

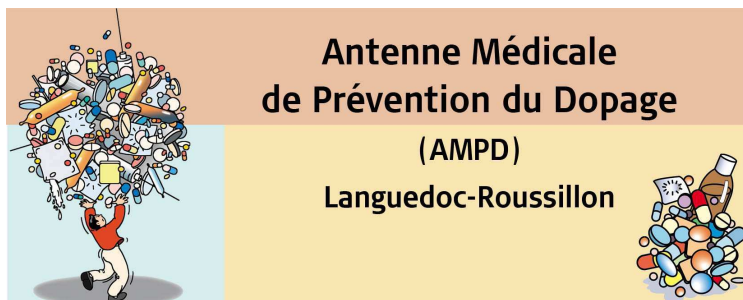


**Mémoire de stage de DFASP2
5ème année Hospitalo-universitaire**

Par Céline LOPEZ

**Le Clenbutérol, un médicament à haut risque
de détournements: dopage humain et
vétérinaire, amaigrissement, contamination
alimentaire et de stupéfiants**

Stage effectué de Janvier à Mars 2015 à **L'Antenne Médicale de
Prévention du dopage du Languedoc Roussillon**
Maître de stage: **Dr Claire CONDEMINE-PIRON**



Responsable: Dr Claire
Condemine-Piron

Département de Pharmacologie
médicale et toxicologie

CHRU de Montpellier
Hôpital Lapeyronie

Table des matières:

INTRODUCTION.....	1
I) PRESENTATION DU CLENBUTEROL	2
1) STRUCTURE ET CARACTERISTIQUES MOLECULE	2
2) PHARMACOCINETIQUE	2
3) PHARMACODYNAMIE	2
4) INDICATIONS EN FRANCE	4
5) EFFETS ERGOGENIQUES.....	5
6) SPECIALITES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ VÉTÉRINAIRE FRANÇAIS.....	5
II) USAGES VÉTÉRINAIRES ET ASPECTS RÉGLEMENTAIRES A L'ECHELLE INTERNATIONALE.....	6
1) PRESENTATION DES DIFFÉRENTES SPECIALITES UTILISEES EN FRANCE	6
A- <i>PLANIPART Multidose</i>	6
B- <i>DILATEROL</i>	7
C- <i>VENTIPULMIN</i>	8
2) ASPECTS RÉGLEMENTAIRES	9
A - <i>En France</i>	9
B- <i>En Europe</i>	10
C- <i>Aux Etats-Unis</i>	11
III) ETUDES DE TOXICITE CHEZ L'HOMME.....	12
1) DONNEES TOXICOLOGIQUES.....	12
2) MANIFESTATIONS CHEZ L'HOMME APRES CONSOMMATION DE CLENBUTEROL	12
A. <i>Principaux EI</i>	12
B. <i>EI à fortes doses</i>	13
C. <i>EI lors d'association avec d'autres substances</i>	13
3) TRAITEMENT DE L'INTOXICATION, ANTIDOTE?.....	14
4) EXEMPLE DE CAS	15
A) <i>Cas d'ischémie myocardique</i>	15
B) <i>Cas d'œdème pulmonaire et d'insuffisance respiratoire</i>	16
IV) DETOURNEMENT DU MEDICAMENT	16
1) ABUS VÉTÉRINAIRE.....	16
A. <i>Dispositions réglementaires</i>	17
B. <i>Le non respect de ces réglementations débouche sur une contamination de la viande et dopage accidentel</i>	18
C. <i>Différents coureurs contrôlés positifs</i>	18
D. <i>109 joueurs positifs au clenbutérol lors du dernier Mondial des moins de 17 ans</i>	19
2) ABUS CHEZ L'HOMME	20
A. <i>Chez les sportifs</i>	21
B. <i>Dans la population générale</i>	21
V) STATUT VIS-A-VIS DE LA RÉGLEMENTATION ANTI DOPAGE (NIVEAU MONDIAL) ET DETECTION DU PRODUIT.....	21
1) RÉGLEMENTATION ANTI DOPAGE.....	21
A) <i>Historique</i>	21
B) <i>Statut actuel</i>	22
2) DETECTION DU PRODUIT	22
A. <i>Détection chez les animaux d'élevage</i>	22
a) <i>Cheveux</i>	23
b) <i>Œil / rétine</i>	23
c) <i>Foie</i>	23
B. <i>Détection chez le sportif</i>	24
C. <i>Méthodes de détection</i>	25
CONCLUSION.....	26
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	27

Introduction

Le Clenbutérol est une substance médicamenteuse d'action béta2 agoniste, utilisée en France uniquement comme agent bronchodilatateur ou tocolytique en médecine vétérinaire, et dans certains pays frontaliers en médecine humaine également.

Toutefois, de nombreuses inquiétudes apparaissent face au problème du détournement de cette molécule pour ses propriétés anabolisantes. En effet, le clenbutérol a été très souvent utilisé illégalement pour favoriser la croissance du bétail puisqu'il augmente sensiblement la masse musculaire, tout en diminuant en même temps l'accumulation de graisse. De ce fait, en raison de cette utilisation illégale, du clenbutérol a été retrouvé dans les viandes destinées à la consommation humaine entraînant un grave problème sanitaire et à fortiori des cas d'intoxication alimentaire chez les consommateurs de viande contaminée.

Mais ce n'est pas tout, le clenbutérol est aussi à l'origine d'un mésusage volontaire par l'homme à des fins d'amaigrissement ou de développement musculaire qui n'est pas sans conséquences. Ses effets étant dits spectaculaires, de nombreux trafics se sont développés autour de la "pilule taille zéro" par achat sur internet ou par obtention du produit dans des pays frontaliers à la France appartenant à l'Union Européenne où le clenbutérol possède une AMM en médecine humaine. Par conséquent de nombreux cas d'intoxication ont été déclarés depuis les années 1990.

Dans un premier temps nous étudierons les caractéristiques de la molécule d'un point de vue chimique, dans une seconde partie ses différents usages vétérinaires ainsi que ses aspects réglementaires à l'échelle internationale, la troisième partie est consacrée à l'étude de la toxicité chez l'homme puis nous étudierons pourquoi et en quoi cette molécule est largement détournée. Enfin, la dernière partie traitera du statut de cette molécule vis-à-vis de la réglementation anti dopage et les différentes modes de détection du produit.

L'objectif de ce travail est d'informer toutes les personnes concernées des risques sanitaires qu'entraîne le mésusage du clenbutérol, puisque le détournement de cette molécule affecte des sportifs, mais également des personnes souhaitant maigrir ou se muscler, sans compter le risque de contamination alimentaire involontaire des consommateurs dans certains pays. Ainsi vétérinaires, pharmaciens, médecins doivent être conscients des risques de détournement et de mésusage de ce produit. De même, sportifs, personnes en quête d'un corps idéal, doivent être informés des dangers de cette substance pour leur santé. Enfin les consommateurs doivent être alertés en cas de déplacement à l'étranger du risque de contamination alimentaire dans certains pays.

