté dans la littérature (§ 4.2.4.5). Un patient de 36 ans de cette série a décrit, sans plus de précisions des précordialgies après la prise de clenbutérol. Deux autres ont présenté des troubles de la repolarisation.

Le niveau de l'hypokaliémie, compris dans les cas de cette série entre 2,5 et 3,5 mmol/L, n'entrait pas dans les critères de gravité (kaliémie < 2,5 mmol/L), mais cette hypokaliémie expose comme la littérature le rapporte à un risque d'apparition de troubles du rythme cardiaque (§ 4.2.4.5). Chez un autre patient de cette série, diabétique insulinodépendant auparavant contrôlé, une hyperglycémie a révélé le déséquilibre de son diabète, relié à la prise de clenbutérol.

La fréquence de l'hyperglycémie, comme celle de l'hypokaliémie, ont été très vraisemblablement sous-estimées dans cette enquête.

L'analyse des autres circonstances apporte des arguments supplémentaires quant à l'importance du phénomène de mésusage. Ces circonstances au minimum pouvaient témoigner de la présence de spécialités à base de clenbutérol à proximité des lieux de vie, et parfois permettaient de fortement suspecter un mésusage masqué :

- accident domestique : disponibilité de clenbutérol à proximité d'enfant (vraisemblablement au domicile, alors que l'indication est strictement vétérinaire en France) ;
- confusion alimentaire : confusion dans la préparation du lait qui traduit la présence de Ventipulmin® vraisemblablement dans la cuisine ; une éventuelle confusion liée à des conditionnements d'apparence proche peut être envisagée ;
- erreur thérapeutique : confusion avec du Doliprane® ou des granules homéopathiques traduisant la présence de clenbutérol à proximité des lieux habituels de stockage de médicaments ;
- intoxication volontaire de circonstance mal précisée : tous les exposés étaient âgés entre 14 et 32 ans ;
- tentative de suicide : sur représentation des hommes (9/14 cas) en comparaison avec la proportion d'hommes impliqués lors d'une tentative de suicide tout agent confondu habituellement enregistrée dans le système d'information des CAPTV (32%) ; de plus l'âge moyen de 28 ans (établi à partir de 14 cas) apparaissait plus faible que la moyenne d'âge de 33,8 ans des suicidants tout agent confondu enregistrés dans le système d'information des CAPTV.

Les résultats de ce travail, confrontés aux données de la bibliographie, permettent de évoquer une modification au fil du temps des circonstances d'exposition au clenbutérol. Il s'agissait à partir du début des années 90 de contaminations alimentaires à travers l'utilisation plus ou moins importante (et illicite) de clenbutérol dans les pratiques d'élevage de bétail, les intoxications survenant lors de la consommation de viande ou d'abats, en particulier de foie. Des cas ont été publiés en France entre 1991 et 1994 (cf. tableau 14). Cette circonstance d'exposition prévalait jusqu'au début des années 2000, date des dernières publications dans la péninsule ibérique.

A l'occasion de la collecte des données nécessaires à cette enquête, les CEIP-A ont rappelé l'existence de cas de dopage avec le clenbutérol bien antérieurs à la période d'étude. Dans ce présent travail, des expositions traduisant un contexte de dopage / culturisme / musculation ont été régulièrement recensées, de une à deux entre 2001 à 2006 (aucune en 2000 et 2007). En revanche, six cas ont été notés en 2008 : cette circonstance apparaît être en hausse.

Enfin, les premiers cas mentionnant un contexte de perte de poids / amaigrissement sont apparus durant l'année 2006 (3 en 2006, 1 en 2007 et 8 en 2008). L'apparition de cette circonstance est donc récente en France.

La provenance des produits et leur lieu d'achat ont pu parfois être précisés : un achat sur Internet est mentionné dans 14 dossiers, un achat à l'étranger dans huit dossiers. Cette provenance d'au-delà des frontières de spécialités à base de clenbutérol laisse à penser que ce mésusage existe aussi dans d'autres pays européens.

Parfois, le produit a été acheté en France, en pharmacie (1 cas certain, 4 cas probables), hors des circuits de distribution vétérinaire (1 cas) ; il aurait été fourni par le professeur de musculation dans un cas. Le Ventipulmin[®] est en cause dans près de la moitié des 56 cas d'exposition. Compte tenu des modalités de connaissance de ces pratiques (conseil d'ami, échanges d'information entre praticiens, achat sur Internet vantant les mérites de ces spécialités mais minimisant leurs effets indésirables), il est peu vraisemblable que les effets indésirables soient bien connus des utilisateurs. Il est à noter que du fait de la cinétique de la molécule, les effets induits par l'utilisation du clenbutérol peuvent être plus prolongés (demi-vie > 24 h) que ceux induits par les autres β_2 -mimétiques (c'est probablement aussi ce qui motive l'utilisation de cette molécule). Ces effets sont les mêmes que ceux pouvant survenir lors de l'utilisation thérapeutique de certains bronchodilatateurs appartenant à la même famille pharmacologique (Ventoline[®], Bricanyl[®]...) ; pourtant, ces spécialités notamment en raison de leur profil de risque font l'objet d'une inscription sur la Liste 1 (délivrance après prescription médicale, patient régulièrement suivi).

