

UTILISATION D'UN « GAZ » DANS LE THÉÂTRE DE MOSCOU

Données toxicologiques

G. LALLEMENT

RÉSUMÉ

En octobre 2002, les forces spéciales russes emploient un mystérieux « gaz » pour neutraliser des rebelles tchéchènes dans un théâtre à Moscou. Après un rapide rappel des faits, nous évoquons l'utilisation possible d'un dérivé de fentanyl et les questions qui restent encore en suspens quant à la sécurité d'emploi d'un tel agent.

Mots-clés : Carfentanil. Fentanyl. Risque C.

ABSTRACT

USE OF A « GAS » IN A MOSCOW THEATER: TOXICOLOGICAL DATA.

In October 2002, the russian special forces use a mysterious « gas » to incapacitate Chechen rebels at a Moscow theater. After a short review of the events, we discuss about the possible use of a fentanyl derivative and evoke questions about the safe use of such an agent.

Key words: Carfentanil. Chemical risk. Fentanyl.

(Médecine et armées, 2004, 32, 2, 109-111)

I. INTRODUCTION. RAPPEL DES FAITS.

Le 23 octobre 2002, environ 800 personnes présentes dans le théâtre Dubrovka de Moscou sont prises en otage par 50 rebelles tchéchènes. Ceux-ci menacent à plusieurs reprises de faire exploser le théâtre si leurs revendications politiques ne sont pas prises en compte. Les forces spéciales russes envahissent le théâtre le 26 octobre au matin, tuant les rebelles et libérant environ 650 otages. Cependant, plus de 120 d'entre eux meurent pendant l'assaut.

Un gaz non identifié a été introduit dans le système de ventilation du théâtre 15 minutes environ avant l'intervention des troupes spéciales. Des centaines d'otages sont pris en charge dans les hôpitaux de proximité pour des troubles liés à un empoisonnement par un « gaz soporifique ». Les médecins présents durant les premières heures testent sans succès différents antidotes pensant avoir à faire à des victimes de gaz neurotoxiques

(sarin ou VX) ou de BZ, un agent incapacitant produisant un délire cholinergique. Cependant, comme le relatent des médecins russes dans la presse « plusieurs patients montraient des signes classiques d'intoxication par opiacés : pupilles punctiformes, inconscience et dépression respiratoire ». Cette hypothèse fut ensuite confortée par le fait que plusieurs médecins russes notèrent que la naloxone permettait de reverser les effets de l'intoxication (1).

Le ministère russe de la santé annonce quatre jours après l'assaut du théâtre qu'« un dérivé de fentanyl a été utilisé pour neutraliser les terroristes ». Il précise que ce gaz « ne peut être considéré comme létal ». Pourtant, 127 des 800 otages présents dans le théâtre décèdent et parmi les survivants, plus de 650 requièrent une hospitalisation. Le ministère russe de la santé attribue la mort des otages à leurs mauvaises conditions physique et psychologique (stress, privation de nourriture, d'eau et immobilité pendant trois jours). Néanmoins 12 jours après l'assaut, 67 otages et 9 sauveteurs sont toujours hospitalisés dont 5 dans un état critique. Des analyses sanguine et urinaire réalisées chez deux survivants soignés en Allemagne permettent de détecter des traces d'halothane (2). Si l'un

G. LALLEMENT, pharmacien en chef, maître de recherches du SSA.
Tirés-à-part : G. LALLEMENT, Département de toxicologie, CRSSA « Émile Pardé », BP 87, La Tronche Cedex.

de ces deux patients a été ventilé, ce qui pourrait expliquer la présence d'halothane, l'autre n'a jamais été traité de la sorte. Tout ceci suggère que l'agent employé pourrait être un dérivé de fentanyl combiné à cet anesthésique volatil.

II. LE FENTANYL ET SES DÉRIVÉS.

Un grand nombre de dérivés du fentanyl a été synthétisé. Tous ces agents ont une structure phenylpipéridinique. Ce sont de puissants agonistes des récepteurs μ des opiacés. Selon la dose administrée, le fentanyl et ses dérivés produisent une analgésie, une dépression respiratoire, une dépression du système nerveux central et un myosis.

