

INSTITUT NATIONAL
DE SANTÉ PUBLIQUE
DU QUÉBEC

TOXICOVIGILANCE

Augmentation des appels pour intoxication
au clenbutérol répertoriés par le Centre
antipoison du Québec entre 2008 et 2013

AUTEURS

Anne-Éricka Vermette-Marcotte, M.D.

Stagiaire en toxicologie clinique, Institut national de santé publique du Québec
Résidente en médecine d'urgence spécialisée, Université McGill

Pierre-André Dubé, B. Pharm., M. Sc., C. Clin. Tox.

Pharmacien, Institut national de santé publique du Québec

EN COLLABORATION AVEC

René Blais, M.D., F.R.C.P.C., ABMT

Directeur médical, Centre antipoison du Québec

Anne Letarte, B. Sc. (inf)

Conseillère en soins infirmiers, Centre antipoison du Québec

Sophie Gosselin, M.D., F.R.C.P.C.

Urgentologue et toxicologue médicale, Centre universitaire de santé McGill
Consultante médicale, Centre antipoison du Québec

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier madame Lyse Lefebvre, pharmacienne au Centre antipoison du Québec pour l'extraction des données statistiques, ainsi que madame Christiane Ayotte, Contrôle du dopage du Centre INRS – Institut Armand-Frappier pour les analyses toxicologiques.

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

DÉPÔT LÉGAL – 4^e TRIMESTRE 2013
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES NATIONALES DU QUÉBEC
BIBLIOTHÈQUE ET ARCHIVES CANADA
ISBN : 978-2-550-69073-3 (PDF)

©Gouvernement du Québec (2013)

Introduction

Le clenbutérol est un agoniste bêta-adrénergique de longue durée d'action qui a des propriétés bronchodilatatrices, mais qui est aussi utilisé pour ses effets anabolisants et lipolytiques. Ces derniers sont uniques au clenbutérol et n'ont pas été observés avec les autres agents de la même classe thérapeutique⁽¹⁾. Ce produit est utilisé plus particulièrement par les culturistes et il est promu comme substance amaigrissante⁽¹⁾.

Au Canada, aucun produit contenant du clenbutérol n'est actuellement homologué par Santé Canada pour utilisation chez l'humain. Cependant, depuis les années 1980, quelques produits sont disponibles sous ordonnance en médecine vétérinaire pour administration chez les chevaux : Ventipulmin^{md} solution injectable 0,03 mg/ml; Ventipulmin^{md} sirop oral 0,025 mg/ml; Respipulmin^{md} sirop oral 0,025 mg/ml⁽²⁾. D'autres formulations peuvent être obtenues illégalement par l'achat en ligne sur Internet.

En décembre 2012, un appel était fait au Centre antipoison du Québec (CAPO) concernant une intoxication possible au clenbutérol. Cet incident a suscité une révision des dossiers du CAPO afin de quantifier la fréquence de cas semblables. Ainsi, 26 cas d'intoxication potentielle au clenbutérol ont été répertoriés dans les six dernières années, et la fréquence des cas semble être en augmentation.

Ce communiqué de toxicovigilance a pour but d'informer les médecins, les pharmaciens, les infirmières, les vétérinaires, ainsi que le programme Info-Santé, les directions de santé publique, les professionnels de Santé Canada, et les intervenants en activité physique des risques associés à l'utilisation non autorisée par Santé Canada de clenbutérol chez l'humain.

Statistiques d'appels au Centre antipoison du Québec

Selon la base de données du CAPO, 26 cas d'intoxication potentielle au clenbutérol ont été répertoriés entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 août 2013 (figure 1)⁽³⁾.