Recommandations

Du fait de la très vraisemblable méconnaissance des risques liés à l'utilisation de ce type de molécule, et devant la recrudescence apparente des mésusages, il conviendrait d'informer le grand public des risques encourus lors de toute utilisation sans surveillance de molécules actives, en particulier de clenbutérol.

D'autres pistes de prévention peuvent être proposées, à partir de l'analyse du conditionnement d'un médicament vétérinaire suffisamment proche de celui de lait maternisé pour avoir engendré une confusion, et à partir de l'analyse des modalités de délivrance du Ventipulmin[®]. De plus, s'agissant d'une spécialité vétérinaire dont la vente est en France réglementairement encadrée, l'accès aux chiffres de vente de cette spécialité et le suivi du nombre de ventes apparaîtraient souhaitables.

Enfin, compte tenu d'une problématique transfrontalière identifiée dans ce rapport, il paraîtrait judicieux de partager ces informations chacun avec les correspondants européens propres à son domaine d'intervention.

Bibliographie

1. Woodward KN. Clenbuterol monograph. Joint Expert Committee on Food Additives (JECFA) in Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series n°38, 1996, 874. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v38je02.htm>
2. Benchetrit D. Usage détournés du clenbutérol à partir d'un cas. Thèses de Doctorat en Médecine, Marseille 2002.
3. Pulce C, Lamaison D, Keck G, Bostvironnois C, Nicolas J, Descotes J, Mora M, Colmant A. Intoxication alimentaire collective due à la présence de résidus de Clenbutérol dans du foie de veau. *BEH* 1991;5:17-8.
4. Pulce C, Lamaison D, Keck G, Bostvironnois C, Nicolas J, Descotes J. Collective human food poisonings by clenbuterol residues in veal liver. *Vet Hum Toxicol* 1991;33(5):480-1.
5. Chan TYK. Food poisoning following the consumption of clenbuterol-treated livestock. *Hong Kong Practitioner* 1998;20:366-9.
6. Chan TYK. Food-born clenbuterol may have potential for cardiovascular effects with chronic exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 345-8.
7. Hoffman RJ, Hoffman RS, Freyberg CL, Poppenga RH, Nelson LS. Clenbuterol ingestion causing prolonged tachycardia, hypokalemia, and hypophosphatemia with confirmation by quantitative levels. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39(4):339-44.
8. Gueye P, Leborgne C, Castot A. Adrénergiques. In : Bismuth C, Baud F, Conso F, Daly S, Fréjaville JP, Garnier R, Jaeger A. Toxicologie Clinique, 5e ed., Flammarion, Paris 2000;205-7.
9. Hoffman RS, Kirrane BM, Marcus SM. A descriptive study of an outbreak of clenbuterol-containing heroin. *Ann Emerg Med* 2008;52(5):548-53.
10. Mitchell GA, Dunnavan G. Illegal use of beta-adrenergic agonists in the United States. *J Anim Sci* 1998;76:(1),208-11.
11. Martinez Navarro JF. Food poisoning related to consumption of illicit β 2-agonist in liver. *Lancet* 1990;336:1311.
12. Communication personnelle. Réunion de la STC du 11/10/94 à Paris.
13. Salleras L, Domínguez A, Mata E, Taberner JL, Moro I, Salvà P. Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia, Spain. *Public Health Rep* 1995;110:338-42.
14. Tomás S, Peláez X, Duaso E, Germán A. The characteristics of food poisoning due to clenbuterol. *Med Clin (Barc)* 1995;104(14):557-8.
15. Maistro S, Chiesa E, Angeletti R, Brambilla G. Beta blockers to prevent clenbuterol poisoning. *Lancet* 1995; 346(8968):180.
16. Bilbao GJ, Hoyo JJF, Lopez JM. Clenbuterol poisoning. Clinical and analytical data on an outbreak in Mostoles, Madrid. *Rev Clin Esp* 1997;197:92-5.
17. Sporano V, Grasso L, Esposito M, Oliviero G, Brambilla G, Loizzo A. Clenbuterol residues in non-liver containing meat as a cause of collective food poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1998;40(3):141-3.
18. Brambilla G, Loizzo A, Fontana L, Strozzi M, Guarino A, Soprano V. Food poisoning following consumption of clenbuterol-treated veal in Italy. *JAMA* 1997;277(8):635.
19. Brambilla G, Cenci T, Franconi F, Galarini R, Macri A, Rondoni F, Strozzi M, Loizzo A. Clinical and pharmacological profile in a clenbuterol epidemic poisoning of contaminated beef meat in Italy. *Toxicol Lett* 2000;114:47-53.
20. Ramos F, Silveira I, Silva JM, Barbosa J, Cruz C, Martins J, Neves C, Alves C. Proposed guidelines for clenbuterol food poisoning. *Am J Med* 2004;117:362.
21. Barbosa J, Cruz C, Martins J. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food Addit Contam* 2005;22:563-6.