I) Présentation du Clenbutérol

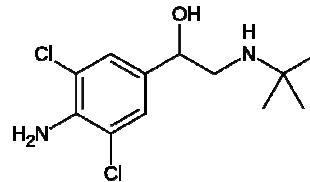
1) Structure et caractéristiques molécule

Formule chimique : 1-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(tert-butylamino)ethanol

N°CAS : 37148-27-9

Formule moléculaire : C₁₂ H₁₈ Cl₂ N₂O

Poids moléculaire : 277.19 g/mol [1]



2) Pharmacocinétique

Le Clenbutérol présente une demi-vie longue de 25 à 40 heures notamment due à la présence d'atomes de chlore.

Sa biodisponibilité de l'ordre de 70-80% traduit une bonne absorption par le tractus intestinal.

Il se métabolise à 70% et son élimination se fait principalement par voie urinaire [2]

Comparé à d'autres agonistes β -adrénergiques, le clenbutérol possède une demi-vie prolongée et est plus aisément absorbé au niveau gastro-intestinal du fait de sa bonne biodisponibilité. Ces critères pharmacocinétiques contribuent à un niveau de toxicité et un nombre d'intoxications élevé.

3) Pharmacodynamie

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs béta 2-adrénergiques. Ces derniers sont situés sur les muscles lisses vasculaires, bronchiques, intestinaux et génito-urinaires, le muscle strié et les hépatocytes. Lorsqu'ils sont stimulés ces récepteurs entraînent une relaxation des fibres. Dans notre cas, le clenbutérol va plutôt se fixer sur les récepteurs situés au niveau bronchique et utérin entraînant respectivement une bronchodilatation rapide et une relaxation de l'utérus.

A des doses supérieures à celles indiquées pour un usage thérapeutique (vétérinaire), il est largement démontré que le clenbutérol entraîne une augmentation de la masse musculaire et parallèlement permet la diminution de masse grasse (effet lipolytique).

C'est à travers l'action des béta 2 adrénergiques et c'est pour les deux raisons citées précédemment que les mésusages par l'homme autour de cette molécule sont nombreux.

*Effet sur le muscle: tout d'abord la prise de masse musculaire serait due à l'augmentation de synthèse protéique ou plus récemment il a été démontré, qu'il s'agit plus probablement d'une diminution de la dégradation protéique entraînant dans les deux cas une augmentation de la densité des protéines musculaires. Cette augmentation du pool de protéines dans le muscle pourrait être due à l'augmentation du débit sanguin musculaire résultant directement de la vasodilatation induite par la stimulation des récepteurs béta 2 adrénergiques. Toutefois on remarque que le débit sanguin diminue dans le temps par diminution progressive de l'expression des récepteurs béta 2 dans le muscle. Ainsi, il est prouvé que l'augmentation de masse musculaire par le clenbutérol est très importante au départ mais elle se stabilise ensuite voire elle tend à diminuer.

*Effet sur le tissu adipeux : Le débit sanguin élevé dans le tissu adipeux blanc et brun (du à la vasodilatation entraînée par la relaxation des vaisseaux : effet béta 2) explique les effets lipolytiques (perte de masse grasse) du clenbutérol. On retrouve en effet une grande densité de récepteurs béta 2 dans le tissu adipeux.

Pour conclure on sait que les effets du clenbutérol sur la croissance musculaire médiés par une augmentation du débit sanguin local ne sont que transitoires et ne persistent pas lors d'un traitement chronique, en revanche les effets sur le tissu adipeux entraînant une diminution de masse grasse sont maintenus par un traitement au long cours. [3]

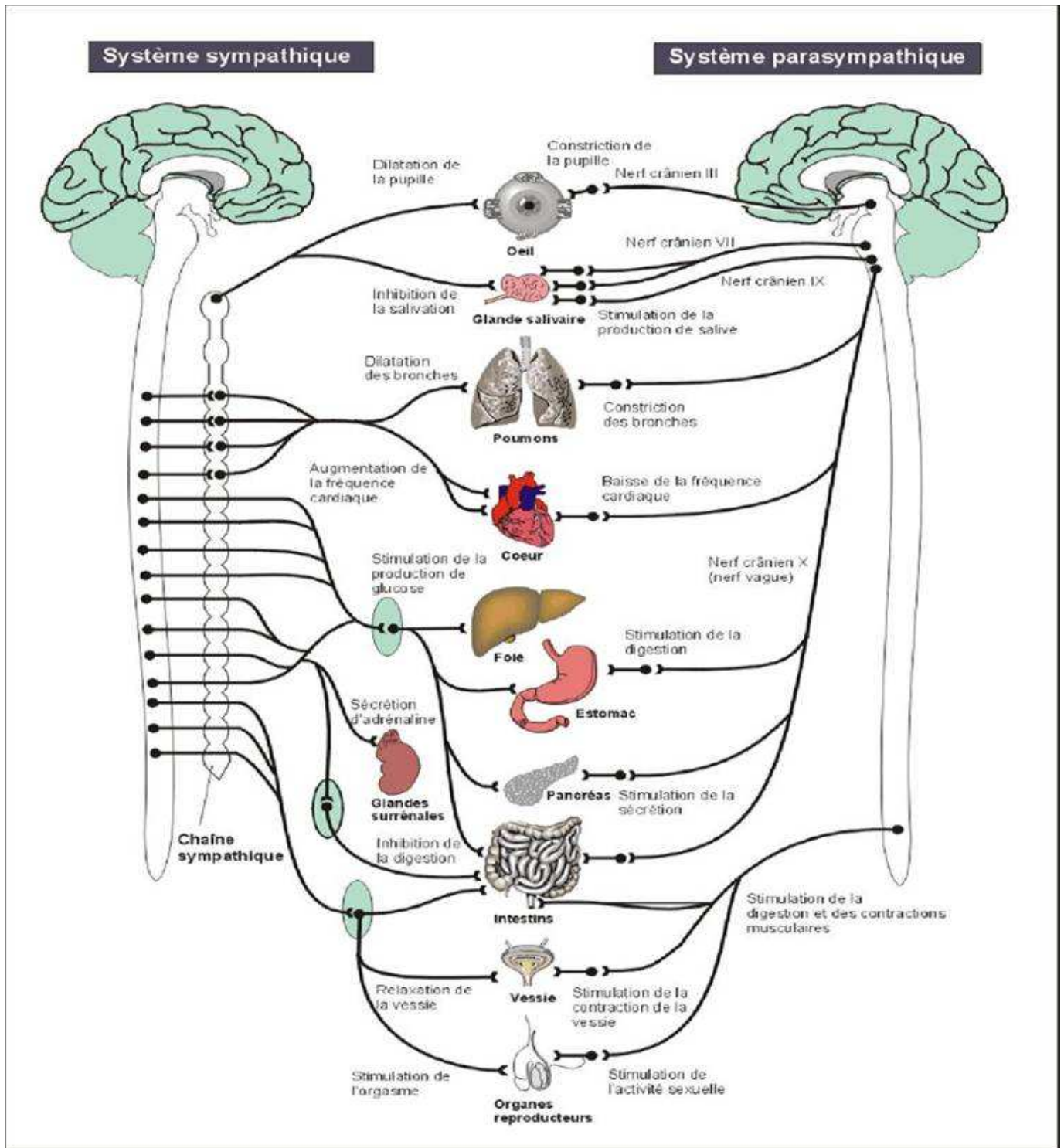


Image 2: Action du système nerveux autonome sur les différents organes du corps humain. <http://sofia.medicalistes.org/spip/spip.php?article463>

En dehors des différentes connexions synaptiques qui s'établissent à partir de la moelle épinière jusqu'à l'organe cible, il est important de montrer qu'il existe des récepteurs différenciés (alpha 1, alpha 2, bêta 1, bêta 2 et bêta 3) situés sur la paroi des organes cibles prêts à accueillir les différents agonistes et antagonistes adrénergiques.

