

Lettre à la rédaction

Cyclisme et hypnotiques (zolpidem) : incompatibles ?

Hypnotic addiction (zolpidem) among racing cyclists

Pascal Kintz*, Marion Villain, Vincent Cirimele

Laboratoire ChemTox, 3 rue Gruninger, 67400 Illkirch, France

Mots clés : Cyclisme, hypnotiques, zolpidem, sport, cheveux

Key words: Cyclism, hypnotics, zolpidem, sport, hair

Reçu le 3 novembre 2008, accepté après modifications le 5 février 2009

Publication en ligne le 19 mars 2009

1 Introduction

L'agence mondiale antidopage (AMA ou WADA en anglais) a été créée en 1999 pour apporter une réponse urgente à une crise dans le sport en appliquant 2 principes fondamentaux : (1) les sportifs bénéficient du droit fondamental de participer à un sport exempt de dopage, et (2) le dopage menace la santé des sportifs et l'intégrité du sport. La réponse de l'AMA a été la mise en place du Code Mondial Antidopage.

Sport emblématique du dopage et de la lutte contre la tricherie, le cyclisme s'est doté au fil des ans de divers règlements et possibilités d'investigations tout au long de l'année, sous l'égide de l'Union Cycliste Internationale (UCI). Pour aller encore plus loin, certaines équipes réalisent en interne des tests complémentaires. Depuis l'affaire Festina en 1998 et ses retentissements judiciaires, le cheveu est présenté comme un outil redoutable dans la lutte contre le dopage, même si cette matrice, autorisée par la loi française (article 14 de la loi du 28 janvier 1999) n'est pas reconnue par l'AMA.

Suite à la demande du médecin d'une équipe cycliste du ProTour, 29 coureurs ont fait l'objet d'analyses de cheveux ou de poils pour rechercher une éventuelle conduite dopante (en complément au suivi longitudinal) et pour faire le point sur un éventuel abus d'hypnotique(s), comme le laissait suggérer la presse en 2003–2004. Pour cela, plusieurs échantillons ont été prélevés par nos soins sur chaque coureur (longueur et quantité dépendant de la coupe de cheveux de chacun). La recherche a porté prioritairement sur les 4 familles de stupéfiants, les anabolisants, les corticoïdes et les β -adrénergiques (essentiellement salbutamol et clenbuterol). Pour 12 coureurs

de l'équipe, la quantité de matrice restante a permis d'étendre les investigations aux hypnotiques.

En effet, ces molécules, essentiellement prescrites dans le traitement des insomnies, sembleraient être utilisées par les cyclistes pour pallier aux troubles du sommeil liés au stress de la compétition, mais aussi lors de soirées entre deux étapes, en mélange avec de l'alcool, pour ressentir de forts sentiments d'ébriété (L'Express du 31 mai 2004, consulté sur <http://www.lexpress.fr> le 19 mars 2007).

Ainsi, cette étude porte spécifiquement sur la recherche de 18 benzodiazépines et hypnotiques dans les phanères, en utilisant une méthode préalablement publiée [1].

2 Matériels et méthodes

Brièvement, après décontamination au dichlorométhane, 20 mg de cheveux ou poils sont coupés finement puis incubés la nuit dans 1 mL de tampon phosphate pH 8,4 en présence de 1 ng de diazépam- d_5 , utilisé comme étalon interne.

L'extraction liquide/liquide est réalisée avec 5 mL d'un mélange dichlorométhane/éther (20/80, v/v). La phase organique, obtenue après agitation et centrifugation, est évaporée et l'extrait sec est repris avec 150 μ L d'acétonitrile/eau (5/95, v/v).

L'analyse de ces échantillons est réalisée par HPLC-MS/MS (Waters). Un aliquot de 10 μ L est injecté sur une colonne XTerra MS C18 (2,1 \times 100 mm) avec un gradient acétonitrile/tampon formiate pH 3. Chaque composé est identifié par 2 transitions spécifiques. La validation, par exemple pour le zolpidem, comporte les éléments suivants : linéarité de 0,5 à 50 pg/mg ($r^2 = 0,994$), répétabilité à 20 pg/mg ($n = 6, 7,2 \%$),

* Correspondance : Pascal Kintz, Tél : 03 90 400 540,
Fax : 03 90 400 541, pascal.kintz@wanadoo.fr

Tableau I. Concentrations (en pg/mg) en zolpidem et autres hypnotiques / sédatifs dans les cheveux de 12 coureurs cyclistes.