22. Dimaano JQ, Burda AM, Korah JE, Wah M. Street drugs possibly tainted with clenbuterol. *J Emerg Nursing* 2008;34:582-3.
23. Wingert WE, Mundy LA, Nelson L, Wong SC, Curtis J. Detection of clenbuterol in heroin users in twelve postmortem cases at the Philadelphia medical examiner's office. *J Anal Toxicol* 2008;32(7):522-8.
24. Cortes-Belen E, Suvak M, Benitez J. Clenbuterol overdose in a young female. *Clin Toxicol* 1998;36:510-11.
25. Spadari M, Coja C, Rodor F, Monnier B, Affaton MF, Arditti J, Hayek-Lanthois M, David JM, Valli M. Produits dopants en pratique sportive. Cas notifiés au centre antipoison de Marseille de 1992 à 2000. *Presse Med* 2001;30(35):1733-9.
26. Goldstein DR, Dobbs T, Krull B, Plumb VJ. Clenbuterol and anabolic steroids: a previously unreported cause of myocardial infarction with normal coronary arteriograms. *South Med J* 1998; 91(8):780-4.
27. Daubert GP, Mabasa VH, Leung VW, Aaron C. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. *J Med Toxicol* 2007;3(2):56-60.
28. Parr MK, Koehler K, Geyer H, Guddat S, Schänzer W. Clenbuterol marketed as dietary supplement. *Biomed Chromatogr* 2008;22(3):298-300.
29. Chodorowski Z, Sein Anand J. Acute poisoning with clenbuterol-a case report. *Przegl Lek* 1997;54(10):763-4.
30. Saviuc P. Exposition aux antalgiques de palier 2 : mise à jour du recueil de cas à partir des centres antipoison et de toxicovigilance, données 2006-2008. Rapport fait à la demande de l'Afssaps. Comité de coordination de la toxicovigilance: 2009, 22p.

Annexes

Annexe 1. Sollicitation de la DGS

De: Genevieve.AUZEL@sante.gouv.fr

Envoyé: mercredi 2 juillet 2008 18:23

À: COCHET Amandine

Cc: georges.salines@invs.sante.fr; MAGNE Philippe; VEYRAT Stéphane; Jean-Marc.SAPORI@sante.gouv.fr; nathalie.richard@afssaps.sante.fr; Catherine.MESSINA-GOURLOT@afssaps.sante.fr; DGS-Alerte; Joelle.CARMES@sante.gouv.fr

Objet: Détournement de médicament vétérinaire VENTIPULMIN (clenbutérol)

Importance: Haute

Bonjour,

L'AFSSAPS nous informe du signalement d'un CEIP relatif à l'usage détourné à des fins amaigrissantes du **VENTIPULMIN (clenbutérol)**

médicament vétérinaire pour chevaux.

Une large campagne promotionnelle est diffusée sur internet et une émission de TV aurait relaté les propriétés anabolisantes de ce produit (clenbutérol).

Les circuits de distribution et de vente sont donc variés et difficilement contrôlable.

Cette époque de l'année étant particulièrement propice à des intoxications et accidents après consommation de ce type de produits présentant des propriétés amincissantes dont la composition est qualitativement et quantitativement imprécise et la provenance variée, je vous remercie de bien vouloir m'informer si des informations complémentaires pourraient être disponibles auprès des centres antipoison et de toxicovigilance concernant l'usage détourné de ce produit.

Cordialement.

Geneviève AUZEL

Département des urgences sanitaires / Unité alertes et réponses

Tél : 01 40 56 43 19/ **01 40 56 57 84**

Annexe 2. Système d'information des CAPTV : date de disponibilités des données

Sicap

Centre antipoison et de toxicovigilance	Période d'alimentation de la BNCI
Angers	Novembre 1999 – aujourd'hui
Bordeaux	Septembre 2007 – aujourd'hui
Lyon	Novembre 1999 – aujourd'hui
Marseille	Janvier 2002 – aujourd'hui
Nancy	Novembre 1999 – aujourd'hui
Paris	Août 1999 – aujourd'hui
Rennes	Janvier 1999 – aujourd'hui
Strasbourg	Février 2007 – aujourd'hui
Toulouse	Janvier 2000 – aujourd'hui

Ciguë

Le système d'information du CAPTV de Lille fonctionne depuis 1988.