4) Indications en France

En France, les indications du clenbutérol sont uniquement vétérinaires. En effet, le clenbutérol est utilisé pour ses propriétés bronchodilatatrices dans le traitement des maladies chroniques respiratoires et/ou de l'asthme mais également comme myorelaxant, dans le but de faciliter la relaxation de l'utérus lors de la mise-bas [2]

5) Effets ergogéniques

Les sportifs consommant du clenbutérol recherchent : une augmentation de masse musculaire et une diminution de la masse grasse.

Le clenbutérol est principalement utilisé par les bodybuilders.

6) Spécialités disponibles sur le marché vétérinaire Français

Nom spécialité	Principe actif	Espèces cibles	Forme pharmaceutique	Conditions de délivrance
DILATEROL 22 µG/ML	Clenbutérol (sous forme de chlorhydrate)	Cheval	Sirop	A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant au moins 5 ans, Liste I, Médicament bêta-agoniste : délivrance interdite au public. Administration exclusivement réservée aux vétérinaires
PLANIPART MULTIDOSE	Clenbutérol (sous forme de chlorhydrate)	Bovins	Solution injectable	Liste I, Médicament bêta-agoniste : délivrance interdite au public. Administration exclusivement réservée aux vétérinaires
VENTIPULMIN	Clenbutérol (sous forme de chlorhydrate)	Cheval	Granulés, injectable, sirop	A ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant au moins 5 ans, Liste I, Médicament bêta-agoniste : délivrance interdite au public. Administration exclusivement réservée aux vétérinaires

[4]

II) Usages vétérinaires et aspects réglementaires à l'échelle internationale

Le clenbutérol est utilisé à travers trois spécialités vétérinaires: l'une ayant pour espèce cible les bovins et étant utilisée en tant qu'agent tocolytique, c'est à dire pour diminuer les contractions utérines : PLANIPART®, et deux spécialités pour les équins utilisées en tant que bronchodilatateur : DILATEROL® et VENTIPULMIN®

1) Présentation des différentes spécialités utilisées en France

A- PLANIPART® Multidose

Indications

Chez les vaches parturientes, administration par les vétérinaires du produit en préparation des césariennes pour bénéficier de l'effet tocolytique, ce qui permet d'extérioriser l'utérus après section de l'endomètre.

En exercice vétérinaire rural, le PLANIPART® est également utilisé hors AMM chez les bovins et les équins lors d'aérosolthérapie afin de bénéficier localement et par voie aérienne de l'effet de levée des spasmes respiratoires.

Dans ce cas là, le PLANIPART® est souvent mélangé à de l'atropine ou glycopyrrolate et accompagné d'un glucocorticoïde.

Posologie

0.7µg de clenbutérol/kg en une seule administration

Voies d'administration

Administration par voie IM pour une action différée de 20 minutes environ, par voie IV pour une action immédiate

Effets indésirables

Une légère tachycardie peut être observée

Contre-indications

Il est contre indiqué d'administrer cette spécialité lorsque le fœtus est engagé dans la filière pelvienne, à l'exception des césariennes et autres actes obstétricaux

Précautions d'emploi

Il faut veiller à ne pas administrer cette spécialité simultanément à d'autres sympathomimétiques ou toute autres substances pouvant provoquer une vasodilatation.

Si de l'ocytocine doit être utilisée après interruption des contractions par ce médicament, il est conseillé d'augmenter légèrement les doses de l'ocytocine par rapport aux doses qui auraient été normalement administrées.

B- DILATEROL

Indications

Chez les chevaux souffrant d'un emphysème, dans le traitement des affections respiratoires lors d'obstructions des voies aériennes dues à l'accumulation de mucus ou à un bronchospasme.

Si l'amélioration de la clairance muco-ciliaire est souhaitée, cette spécialité pourra être utilisée, seule ou en association.

Posologie

0.8µg/kg de chlorhydrate de clenbutérol, deux fois par jour

Administration par voie orale sous forme de sirop qu'il est recommandé de mélanger à l'aliment.

Effets indésirables

Les effets secondaires qui peuvent apparaître sont ceux liés à l'action béta agoniste tels que des tremblements musculaires, transpiration, tachycardie, légère hypotension, agitation

Ces effets sont transitoires et le restent avec des doses allant jusqu'à 4 fois les doses thérapeutiques.

Au-delà, et en cas de surdosage accidentel, l'utilisation d'un B-bloquant comme antidote peut être utilisé.

Contre-indications

Ne pas administrer si des maladies cardiaques sont déjà déclarées chez le cheval

Précautions d'emploi

Cette spécialité peut être utilisée pendant la gestation ou l'allaitement, toutefois il faudra arrêter le traitement 4 jours avant la date prévue de la mise bas, en effet les contractions utérines peuvent être inhibées ou le travail perturbé par son administration.

Attention à ne pas administrer cette spécialité simultanément avec d'autres agents bêta adrénérgiques ou vasodilatateurs.

En cas d'association avec de l'atropine, la vasodilatation et l'hypotension seront plus fortement ressenties.

C- VENTIPULMIN®

Indications

Chez les chevaux dans le traitement des troubles respiratoires

Posologie

0.7µg/kg de clenbutérol, deux fois par jour (matin et soir)

Voies d'administration

Administration par voie IV lente en solution injectable ou par voie orale sous forme de sirop ou encore de granulés.

On choisit la voie orale si l'appétit de l'animal est conservé car il est recommandé de mélanger le produit à l'aliment, en revanche si l'appétit de l'animal n'est pas conservé, on utilise préférentiellement la voie injectable.

Durée de traitement

Il faut savoir qu'à partir du 10^{ème} jour de traitement, la posologie est réduite de moitié. La durée de traitement peut aller de dix jours pour les affections aiguës à une trentaine de jours pour les affections chroniques établies.

Effets indésirables

Après injection IV, les effets indésirables ressentis sont ceux liés à l'action bêta-agoniste de cette spécialité: sudation, tremblements musculaires, légère hypotension, inquiétude.

Après administration par voie orale, on notera peu d'effets indésirables mis à part un léger effet sédatif.

Précautions d'emploi

Comme le DILATEROL®, cette spécialité peut être utilisée pendant la gestation ou l'allaitement, toutefois il faudra arrêter le traitement 4 jours avant la date prévue de la mise bas.

Attention à ne pas administrer cette spécialité simultanément avec d'autres agents bêta adrénérgiques ou vasodilatateurs. En cas d'association avec de l'atropine, la vasodilatation et l'hypotension seront potentialisées.

2) Aspects réglementaires

A- En France

En France, le clenbutérol n'est disponible et mis sur le marché que pour un usage vétérinaire. D'un point de vue réglementaire et par mesure de sécurité pour éviter le détournement du médicament, la forme injectable ne se délivre jamais, en effet c'est le vétérinaire qui se déplace afin d'assurer les soins pour l'animal.