L'utilisation du fentanyl ou d'un de ses dérivés à Moscou soulève plusieurs interrogations. Ainsi, le fentanyl n'est pas utilisable sous forme gazeuse mais sous forme d'un aérosol constitué de fines particules. Les propriétés physiques d'un aérosol diffèrent considérablement de celles d'un gaz. En effet, la distribution d'un aérosol dépend notamment de la taille des particules. En 1998, une étude (3) montre que le fentanyl possède la même bio-disponibilité qu'il soit délivré par aérosol ou par voie intraveineuse. Cependant, lorsque du fentanyl est délivré par aérosol chez des patients lors d'anesthésie post-opératoire, on note de grandes variations de la concentration plasmatique du produit (4). Cette observation est liée en partie à la haute liposolubilité de la molécule et à son volume de distribution très élevé qui empêche toute prédiction pharmacocinétique fiable après son administration. D'autre part, le fentanyl a une faible durée d'action et des recherches ont été entreprises pour aboutir à une libération prolongée du composé après aérosolisation (3).

Parmi les dérivés du fentanyl, connus et utilisés chez l'homme (Tableau I), citons le sufentanyl à durée d'action plus courte que le fentanyl mais à l'efficacité pharmacologique beaucoup plus élevée. L'alfentanyl est un produit à effet très rapide mais à durée d'action très courte comparativement au fentanyl et au sufentanyl. Le remifentanyl est 20 à 50 fois plus puissant que l'alfentanyl mais sa durée d'action est ultra-courte. Ces trois

produits ont un index thérapeutique élevé qui procure une grande sécurité d'emploi entre la dose efficace et la dose toxique. Seul, à notre connaissance, le sufentanyl a fait l'objet d'essais d'aérosolisation (5).

Le carfentanyl est aussi un dérivé du fentanyl à l'efficacité pharmacologique 30 fois plus élevée et possédant un index thérapeutique large. Il est utilisé dans certains pays en médecine vétérinaire comme incapacitant permettant d'immobiliser les gros animaux. La dose classiquement utilisée par voie intramusculaire est voisine de 10 $\mu\text{g/kg}$. Il s'avère 10 000 fois plus actif que la morphine. Les effets narcoleptiques du carfentanyl nécessitent plusieurs heures pour s'estomper après un traitement par un antagoniste morphinique (naloxone). Si les doses de naloxone employées sont trop faibles ou si la dose de dérivé de fentanyl utilisée est trop forte, on peut assister à une « renarcotisation » du patient entre 8 et 24 heures après l'arrêt du traitement (6,7). Ce phénomène serait dû à un stockage des dérivés de fentanyl dans les tissus graisseux puis à un relargage dans le compartiment central. Même s'il n'existe pas de données publiées dans le domaine public relatives à l'aérosolisation du carfentanyl, des essais sont en cours (8). Cependant, on ne sait pas avec certitude si les forces russes ont utilisé un seul agent ou un mélange associant un dérivé opiacé très puissant et un agent anesthésique volatil (le fentanyl et ses dérivés sufentanyl et l'alfentanyl sont d'ailleurs couramment utilisés de la sorte en association avec l'halothane ou l'isoflurane).

III. QUESTIONS EN SUSPENS.

Identifier un éventuel dérivé de fentanyl utilisé dans le théâtre de Moscou reste aléatoire sans confirmation analytique. Cependant, si du carfentanyl a été utilisé, pourquoi plus de 120 otages ont-ils péri puisque ce dérivé a en effet un index thérapeutique de 10600 ? De plus, très rapidement après la tragédie, les experts sanitaires russes déclarèrent que « le produit employé ne pouvait pas être responsable des décès ». À l'évidence, le grand nombre de victimes parmi les otages n'était pas prévu par les autorités russes.

Plusieurs facteurs pourraient expliquer ces décès notamment la pharmacocinétique imprévisible des dérivés opiacés (et en particulier leur taux d'absorption) après aérosolisation. Ainsi, comme évoqué plus haut, les concentrations plasmatiques varient dans un rapport de 1 à 5 après administration d'une dose donnée de produit. De plus, pour obtenir un effet donné, il peut être nécessaire d'obtenir des concentrations plasmatiques variant dans un rapport de 1 à 4 (4). Dans le théâtre de Moscou, il est fortement improbable qu'une répartition uniforme d'un aérosol de carfentanyl ou d'un mélange halothane-carfentanyl ait pu être obtenue. En outre, les mouvements d'air ont certainement entraîné une distribution inégale de l'aérosol dans le théâtre ; c'est pourquoi la dose d'exposition de chaque otage a vraisemblablement été

TABLEAU I. Caractéristiques de certains opiacés dont des dérivés de fentanyl (9).