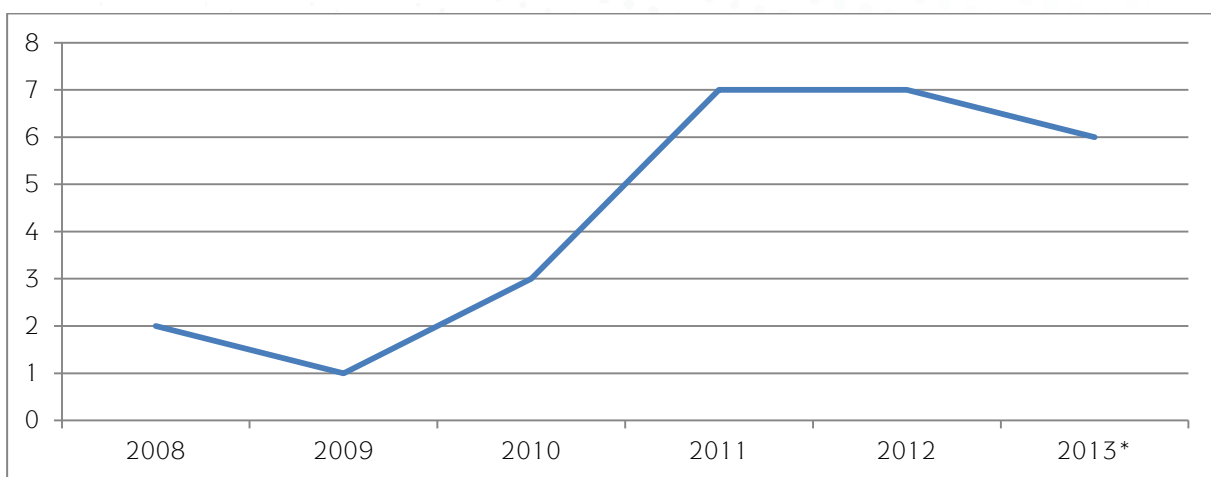


Figure 1 Nombre annuel d'appels au Centre antipoison du Québec pour intoxication probable au clenbutérol, 2008-2013

* 2013 : données limitées du 1^{er} janvier 2013 au 31 août 2013.

La plupart des appels étaient pour des patients âgés de 16 à 45 ans (n = 23/26; 88 %), de sexe féminin (n = 15/26; 58 %), et qui étaient symptomatiques (n = 25/26; 96 %). La voie d'exposition était soit orale (n = 25/26; 96 %) ou par inhalation (n = 1/26; 4 %). Plusieurs patients (n = 21/26; 81 %) ont dû consulter un service d'urgence pour une évaluation et une prise en charge médicale. La symptomatologie alors rapportée

comprend : nausées, vomissements, céphalées, diminution du péristaltisme, douleur abdominale, rectorragie, étourdissements, hypotension, hypertension, douleur thoracique, palpitations, tachycardie, tremblements, anxiété, bouffées de chaleur, hypokaliémie, acidose métabolique.

Un seul cas a été répertorié dans la catégorie 0 à 5 ans. Il s'agissait d'un enfant de 2 ans qui aurait pris deux comprimés de clenbutérol dans une poche du manteau de sa mère. Cette dernière les consommait lors de ses entraînements. L'enfant a dû être transporté d'urgence dans un centre hospitalier où il a reçu une dose de charbon de bois activé par tube nasogastrique et a été placé sous télémétrie. Il a présenté une tachycardie sinusale, des vomissements suivant la prise de charbon de bois activé, et une hypokaliémie. La période d'observation a été d'environ 24 heures.

Un seul cas a été répertorié dans la catégorie 6 à 15 ans. Il s'agissait d'une jeune femme de 15 ans qui aurait pris oralement une dose de clenbutérol qui lui aurait été vendue dans une salle d'entraînement. Elle s'est présentée quelques heures plus tard dans un centre hospitalier avec de la tachycardie, des palpitations et une sensation d'oppression thoracique.

Une patiente aurait avoué au médecin consultant avoir acheté le produit par l'entremise d'un contact dans un centre d'entraînement sportif (comme la plupart des autres patients). La bouteille de la patiente semblant suspecte, une recherche a été faite sur le site Internet de la compagnie « pharmaceutique » canadienne (figure 2). Après vérification, le DIN (numéro d'identification d'un médicament homologué par Santé Canada) indiqué sur la bouteille de clenbutérol injectable 150 mcg/ml était faux. Malgré qu'il s'agisse d'un produit pour injection, il semble que la patiente le prenait par voie orale. Une analyse urinaire a confirmé la présence de clenbutérol chez cette patiente.



Figure 2 Clenbutérol 150 mcg/ml solution injectable

Crédits : D^{re} Anne-Éricka Vermette-Marcotte.