En revanche la forme buvable est disponible et en vente sur le marché, il sera du ressort du vétérinaire mais aussi du pharmacien lors de la délivrance de s'assurer du bon usage de ce médicament afin d'éviter au maximum les risques de dopage, qu'il s'agisse d'un dopage animal ou humain.

En effet, le Clenbutérol est inscrit sur la liste des produits interdits par la réglementation anti dopage en et hors compétition, publiée au Journal Officiel ; son administration est contrôlée notamment pour les chevaux de course puisque son utilisation est interdite en compétition.

Aussi existe-t-il un temps d'attente légal avant abattage : après administration de Planipart®, le temps d'attente pour viandes et abats est de 6 jours, en ce qui concerne le lait il faudra attendre 5 jours. Pour le Dilaterol®, le temps d'attente avant abattage pour les viandes et abats sera de 28 jours, en revanche, il est interdit d'administrer cette molécule à un animal producteur de lait destiné à la consommation humaine. Il en est de même pour le Ventipulmin®.

B- En Europe

Contrairement à l'usage uniquement vétérinaire du clenbutérol en France, ce dernier est utilisé dans d'autres pays frontaliers Européens en médecine humaine également.

En effet en Espagne et en Allemagne par exemple le clenbutérol est utilisé en tant que bronchodilatateur dans le traitement de l'asthme chez l'homme et notamment chez l'enfant. [5]

Pour un adulte, les doses usuelles sont de 20 µg, per os, deux fois par jour. Il est aussi utilisé en inhalation à dose de 20 µg trois fois par jour.

Plusieurs spécialités sont disponibles et varient selon les pays :

Nom spécialité	Forme galénique	Voie d'administration	Pays de commercialisation
BRONCHODIL 0.01mg/mL	Sirop	Voie orale	Italie
BRONCHODIL 0.01mg	Comprimé	Voie orale	
CLENASMA 0.01mg/mL	Sirop	Voie orale	
CLENASMA 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
MONORES FORTE 0.04mg/mL	Sirop	Voie orale	
MONORES 0.01mg/mL	Sirop	Voie orale	
MONORES 0.01mg	Comprimé	Voie orale	
MONORES 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
PRONTOVENT 0.01mg/mL	Sirop	Voie orale	
PRONTOVENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
SPIROPENT 0.01mg/5mL	Sirop	Voie orale	
SPIROPENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	Allemagne
SPIROPENT solution 0.059mg/mL	Gouttes orales	Voie orale	
SPIROPENT 0.005mg/mL	Suspension orale	Voie orale	
SPIROPENT 0.01mg	Comprimé	Voie orale	
SPIROPENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	

SPIROPENT 0.01mg/5mL	Sirop	Voie orale	Espagne
SPIROPENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
VENTOLASE 0.01mg/5mL	Sirop	Usage bucco pharyngé	
VENTOLASE 0.01mg/5mL	Sirop	Voie orale	
VENTOLASE 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
VENTOLASE 0.02mg	Comprimé	Usage bucco pharyngé	
SPIROPENT 0.005mg/5mL	Suspension orale	Voie orale	Hongrie
SPIROPENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	
SPIROPENT 0.005mg/5mL	Suspension orale	Voie orale	Grèce
SPIROPENT 0.02mg	Comprimé	Voie orale	Autriche

[6]

C- Aux Etats-Unis

Utilisé exclusivement en médecine vétérinaire, le clenbutérol ne possède pas d'AMM pour le traitement des affections broncho-respiratoires chez l'homme aux Etats-Unis.

En revanche l'utilisation détournée comme un supplément aidant à la perte de poids mais aussi aidant à la prise de masse musculaire est de plus en plus populaire.

Cf 4) "Détournement du médicament"

" Heureusement, certains anabolisants, comme le redoutable clenbutérol, resteront interdits aux Etats-Unis. Ce qui n'empêche pas un trafic bien établi car ils coûtent moins cher que les hormones et sont plus efficaces" [7]

III) Etudes de toxicité chez l'homme

En comparaison avec d'autres agonistes β -adrénergiques, le clenbutérol possède une demi-vie longue et est plus aisément absorbé au niveau gastro-intestinal ce qui traduit une meilleure biodisponibilité dans l'organisme, de ce fait les niveaux de toxicité peuvent être rapidement atteints.

1) Données toxicologiques

Les données toxicologiques relatent que des effets indésirables apparaissent 10 minutes à 6 h après une prise de clenbutérol, de gravité variable en fonction de la dose ingérée.

Il s'agit d'hyperadrénergisme par stimulation principalement des récepteurs béta 2 situés sur les muscles lisse bronchiques et génito-urinaires.

Toutefois à forte dose, une action agoniste sur les récepteurs béta 1 à localisation cardiaque pourra être également démontrée. [2]

2) Manifestations chez l'homme après consommation de clenbutérol

A. Principaux effets indésirables

Les principaux effets indésirables ressentis sont des palpitations, des tremblements, des sueurs ou céphalées (en réponse à la stimulation des récepteurs adrénérgiques). Aussi, des effets ressentis au niveau cardiaque : tachycardie sinusale prolongée (due à la longue demi vie du clenbutérol) avec modification de l'électrocardiogramme, augmentation des troponines. Au niveau pulmonaire peut se produire une gêne respiratoire voire la formation d'un œdème, des spasmes peuvent être ressentis au niveau musculaire.

Des signes neurologiques pourront également se manifester : agitation, anxiété. Certains patients peuvent avoir un bilan biologique perturbé avec une hypokaliémie transitoire et modérée (induction par les béta 2 mimétiques du transport du potassium vers le compartiment intracellulaire) parfois accompagnée d'une hyperglycémie (induction de la glucogénèse par les béta 2 mimétiques) [8] [9]

B. Effets indésirables à fortes doses

A plus fortes doses, c'est au niveau cardiovasculaire notamment que les effets sont ressentis : trouble du rythme avec possible fibrillation auriculaire, hypotension artérielle, insuffisance coronarienne, pouvant aller jusqu'à l'infarctus du myocarde.

Sur le plan biologique: hypokaliémie sévère, hyperphosphorémie et acidose métabolique [2]

C. Effets indésirables lors d'association avec d'autres substances

-Association avec d'autres anabolisants

Il faut savoir qu'une association de clenbutérol avec des stéroïdes anabolisants ou des hormones thyroïdiennes augmente fortement le risque de cardiotoxicité puisque chacune de ces substances est susceptible d'entraîner de façon indépendante une arythmie ventriculaire allant jusqu'à l'infarctus du myocarde.

En effet, il a été rapporté un cas d'infarctus du myocarde suite à une co-administration par un bodybuilder de 26 ans de clenbutérol et d'un autre anabolisant; les effets synergiques des deux agents ont vraisemblablement joué un rôle dans le déclenchement de l'infarctus. [10]

-Effet indésirable par consommation de stupéfiants contaminés

Aux Etats-Unis, des cas d'adultération de drogues dures comme héroïne ou cocaïne par le clenbutérol ont été observées en 2005 et rapportés par le Center for Disease Control and Prevention.

Neuf patients ont présenté une symptomatologie atypique suite à une consommation d'héroïne. On rapporte que les voies d'administration étaient différentes, six d'entre eux consommaient ces drogues par inhalation, deux par injection intra veineuse et un dont la voie d'administration était inconnue.