Sportif	Zolpidem	Autres substances apparentées
1	1918	zopiclone : 8
2	40	diazépam : 2 tetrazépam : 139
3	5	tetrazépam : 31 bromazépam : 58 zopiclone : 6
4	0,5	diazépam : 1 zopiclone : 5
5	80	bromazépam : 4 zopiclone : 142
6	1	7-aminoflunitrazépam : 79
7	43	bromazépam : 35
8	3	zopiclone : 15
9	11	bromazépam : 32
10	72	tetrazépam : 7 bromazépam : 4
11	ND	bromazépam : 13
12	ND	ND

limite de détection (0,2 pg/mg, $S/N > 3$), rendement d'extraction à 20 pg/mg (70,3 %) et suppression d'ions ($n = 15$, < 10 %).

3 Résultats et discussion

Les résultats sont présentés dans le tableau I. Sur les 12 coureurs testés pour les benzodiazépines et hypnotiques, 10 étaient positifs pour le zolpidem (0,3 à 1918 pg/mg), 6 pour le bromazépam (3,6 à 58 pg/mg), 5 pour la zopiclone (5,3 à 142 pg/mg), 3 pour le tetrazépam (7 à 139 pg/mg), 2 pour le diazépam (1 et 2 pg/mg) et 1 pour le 7-aminoflunitrazépam (79 pg/mg). Un seul coureur testé était négatif pour cette famille de molécules. Compte tenu de la faible quantité de cheveux ou poils disponibles, il n'a pas été possible de faire de la segmentation. En conséquence, il n'est pas possible d'établir si les autres benzodiazépines ont fait l'objet d'une consommation concomitante du zolpidem ou de prises réalisées à des moments différents.

Selon Villain *et al.* [2], une dose unique de zolpidem (10 mg) conduit à une concentration dans les cheveux entre 1 à 20 pg/mg. Un usage thérapeutique régulier va induire des concentrations entre 300 et 2000 pg/mg.

Du fait d'une liaison spécifique sur les récepteurs Ω_1 , le zolpidem et la zopiclone ont moins d'effets sur les performances cognitives et la mémoire que les anxiolytiques et apparaissent donc comme des substances pouvant avoir un fort profil addictif [3].

Le zolpidem est un hypnotique d'action rapide ($T_{max} = 1,8$ h) et de demi-vie courte (2,4 h).

Selon plusieurs auteurs, il n'y aurait pas d'altération des performances athlétiques chez le sportif utilisant des hypnotiques la nuit précédant la compétition [4]. Le zolpidem serait doté d'effets psychiques positifs incluant : augmentation de l'impulsivité, diminution de l'anxiété, induction d'une légère euphorie et perception favorable de l'environnement.

4 Conclusion

Le zolpidem est la molécule la plus souvent retrouvée dans les cheveux de ces sportifs et on observe des profils de consommation très différents, allant d'une consommation ponctuelle à une consommation importante et répétée.

Même s'il peut paraître surprenant de retrouver de telles molécules (sans effets stimulants) dans les cheveux de coureurs cyclistes professionnels, cette étude confirme ainsi les rumeurs circulantes.

Aujourd'hui, certains sportifs de haut niveau, souvent en souffrance, développent une relation pathologique au médicament qui peut être assimilée à une forme de conduite addictive [5], appelée également « toxicologie de la victoire ».

Références

- Villain M, Concheiro M, Cirimele V, Kintz P. Screening method for benzodiazepines and hypnotics in hair at pg/mg level by liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2005; 825: 72-78.
- Villain M, Chèze M, Tracqui A, Ludes B, Kintz P. Window of detection of zolpidem in urine and hair: application to two drug facilitated sexual assaults. *Forensic Sci Int.* 2004; 143: 157-161.
- Leger D, Metlaine A, Choudat D. Insomnia and sleep disruption: relevance for athletic performance. *Clin Sports Med.* 2005; 24: 269-285.
- Ito SU, Kanbayashi T, Takemura T, Kondo H, Inomata S, Szilagy G, Shimizu T, Nishino S. Acute effects of zolpidem on daytime alertness, psychomotor and physical performance. *Neurosci Res.* 2007; 59: 309-313.
- Seznec JC. Toxicomanie et cyclisme professionnel. *Ann Médico-psychol.* 2002; 160: 72-76.