Qu'est-ce que le clenbutérol?

Le clenbutérol fait partie de la classe pharmacologique des agonistes bêta-adrénergiques (même classe que le salbutamol [Ventolin^{md}] par exemple, dont l'utilisation est courante au Canada chez les patients asthmatiques). Les agonistes bêta-adrénergiques activent les récepteurs bêta-adrénergiques qui sont situés dans plusieurs organes. Chez l'humain, les récepteurs de sous-type bêta-1 se trouvent exclusivement dans le myocarde, alors que les récepteurs de sous-type bêta-2 se trouvent dans les muscles lisses des poumons, du tractus gastro-intestinal, du pancréas, de l'utérus et du système vasculaire, ainsi que dans les muscles striés squelettiques, les hépatocytes et le myocarde. Les effets attendus par l'administration d'un agoniste des récepteurs bêta-adrénergiques dépendent de la sélectivité de la substance pour certains sous-types de récepteurs⁽⁴⁾.

Plus précisément, le clenbutérol est un agoniste bêta-2-adrénergique. Lorsque pris oralement, le clenbutérol prend de 1,5 à 3 heures avant d'atteindre sa concentration sérique maximale. Après la prise d'une dose unique, sa durée d'action chez l'humain est de 8 à 12 heures. À dose thérapeutique, sa demi-vie est d'environ 35 heures. Son excrétion est principalement urinaire. Les effets thérapeutiques attendus par l'administration d'un agoniste bêta-2-adrénergique sont la bronchodilatation, la diminution de la mobilité gastrique, la relaxation utérine, la rétention urinaire, la vasodilatation des réseaux vasculaires splanchniques et des muscles striés squelettiques, la glycogénolyse au niveau des muscles, la gluconéogenèse hépatique, l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Il a été démontré que le clenbutérol a des propriétés anabolisantes et lipolytiques qui ne sont pas retrouvées avec les autres molécules de sa classe thérapeutique^(4,5).

Le clenbutérol a été initialement commercialisé pour la médecine vétérinaire en tant que bronchodilatateur chez les chevaux ainsi que comme tocolytique (diminution des contractions utérines) chez les bovins. Vers la fin des années 1980, les éleveurs d'animaux producteurs de viande et d'animaux de spectacles l'ont utilisé illicitement afin d'augmenter la masse musculaire et diminuer la masse adipeuse de leurs animaux. Depuis 1992, plusieurs cas de toxicité au clenbutérol chez des gens ayant consommé de la viande, du foie ou une langue d'animaux ayant reçu la substance en question ont été rapportés. Ceux-ci proviennent entre autres d'Espagne, d'Italie, de France, de Chine et du Portugal. Dans les 15 minutes à 6 heures suivant l'ingestion, les patients ont

éprouvé des tremblements, de la tachycardie, de la nervosité, des myalgies, des céphalées, des nausées et des étourdissements. La durée des symptômes variait de 90 minutes à 6 jours. Quelques cas d'extrasystoles supraventriculaires ainsi que de fibrillation auriculaire ont aussi été décrits⁽⁶⁻⁹⁾. Depuis janvier 2011, Canada Hippique émet des sanctions pour les éleveurs ayant administré du clenbutérol à leurs animaux qui participent à des concours équestres⁽¹⁰⁾.

Chez les humains, le clenbutérol a tout d'abord été utilisé à des fins thérapeutiques comme bronchodilatateur. Dans certains pays, on l'utilise encore comme bronchodilatateur chez les humains, par voie orale ou inhalée, à raison de 5 à 40 mcg deux fois par jour^(5,11). Cependant, il n'a jamais été commercialisé au Canada pour cette indication. C'est dans les années 1980 que les athlètes ont commencé à en faire une utilisation illicite, en particulier pour son effet anabolisant. En 1992, le clenbutérol devenait détectable lors de contrôle antidopage. L'Agence mondiale antidopage (AMA) l'a donc ajouté à la liste des substances interdites dans le monde sportif. Il s'agit d'une substance interdite en permanence, qui ne comporte pas de niveau de seuil⁽¹²⁾. Selon les données de 2011 sur les analyses des laboratoires de l'AMA, les anabolisants constituent les agents les plus abusés par les sportifs (59,4 % des toxiques identifiés) et le clenbutérol plus particulièrement a été identifié dans 3,9 % de ces cas, étant le second agent le plus populaire après la testostérone (54,1 %) ⁽¹³⁾.