Ces patients présentaient des signes d'anxiété, des palpitations, des nausées, des douleurs à la poitrine. Une tachycardie accompagnée d'une hypotension ont été diagnostiquées, et sur le plan métabolique une hyperglycémie ainsi qu'une acidose métabolique. [8] [13]

Quelques chiffres:

D'après le National Poison Data System (NPDS), sur 426 cas d'intoxication au clenbutérol rapportés de janvier 2007 à novembre 2012, 58 d'entre eux provenaient d'une contamination de l'héroïne par le clenbutérol, 19 d'une contamination de la cocaïne et 9 cas concernant d'autres drogues.

Ces intoxications au clenbutérol ont été rapportées comme non intentionnelles de la part des consommateurs. [8]

3) *Traitement de l'intoxication, antidote?*

En première intention, lors d'une intoxication prouvée au clenbutérol, les objectifs thérapeutiques visent à préserver les fonctions vitales. Un traitement symptomatique doit être instauré.

Si le patient se présente rapidement, dans l'heure suivant l'ingestion, l'administration de charbon activé comme traitement évacuateur est recommandée.

Il peut être également nécessaire d'administrer au patient un traitement à base de benzodiazépines visant à diminuer les signes d'anxiété, d'agitation, les tremblements ou dans un cas plus grave les convulsions.

En cas d'hypotension, le remplissage vasculaire est la première option recommandée, l'utilisation de vasoconstricteurs n'est pas forcément nécessaire.

En cas de tachyarythmie cliniquement significative l'administration d'un antagoniste bêta adrénergique peut être envisagée.

L'efficacité des antagonistes adrénergiques ou bêta bloquants tels que le métoprolol, l'esmolol dans le traitement des intoxications au clenbutérol a été montrée dans de nombreuses situations.

Un cas a notamment été rapporté lors d'une intoxication alimentaire au clenbutérol en Italie: un des consommateurs qui était traité de façon chronique par un bêta bloquant oral, l'aténolol, pour problème cardiaque, n'a pas présenté de signes cardiaques contrairement aux autres personnes ayant consommé la même viande contaminée et qui ont développé 3 à 10h après le repas, des signes d'anxiété, une tachycardie, des tremblements. [8] [11]

4) Exemples de cas d'intoxication

A) Cas d'ischémie myocardique

Un patient bodybuilder de 22 ans s'est présenté aux urgences 2 h après la prise de 30 mg de clenbutérol pour avoir ressenti de fortes palpitations cardiaques sans maux de têtes ni douleurs thoraciques. Il ne présente pas d'autres antécédents médicaux, ne fume pas et ne consomme pas de drogues.

Il a indiqué utiliser le clenbutérol lors de ses activités de musculation sans effet néfaste au préalable. Sa tension artérielle est de 123/72 mm Hg, ses battements cardiaques s'élèvent à 142 battements/ min et sa température corporelle est normale: 37.4°

Sa prise en charge a été la suivante : 3 L de solution saline pour réhydratation et ONDANSETRON IV pour soulager ses nausées.

L'examen cardiaque a révélé une tachycardie et après résultat de l' ECG, on détecte une tachycardie sinusale avec inversion de l'onde T et ST évocatrices d'une ischémie inférolatérale.

Le patient reçoit alors trois doses de 5 mg IV de métoprolol et sa tachycardie diminue légèrement à 130 battements/min. Egalement on lui administre deux doses de 6 mg IV d'adénosine qui entraînent une diminution transitoire de la fréquence du rythme sinusal à 90 battements/min mais qui ré-augmente par la suite très rapidement. Alors, des bolus de diltiazem à 25 mg et 15 mg ont été administrés à 15 min d'intervalle. Ce n'est qu'au bout de 3h que le rythme cardiaque du patient a diminué à 72 battements / min.

Le patient a été admis en surveillance et a continué à connaître des épisodes récurrents de tachycardie associés à des douleurs thoraciques.

Le traitement final est métoprolol 37,5 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Toutefois un deuxième ECG a montré une tachycardie persistante.

Le patient repart avec comme traitement de fond : propranolol 30 mg toutes les 6 h.

Au moment de la visite de contrôle 1 an plus tard, son état de santé est stable et il resté actif physiquement. [9]

B) Cas d'œdème pulmonaire et d'insuffisance respiratoire

Homme de 33 ans qui après inhalation d'une poudre blanche a ressenti une douleur à la poitrine, des palpitations, tremblements, maux de tête, nausées et vomissements.

Il se présente aux urgences où on lui détecte une tachycardie sinusale à 146 battements/min et une hypotension à 116/27 mm Hg.

Pour cela, il a immédiatement été traité par 5 milligrammes de lorazepam par voie intraveineuse et 3 litres de solution saline de réhydratation.

Les résultats biologiques transmis par le laboratoire étaient les suivants: hypokaliémie à 1,9 mmol /L et hypophosphatémie à 0,4 mg / dL.

Le patient a été admis à l'unité de soins intensifs, et traités par des benzodiazépines et de l'halopéridol pour l'agitation, les douleurs à la poitrine, et sa persistante tachycardie.

Six heures après la présentation, il est intubé pour insuffisance respiratoire et les examens montrent un œdème pulmonaire bilatéral. L'échographie a en effet révélé des épanchements pleuraux bilatéraux. L'analyse du sérum et de l'urine a confirmé la présence de clenbutérol, à 6 et 874 ng/ ml respectivement.

Pour terminer il est important de préciser que les cliniciens doivent être conscients de la possibilité de survenue d'œdème pulmonaire et une insuffisance respiratoire consécutive à la consommation de b2 adrénergiques. [12]

IV) Détournement du médicament

1) Abus vétérinaire

Depuis la fin des années 1980, les éleveurs d'animaux producteurs de viande et d'animaux de spectacles ont utilisé illégalement le clenbutérol afin d'augmenter la masse musculaire et diminuer la masse adipeuse de leurs animaux.

Toutefois la Commission Européenne à travers la directive 96/22/CE mentionne "L'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances bêta-agonistes dans les spéculations animales" [14]

A. Dispositions réglementaires

Ces spécialités sont inscrites sur la Liste I et donc soumises à prescription.

Compte tenu du risque de détournement d'usage comme facteur de croissance, les modalités de délivrance et d'utilisation chez les animaux destinés à la consommation humaine sont très strictes.

Le clenbutérol ne se délivre jamais sous forme injectable, c'est en effet le vétérinaire qui se déplace et réalise l'injection, les éleveurs ne détiennent pas la spécialité.

Il n'en est pas de même pour les formes orales administrées aux équidés mais dont la finalité n'est pas destinée à l'alimentation, dans ce cas l'éleveur peut détenir la spécialité, des précautions de délivrance sont alors prises par le vétérinaire : vérification d'un usage à visée uniquement vétérinaire, réel éleveur d'animaux non producteurs de viande [2]

Le Code rural précise:

- *Article L234-2*

Il est interdit de mettre sur le marché ou d'introduire sur le territoire métropolitain ou en Guadeloupe, en Guyane, à la Martinique, à La Réunion, à Mayotte, à Saint-Barthélemy ou à Saint-Martin, pour des animaux des espèces dont la chair ou les produits sont destinés à l'alimentation humaine, ou d'administrer à de tels animaux des substances à activité anabolisante, anticatabolisante ou bêta-agoniste. Il est interdit aux personnes ayant la garde de ces animaux de détenir sans justification ces substances

- *Article R234-8*

En application du 1° de l'article L. 214-1 du code de la consommation, il est interdit à tout détenteur d'animaux dont la chair ou les produits sont destinés à la consommation humaine :

De détenir des médicaments vétérinaires contenant des substances bêta-agonistes susceptibles d'être utilisées aux fins de l'induction de la tocolyse chez les vaches parturientes [15]

B. Le non respect de ces réglementations débouche sur une contamination de la viande et dopage accidentel

Malgré son statut réglementé, le clenbutérol au cours des années 1990, a été très souvent utilisé de façon illégale comme facteur de croissance chez les bovins.

En effet grâce à son activité bêta agoniste, il possède des propriétés lipolytiques sur les cellules adipeuses et permet l'augmentation de la masse musculaire.

De plus, ayant une pharmacocinétique d'élimination plutôt longue et parfois étant utilisé par les éleveurs jusqu'au dernier moment avant abattage et à des doses bien supérieures à celles recommandées par l'AMM dans le cadre strict de soin, il a été recensé de nombreux cas d'intoxication due à l'ingestion de viande contaminée par les consommateurs.

D'après le journal officiel de la Commission Européenne nous connaissons la limite maximale de résidus autorisés dans les denrées alimentaires d'origine animales.

Pour le clenbutérol :

Substance active pharmacologique	Espèces animales concernées	Limite maximale de résidus	Tissus cibles
Clenbuterol hydrochloride	Bovins, équidés	0.1µg/kg 0.5µg/kg 0.5µg/kg	Muscle Foie Rein
	Bovins	0.05µg/kg	Lait

[16]

C. Différents compétiteurs contrôlés positifs

-> Affaire Contador

L'Union cycliste internationale (UCI) annonce, lors du Tour de France 2010, qu'un prélèvement urinaire d'Alberto Contador, coureur cycliste espagnol, a révélé une concentration de clenbutérol de 50pg/mL. L'analyse de l'échantillon B a confirmé ce résultat.

Toutefois parce qu'il s'agit de traces infimes, plusieurs hypothèses pour expliquer ce contrôle positif sont avancées notamment celle qu'il défend lui-même en mentionnant qu'il aurait été victime d'une contamination alimentaire par ingestion de steaks de bœuf contaminés. [17]

->Michael Rogers et Jonathan Breyne

Egalement, Jonathan Breyne ou encore Michael Rogers, deux autres coureurs ont de la même façon été contrôlés positifs au clenbutérol, respectivement en novembre et décembre 2013. Tous deux avançaient aussi l'hypothèse d'une contamination alimentaire.

L'Union cycliste Internationale, en raison des faibles quantités retrouvées ne permettant pas de prouver une absorption volontaire prend la décision de blanchir ces deux coureurs. [18]

D. 109 joueurs positifs au clenbutérol lors du dernier Mondial des moins de 17 ans.

Après la découverte de cinq résultats d'analyses anormaux au sein de l'équipe nationale de football du Mexique, la FIFA décide d'ouvrir une enquête sur une potentielle contamination alimentaire.

En effet, 109 échantillons d'urine sur 208 échantillons étaient positifs au clenbutérol à des concentrations allant de 1 à 1556 pg / ml.

47 échantillons de viande ont été recueillis dans les différents hôtels où ont séjourné les membres de l'équipe durant la période du tournoi et ont été transmis à l'Institut de la Sécurité alimentaire. Dans 14 des 47 échantillons de viande, le clenbutérol a été détecté à des concentrations entre 0,06 et 11 ug / kg.

En raison des nombreux éléments prouvant que le contrôle positif était du à une contamination de la viande consommée par les joueurs, aucun d'entre eux n'a été sanctionné. [19]

En effet le Mexique ne s'était doté pendant longtemps d'aucun programme d'amélioration de la salubrité alimentaire, ainsi, dans certains domaines comme la production agricole, aucun système visant à atténuer les risques microbiologiques, chimiques et physiques n'était appliqué.

Durant les années 2000, est parue une norme officielle NOM-061-ZOO-1999 intitulée "Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal" concernant entre autres les contrôles sanitaires de la viande destinée à la consommation humaine.

- " Cette norme est obligatoire dans tout le pays et vise à établir des exigences et spécifications à respecter pour les produits alimentaires destinés à la consommation animale, afin de les empêcher de constituer un risque pour la santé animale et humaine."

-"Il est interdit d'utiliser certains ingrédients ou substances actives dans la formulation de produits alimentaires pour la consommation animale comme le clenbuterol." [20]

2) Abus chez l'Homme

En raison de son activité bêta agoniste et de ses propriétés sympathomimétiques, des études ont montré que le clenbutérol favorise la dégradation des graisses et des sucres alors qu'il minimise la dégradation des protéines chez l'homme.

La stimulation des récepteurs beta 3 situés sur les fibres musculaires expliquerait son effet anabolisant. [8]

C'est pour ces raisons que cette molécule est très détournée de son usage par l'homme et est utilisée à des fins d'amélioration des capacités physiques, notamment chez les sportifs.

Une étude montre que treize cas d'intoxication volontaire au clenbutérol ont été recensés au niveau de deux centres régionaux antipoison français. L'âge moyen est de 29 ans, 11 patients sur 13 (85%) sont de sexe masculin et dans 12 cas sur 13, le clenbutérol a été acheté sur Internet pour «bodybuilding» ou «perte de poids". [8]

En effet une simple recherche en ligne permet de confirmer cela. De nombreux sites web permettent de se procurer la substance à des prix attrayants et à différentes doses. Sur de nombreux sites ou blogs, des utilisateurs racontent leur expérience propre et comment le clenbutérol les a transformés.

Même des personnalités d'Hollywood comme Janet Jackson par exemple, sont soupçonnées d'en avoir fait l'utilisation. [21]

A. Chez les sportifs

Le clenbutérol est très détourné par les bodybuilders notamment pour renforcer leur musculature. En effet, d'après le rapport d'activité 2013 de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage, en 2012, 3 cas de contrôle positif au clenbutérol ont été recensés, en 2013, 5 cas ont été recensés. Les deux sports concernés sont le culturisme et l'haltérophilie. [21]

B. Dans la population générale

Parallèlement à l'effet recherché par les sportifs de haut niveau, le clenbutérol est plutôt détourné dans la population générale pour ses propriétés anabolisantes et son action de diminution de la masse grasse.

Dans un communiqué de presse datant du 10 mai 2012, et après résultats d'une enquête qui prouve qu'un tiers des préparations magistrales sont prescrites dans un but de perte pondérale, l'ANSM interdit l'utilisation de plusieurs plantes et substances actives utilisées dans les préparations à visée amaigrissantes réalisées en pharmacie, le clenbutérol fait partie de la liste des substances actives interdites.

En effet, la prescription de préparations magistrales à visée d'amaigrissement n'est pas recommandée ni sans risques, la perte de poids est une démarche qui doit nécessiter une prise en charge globale et pluridisciplinaire. [23]

V) Statut vis-à-vis de la réglementation anti dopage (niveau mondial) et détection du produit

1) Réglementation anti dopage

A) Historique

Le clenbutérol a commencé à être utilisé par les sportifs en remplacement des anabolisants hormonaux, dont la détection se faisait plus efficace dans les années 1980.