Dans le domaine des drogues récréatives, le clenbutérol ne passe pas inaperçu. En janvier 2005, un homme de 21 ans était hospitalisé dans un hôpital du New Jersey aux États-Unis après avoir eu une réaction atypique (notamment tachycardie et palpitations) suivant l'usage d'héroïne. Durant les 3 mois suivants, 25 cas additionnels ont été rapportés aux centres antipoison et aux agences de santé publique de 5 états américains. Après analyses, on confirmait l'intoxication au clenbutérol chez 8 de ces utilisateurs d'héroïne, 16 cas ont été classifiés comme intoxication probable et 2 cas comme intoxication suspecte. On a rapporté, entre autres, 5 cas de spasmes musculaires, de tremblements, d'hyperréflexie et d'élévation du niveau sérique de créatine phosphokinase. Ces cas constituent les premiers parmi plusieurs cas rapportés aux États-Unis d'héroïne adultérée avec du clenbutérol⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. La raison exacte pour laquelle le clenbutérol aurait été utilisé comme agent de coupe à l'héroïne semble toutefois inconnue.

Aujourd'hui, le clenbutérol est aussi utilisé de façon détournée comme agent amaigrissant. Communément appelé le « clen » ou encore « la pilule de la taille zéro », il

est fortement publicisé sur Internet. Plusieurs personnalités américaines en font d'ailleurs l'utilisation^(1,19). Les promoteurs recommandent alors une durée maximale pour un cycle de cure, car le traitement deviendrait alors inefficace. Après une courte pause, le traitement peut ensuite être repris. On peut facilement acheter illicitement le clenbutérol sur Internet ou dans certains centres d'entraînement. Afin d'avoir l'effet anabolisant désiré, les consommateurs le prennent à doses élevées et la posologie dépend du régime préconisé. Une prise orale de 60 à 120 mcg par jour semble être une posologie typique, mais une prise jusqu'à 200 mcg trois fois par jour a été rapportée^(4,11,20). La plupart utilisent donc ce produit sans consultation ni surveillance médicale.

La toxicité des agonistes des récepteurs bêta-2 résulte d'une stimulation excessive de ces récepteurs, ainsi que de la perte de sélectivité en dose suprathérapeutique. Les symptômes les plus communs lors d'un surdosage sont la tachycardie sinusale, les palpitations, les tremblements (extrémités principalement) et l'agitation. Les patients présentent également de l'hypokaliémie (relative : elle provient du mouvement du potassium vers l'intérieur des cellules, mais la réserve totale de potassium est intacte), une hyperglycémie, et potentiellement une acidose lactique⁽⁵⁾.

De sérieux effets cardiaques ont été rapportés. Deux culturistes de 17 et 26 ans, auparavant en bonne santé et ayant fait l'usage de clenbutérol, ont été diagnostiqués avec un infarctus aigu du myocarde. L'échocardiographie démontrait, respectivement, une hypokinésie et une dyskinésie ventriculaire gauche et dans les deux cas, une hypertrophie ventriculaire. Les deux patients avaient une angiographie cardiaque normale. Une hypertrophie cardiaque compensatoire secondaire à une demande hémodynamique plus élevée causée par la prise chronique de clenbutérol est une hypothèse émise par les auteurs⁽²⁰⁾. La prise concomitante d'anabolisants est cependant un facteur contributif qu'il ne faudrait pas exclure.

Diagnostic et traitement de l'intoxication au clenbutérol

La détection de clenbutérol se fait habituellement à partir d'échantillons urinaires et différentes méthodes analytiques peuvent être utilisées. L'analyse d'échantillons sanguins, capillaires et de liquide céphalo-rachidien est aussi possible⁽²¹⁾. Cependant, les méthodes disponibles en centre hospitalier au Québec ne

permettent généralement pas la détection de clenbutérol. Le diagnostic d'intoxication au clenbutérol sera donc basé principalement sur la présentation clinique.