Cette substance est interdite en France, en compétition, depuis 1965 lors de la publication de la première législation sur le dopage "Loi Herzog"

Puis, le clenbutérol apparaît, pour la première fois en toutes lettres dans la réglementation française en 1991. [24]

B) Statut actuel

Depuis, cette substance appartient au groupe «autres agents anabolisants » et figure parmi la liste du Code mondial Antidopage dans la catégorie des substances interdites en permanence, en et hors compétition. [25]

2) Détection du produit

La présence de quantités non négligeables de résidus de médicaments retrouvés dans les viandes et les diverses situations d'intoxications alimentaires accidentelles constituent un réel problème de santé publique.

Face à cette problématique, nous avons connu ces dernières années le perfectionnement et le développement d'outils de mesure et de détection permettant la recherche de molécules responsables de contamination, dont le clenbutérol.

Ces nouvelles méthodes extrêmement sensibles et performantes concernent aussi bien la détection du produit dans les viandes animales destinées à la consommation que dans un échantillon prélevé chez un sportif pour un contrôle anti dopage lors d'une compétition par exemple.

A. Détection chez les animaux d'élevage

Afin de prévenir l'utilisation illégale de clenbutérol dans la production bovine, des stratégies de contrôle sont mises en place.

Outre les autocontrôles imposés pour chaque entreprise agro-alimentaire par la loi du 19 mai 1998, de nombreux contrôles qu'ils soient effectués avant ou après abattage sont également réalisés systématiquement par des services d'inspection spécialisés. Sont alors mis en place des plans de surveillance dont l'objectif est

d'estimer la contamination des produits destinés à la consommation humaine par des substances susceptibles de constituer un risque pour la santé du consommateur.

Le contrôle antidopage comprend un entretien avec la personne responsable de l'animal (et si nécessaire avec le propriétaire) qui porte sur les récentes prescriptions de médicaments, un examen médical si le vétérinaire l'estime utile, et un ou plusieurs prélèvements réalisés par les agents de contrôle afin de rechercher d'éventuels résidus de médicaments, et pour cela différentes matrices sont utilisées. [26]

a) Poils

L'analyse des poils est considérée comme la matrice la plus performante pour déterminer la présence de clenbutérol chez les animaux avant abattage.

En effet ceci est prouvé par la simplicité et facilité de collecte d'échantillon ce qui n'est pas le cas pour un échantillon d'urine ou de sang notamment.

Toutefois il a été prouvé que l'accumulation de clenbutérol varie selon la couleur de poil, la pigmentation serait favorable à une plus grande accumulation du produit. [27]

b) Œil / rétine

L'œil ou plus précisément la rétine est reconnue comme étant la matrice donnant le meilleur résultat de confiance. D'une part par la rapidité et la simplicité de l'analyse et d'autre part par le fait qu'il n'existe pas à ce niveau de valeur alimentaire ou commerciale.

L'analyse d'un échantillon de rétine peut de ce fait servir de confirmation. [27]

c) Foie

Dans le foie, le clenbutérol s'accumule très rapidement et pour une durée plus longue comparée aux autres organes.

Par conséquent, l'analyse d'un échantillon de foie est obligatoire dès qu'un cas d'intoxication est suspecté. [27]

La concentration de clenbutérol dans les reins et les muscles pourra être étudiée également.

Pour résumer, les poils et la rétine sont les deux matrices les plus performantes pour la détermination des concentrations les plus élevées de clenbutérol.

Ceci peut s'expliquer du fait que les propriétés pharmacocinétiques de clenbutérol dans la rétine et les poils, d'un côté, et dans le foie, les reins et les muscles, d'autre part, sont différentes. En effet, les cheveux et la rétine sont des tissus bien moins irrigués dans lesquels seulement des traces de clenbutérol seront retrouvés alors qu'on retrouvera simultanément de fortes concentrations dans les organes et les tissus mieux irrigués tels que le foie, les muscles ou les reins ou la positivité est quasi immédiate. [27]

B. Détection chez le sportif

En général, mais cela peut varier en fonction des règlements des fédérations, le sportif contrôlé est désigné par tirage au sort. Le contrôle peut s'effectuer à la suite d'une compétition en fonction des résultats ou sur libre du choix du médecin préleveur.

Il reçoit alors une convocation et doit se rendre seul ou accompagné d'une personne de son entourage au poste de contrôle dans l'heure suivant la réception de la convocation.

Si il refuse de s'y rendre, il sera sanctionné de la même façon que si il était contrôlé positif.

Le contrôle le plus fréquent se fait à travers un prélèvement urinaire et selon plusieurs étapes. Tout d'abord le sportif choisit un gobelet de recueil et en contrôle l'intégrité, le préleveur doit être présent lors de la miction. L'urine est répartie en deux flacons, dont un servira pour des analyses plus poussées si l'échantillon s'avérait positif (contre analyse)

Puis le sportif vérifie l'ensemble des données retranscrites (dont renseignements concernant des prises récentes de médicament) sur le procès-verbal rédigé par le médecin et le signe, il en garde une copie (important pour une éventuelle justification thérapeutique en cas de suspicion de dopage) et enfin le préleveur envoie les échantillons anonymisés au département des analyses de l'Agence Française de Lutte contre le Dopage (AFLD).

Dans un premier temps, les échantillons subissent un dépistage rapide qui a pour but de trier les échantillons entre les négatifs et les suspects. Ces derniers devront

ensuite subir des confirmations pour l'identification formelle voire la quantification si elles sont soumises à un seuil, des substances illicites contenues à l'intérieur.

Très souvent la matrice biologique n'est pas analysée directement mais subit une préparation qui consiste à extraire, isoler et concentrer les composés qui y sont présents. [24] [28]

C. Méthodes de détection

Il existe différentes méthodes pour détecter le clenbutérol, dont des techniques immunologiques, la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, la chromatographie haute performance en phase liquide (HPLC) ou la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.

La chromatographie est une méthode séparative permettant d'isoler les molécules présentes dans l'extrait et la spectrométrie de masse, méthode de détection, de les identifier à partir de leurs caractéristiques physico-chimiques.

Les techniques immunologiques sont les moins utilisées pour la quantification, même si elles sont performantes au niveau de la détection qualitative.

La chromatographie haute performance en phase liquide a été choisie comme la technique de référence pour la quantification rapide et précise du clenbutérol grâce à la simplicité du prétraitement des échantillons ce qui permet d'économiser des réactifs par rapport aux autres méthodes d'extraction. [29] [30]

Conclusion

Bien qu'il soit plutôt facile de se procurer du clenbutérol, en raison d'une part de sa commercialisation dans certains pays de l'Union Européenne (pas en France) entraînant de nombreux trafics aux frontières, et d'autre part tout simplement par une recherche sur internet, il est largement démontré que l'utilisation de clenbutérol n'est pas anodine, le mésusage de cette molécule est à l'origine de nombreuses atteintes à la santé humaine, parfois graves.

Très détourné, c'est dans les années 90 que l'utilisation de clenbutérol par les éleveurs de bétail à des doses toxiques à des fins d'augmentation de rendement a été très populaire. Cette pratique a engendré par la suite des problèmes sanitaires par contamination de la viande destinée à la consommation humaine.