Il n'existe aucun antidote spécifique. Un traitement symptomatique est recommandé. Si le patient se présente à l'intérieur d'une heure après l'ingestion, l'administration de charbon de bois activé est une option à envisager. La demi-vie du clenbutérol étant d'environ 35 heures (le salbutamol a une demi-vie de 3 à 6 heures), il est suggéré d'observer le patient pour une période d'au moins 6 heures (l'observation peut être soulevée si le patient est asymptomatique pour une durée minimale de 6 heures et que ses résultats d'analyses de laboratoire sont normaux) plus spécifiquement pour l'apparition d'arythmies, d'hypotension ou de désordres électrolytiques (surtout l'hypokaliémie et l'hypoglycémie) et d'acidose lactique^(4,5).

En cas d'hypotension, la réplétion liquidienne intraveineuse est la première option recommandée. La réponse est habituellement bonne et les vasopresseurs sont rarement nécessaires. En cas d'hypotension réfractaire ou de tachyarythmie cliniquement significative, l'administration d'un antagoniste bêta-adrénergique à courte durée d'action, par exemple l'esmolol, est envisageable. Cependant, il est important de considérer la possibilité que ce traitement précipite un bronchospasme chez certains patients à risque^(4,5).

Il se pourrait que la cardioversion électrique soit nécessaire. En effet, on rapporte dans la littérature qu'un homme de 31 ans avec tachycardie supraventriculaire avec réponse ventriculaire à 254 battements par minute suivant la prise de clenbutérol aurait reçu de l'adénosine, du diltiazem puis de l'esmolol. Son électrocardiogramme

révéla par la suite une fibrillation auriculaire rapide qui a dû être cardioversée électriquement⁽²²⁾.

L'hypokaliémie doit être corrigée avec précaution, puisqu'il s'agit d'une hypokaliémie relative suivant un effet bêta-adrénergique. Une hyperkaliémie pourrait donc résulter d'une administration excessive de suppléments de potassium lorsque l'effet bêta-adrénergique sera résolu^(4,5).

Les autres désordres électrolytiques, si présents, ne nécessitent habituellement pas de correction particulière. Un suivi des valeurs anormales devrait cependant être fait. Les convulsions sont rares, mais le cas advenant, le traitement usuel avec des benzodiazépines est suffisant^(4,5). La prophylaxie ou le traitement avec de la phénytoïne n'est ni nécessaire, ni recommandée.

Toxicovigilance

Malgré l'absence d'autorisation de mise en marché du clenbutérol par Santé Canada pour utilisation humaine, il serait mésusé par de jeunes adultes québécois pour ses propriétés anabolisantes et lipolytiques. Ceux-ci se procurent illégalement le clenbutérol à partir de produits vétérinaires, d'Internet ou dans des centres d'entraînement. La fréquence d'appels au CAPO pour intoxication au clenbutérol semble être en progression depuis les dernières années. Les symptômes les plus communs lors d'un surdosage sont la tachycardie sinusale, les palpitations, la douleur thoracique, les tremblements et l'agitation. La présence d'hypokaliémie, d'hyperglycémie et potentiellement d'acidose lactique est également à considérer. Le traitement de l'intoxication au clenbutérol sera principalement symptomatique.

L'équipe de toxicologie clinique de la **Direction de la santé environnementale et de la toxicologie** de l'INSPO travaille en étroite collaboration avec celle du **Centre antipoison du Québec**, afin d'évaluer les risques pour la santé de la population québécoise et de fournir une assistance dans la gestion clinique des cas.

Pour déclarer un cas ou demander une assistance à la suite du développement d'une toxicité secondaire à l'utilisation d'un produit pouvant contenir du clenbutérol, contacter le Centre antipoison du Québec au 1 800 463-5060. Ouvert 24 heures sur 24, 7 jours sur 7.

Références

(1) Yen M, Ewald MB. Toxicity of weight loss agents. J Med Toxicol 2012 Jun;8(2):145-52.

(2) Base de données sur les produits pharmaceutiques. Santé Canada 2013-02-25; [En ligne] [http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=fra_\(consulté le 2013-06-26\)](http://webprod5.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/newSearch-nouvelleRecherche.do?lang=fra_(consulté le 2013-06-26)).