Ce n'est que plus récemment, que la molécule a été détournée dans un contexte de dopage, culturisme, musculation et dernièrement, dans un contexte d'amaigrissement. [2]

Bien qu'interdit par le Code Mondial Anti dopage, des cas de contrôle positif au clenbutérol sont encore retrouvés (Affaire Contador, affaire Breyne..) chez des sportifs de haut niveau.

Ainsi, 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 est important que les sportifs et d'autres personnes en quête d'amélioration de leur image corporelle, consommateurs potentiels de clenbutérol, soient conscients des dangers que peut avoir l'utilisation détournée de ce médicament. De la même façon il est du ressort du vétérinaire mais aussi du pharmacien et du médecin d'apporter ses connaissances et d'être vigilant face à cette problématique de mésusage du clenbutérol de plus en plus populaire du fait de sa médiatisation grandissante à travers internet notamment.

Vous pouvez contacter l'Antenne Médicale de Prévention du Dopage pour plus de précisions: ampld34@chu-montpellier.fr

Références bibliographiques

- [1] – Chemical book. Clenbuterol. (page consultée le 15/01/2015).
http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB2488419_EN.htm
- [2] - 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). Clenbutérol : étude rétrospective des observations notifiées entre 2000 à 2008.
- [3] - Nancy,J.,Rothwell,N., Stock,M., Sudera,D,. Changes in tissue blood flow and-receptor density of skeletal muscle in rats treated with the béta-adrenoceptor agonist clenbutérol. *Br.J.Pharmac* (1987), 90, 601-607
- [4] – ANSES. Index des médicaments vétérinaires autorisés en France. (page consultée le 15/01/2015)
<http://www.ircp.anmv.anses.fr/index.aspx>
- [5] - Valente Merida,J., Medina,J. Placebo-controlled comparative study of clenbuterol and terbutaline in asthmatic children.(1989). *Rev Alerg Mex*, 36, 61-64
- [6] - VIDAL Vademecum Spain (page consultée le 02/03/2015)
<http://www.vademecum.es>
- [7] - Alternatives Economiques n° 137. L'OMC va nous im poser la viande aux hormones.
http://www.alternatives-economiques.fr/l-omc-va-nous-imposer-la-viande-aux-hormones_fr_art_92_8994.html
- [8] – Henry,A., Spiller, MS., Kyla, J., Scholzen,S., Douglas,J.(2013). A Descriptive Study of Adverse Events from Clenbuterol Misuse and Abuse for Weight Loss and Bodybuilding. *Substance Abuse*. 306-312
- [9] – Huckins<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467912003514> - cor1#cor1,D., Lemons,M. Myocardial Ischemia Associated with Clenbuterol Abuse: Report of Two Cases. *The Journal of Emergency Medecine february 2013*, Vol 44, p 444–449
- [10] 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, 780 - 784
- [11] – Maistro,S., Chiesa, E., Angeletti,R., Brambilla,G. Beta blockers to prevent clenbuterol poisoning. *Lancet* 1995; Vol 346, p180.

[12] – Robert,S., Hoffman,MD., Stajic,M., McGee,M., Cuevas,S., Tarabar,A. Pulmonary edema and respiratory failure associated with clenbuterol exposure. *The american journal of Emergency Medicine* (2007) 25, 735.e1– 735.e3

[13] – Hoffman,RS., Kirrane,BM., Marcus,SM. A descriptive study of an outbreak of clenbuterol-containing heroin. *Annals of Emergency Medicine* 2008, Vol 52, n°5

[14] - Directive 96/22/CE du Conseil du 29 avril 1996 concernant l'interdiction d'utilisation de certaines substances à effet hormonal ou thyrostatique et des substances ß-agonistes dans les spéculations animales et abrogeant les directives 81/602/CEE, 88/146/CEE et 88/299/CEE
<http://galateepro.agriculture.gouv.fr/docs/gal/dir9622.doc>

[15] – Code rural. (Page consultée le 25/02/2015)
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20080505>

[15] - Code rural. (Page consultée le 25/02/2015)
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006071367&idArticle=LEGIARTI000006582727&dateTexte=&categorieLien=cid>
http://www.legifrance.com/affichCodeArticle.do;jsessionid=3513DD818AE98FA66BA5DBD4FB536870.tpdjo07v_1?idArticle=LEGIARTI000006590051&cidTexte=LEGITEXT000006071367&dateTexte=20050421&categorieLien=id&oldAction

[16] The European Commission
Commission Regulation (EU) N°37/2010 of December 22th 2009, on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin (2010)

[17] – Le Monde. (Page consultée le 16/02/2015)
http://www.lemonde.fr/sport/article/2011/01/27/affaire-contador-le-clenbuterol-c-est-une-prise-de-risque-terrible_1418488_3242.html

[18] – Cyclismactu (Page consultée le 05/03/2015)
<http://www.cyclismactu.net/news-divers-j-breyne-egalement-acquitte-par-l-uci-39924.html>

[19] - Thevis,M., Geyer,L., Geyer,H., Guddat,S., Dvorak,J., Butch,A., Sterk,S. Adverse analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis*, 2013

[20] Servicio Nacional de Sanidad, inocuidad y calidad agroalimentaria.(Page consultée le 18/02/2015)
Norma Oficial Mexicana. Especificaciones zoonosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. *Diario Oficial de la Federación* (2000)
<http://www.senasica.gob.mx/?doc=519>

[21] Janet Jackson on AAS. (Page consultée le 20/03/2015)
www.Bodybuilding.com Forums

[22] AFLD–Agence française de lutte contre le dopage (Page consultée le 10/03/2015)
<https://www.afld.fr/dossier/rapport-annuel-dactivite-2013>

[23] – ANSM. (Page consultée le 27/02/2015)
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/L-ANSM-interdit-l-utilisation-de-3-plantes-et-de-26-substances-actives-dans-les-preparations-a-visee-amaigrissante-realisees-en-pharmacie-Communique>

[24] AMPD TOULOUSE
http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletin_d_informations_no1-2010-3.pdf

[25] Agence Mondiale Anti Dopage (Page consultée le 06/02/2015)
<http://list.wada-ama.org/fr/>

[26] Ministère de l'agriculture, de l'agroalimentaire et de la forêt (Page consultée le 02/03/2015)
<http://agriculture.gouv.fr/autocontroles-et-controles>

[27] Assuncao,C.,Ramos,F., Noronha da Silveira,M. Control of the illegal use of clenbuterol in bovine production. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 32 (2003), 311-316

[28] Direction de la Jeunesse et des Sports de Nouvelle-Calédonie (page consultée le 13/03/2015)
http://www.djs.gouv.nc/portal/page/portal/djs/cms/lutte_dopage/deroulement_ctrl_anti-dopage

[29] Amendola,L., Colamonici,C., Rossi,F., Botre,F. Determination of clenbuterol in human urine by GC–MS–MS–MS:confirmation analysis in antidoping control Laboratorio Antidoping, *Federazione Medico Sportiva Italiana*, Largo Giulio Onesti 1, Rome, Italy.

[30] Hooijerink,H., Schilt,R., Haasnoot,W. Determination of clenbuterol in urine of calves by high-performance liquid chromatography with in series ultraviolet and electrochemical detection. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*(1991), Vol. 9, No. 6, 492-3.