- (3) Lefebvre L. Statistiques 2008 - juin 2013 par clenbutérol. 2013. Québec, Centre antipoison du Québec. (Données non publiées)
- (4) Rhee J, Erickson T, Barceloux DG. Clenbuterol and Salbutamol (Albuterol). Medical Toxicology of Drug Abuse. John Wiley & Sons, Inc.; 2012. p. 295-305.
- (5) Clenbuterol. Toxinz 2013-06-26; [En ligne] <http://www.toxinz.com/Spec/1902569> (consulté le 2013-06-26).
- (6) Pigs fed on bodybuilder steroids cause food poisoning in Shanghai. Food Safety News 2006-09-19; [En ligne] http://www.extension.iastate.edu/food_safety/news/fsnews.cfm?newsid=14501 (consulté le 2013-06-26).
- (7) Barbosa J, Cruz C, Martins J, Silva JM, Neves C, Alves C, Ramos F, Da Silveira MI. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. Food Addit Contam 2005 Jun;22(6):563-6.
- (8) Salleras L, Dominguez A, Mata E, Taberner JL, Moro I, Salva P. Epidemiologic study of an outbreak of clenbuterol poisoning in Catalonia, Spain. Public health reports 1995 May;110(3):338-42.
- (9) 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 Jun;40(3):141-3.
- (10) Le médicament Clenbuterol ne sera plus permis aux concours sanctionnés de Canada Hippique. Canada Hippique 2010-10-16; [En ligne] http://equinecanada.ca/industry/index.php?option=com_content&view=article&id=200&catid=239&Itemid=546&lang=fr (consulté le 2013-06-26).
- (11) 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.
- (12) AMA. Questions-réponses: Liste 2013 des interdictions. Agence mondiale antidopage 2013; [En ligne] <http://www.wada-ama.org/fr/Ressources/Questions-reponses/2013-Prohibited-List/> (consulté le 2013-06-26).
- (13) AMA. 2011 Laboratory Testing Figures. Agence mondiale antidopage 2011; [En ligne] <http://www.wada-ama.org/Documents/Resources/Testing-Figures/WADA-2011-Laboratory-Testing-Figures.pdf> (consulté le 2013-06-26).
- (14) Atypical reactions associated with heroin use--five states, January-April 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005 Aug 19;54(32):793-6.
- (15) Dimaano JQ, Burda AM, Korah JE, Wahl M. Street drugs possibly tainted with clenbuterol. J Emerg Nurs 2008 Dec;34(6):582-3.
- (16) Manini A, Labinson RM, Kirrane B, Hoffman RS, Rao R, Stajic M, Nelson LS. A novel neuromuscular syndrome associated with clenbuterol-tainted heroin. Clin Toxicol (Phila) 2008 Dec;46(10):1088-92.
- (17) Werder G, Arora G, Frisch A, Aslam S, Imani F, Missri J. Clenbuterol-contaminated heroin: cardiovascular and metabolic effects. A case series and review. Conn Med 2006 Jan;70(1):5-11.
- (18) 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 Sep;32(7):522-8.
- (19) Clenbuterol: La pilule de la taille zéro n'est que pour les chevaux! Régime Maigrir 2008; [En ligne] <http://www.regimemaigrir.net/pilule-de-la-taille-zero-pour-les-chevaux/> (consulté le 2013-06-26).
- (20) Chan TY. Food-borne clenbuterol may have potential for cardiovascular effects with chronic exposure (commentary). J Toxicol Clin Toxicol 2001;39(4):345-8.
- (21) von Deutsch DA, Abukhalaf IK, Lapu-Bula R. Anabolic doping agents. Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide. Humana Press; 2003. p. 739-40.
- (22) Daubert GP, Mabasa VH, Leung VW, Aaron C. Acute clenbuterol overdose resulting in supraventricular tachycardia and atrial fibrillation. J Med Toxicol 2007 Jun;3(2):56-60.



EXPERTISE
CONSEIL



INFORMATION



FORMATION

www.inspq.qc.ca



RECHERCHE
ÉVALUATION
ET INNOVATION



COLLABORATION
INTERNATIONALE



LABORATOIRES
ET DÉPISTAGE

Institut national
de santé publique

Québec