Nom	Puissance pharmacologique (comparée à la morphine)	Index thérapeutique (rapport dose létale 50/dose efficace 50)
Morphine	1	70
Meperidine	0,5	5
Methadone	4	12
Fentanyl	300	300
Sufentanyl	4 500	2 5000
Alfentanyl	75	1 100
Remifentanyl	220	33 000
Carfentanyl	10 000	10 600

fonction de la place qu'il occupait par rapport au système de ventilation du théâtre. D'autres variables déjà évoquées plus haut ont pu aussi modifier la toxicité du dérivé opiacé employé : la liposolubilité du produit expliquant un stockage massif, son relargage ultérieur dans la circulation entraînant des effets hémodynamiques et respiratoires prolongés, l'état clinique des otages (stressés, privés de sommeil et de nourriture...) qui aurait pu favoriser l'apparition d'un surdosage plasmatique ou un passage exagéré au niveau cérébral.

IV. CONCLUSION.

Globalement, même si une intoxication par un dérivé opiacé est simple à traiter dans l'absolu grâce à l'utilisation de naloxone, l'exemple du théâtre de Moscou montre à l'évidence que l'emploi d'agents sédatifs ou anesthésiques comme armes non-létales est loin d'être totalement maîtrisé. Seule une approche multidisciplinaire combinant les compétences de médecins urgentistes, de pharmacologues et de toxicologues permettra d'aller plus avant dans la prise en charge médicalisée des personnes intoxiquées par ces agents.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Russia: US believes Russian gas was an opiate. Global Security Newswire. October 29, 2002. Disponible sur le site : <http://www.nti.org>
2. Enserink M, Stone R. Toxicology. Questions swirl over knockout gas used in hostage crisis. Science 2002 ; 298 : 1150-1.
3. Mather LE, Woodhouse A, Ward ME et al. Pulmonary administration of aerosolized fentanyl: pharmacokinetic analysis of systemic delivery. Br J Clin Pharmacol 1998 ; 46 : 37-43.
4. Worsley MH, Macleod AD, Brodie MJ et al. Inhaled fentanyl as a method of analgesia. Anesthesia 1990 ; 45 : 449-51.
5. Jaffe AB, Sharpe LG, Jaffe JH. Rats self-administer sufentanil in aerosol form. Psychopharmacol 1989 ; 99 : 289-93.
6. Miller MW, Wild MA, Lance WR. Efficacy and safety of naltrexone hydrochloride for antagonizing carfentanil citrate immobilization in captive Rocky Mountain elk (cervus elaphys nelsoni). J Wildlife Dis 1996 ; 32 : 234-9.
7. Haigh JC, Gates CC. Capture of wood bison (Bison bison athabasca) using carfentanil-based mixtures. J Wildlife Dis 1995 ; 31 : 37-42.
8. Kross Corporate Accomplishments. Kross, Inc. Disponible sur le site: <http://kross-inc.com/Corporate.asp>.
9. Van Bever WF, Niemegeers CJ, Schellekens KH et al. N-4-substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidiny-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin. Arzneimittel-Forschung 1976 ; 26 : 1548-51.

VIENT DE PARAÎTRE

MÉDECINE TROPICALE ET PARASITOLOGIE

Wallace PETERS, Geoffrey PASVOL

Traduit de l'anglais par le Dr. Luc PARIS, GH Pitié Salpêtrière, Paris.

Cet ouvrage très actuel, clair et pratique traite en 350 pages et 1100 illustrations en couleurs, de tout ce que le praticien, le généraliste, l'interniste ou l'infectiologue doit savoir pour reconnaître, traiter et prendre en charge les patients atteints de maladies tropicales et de parasitoses : infections dues aux arboviroses, rickettsioses, trypanosomiasés, leishmanioses, filarioses, helminthiases, infections virales, bactériennes et autres du tractus gastro-intestinal, MST, tuberculose, méningites, avitaminoses, hépatites virales etc. Un ouvrage indispensable de renommée internationale, actuel et très richement illustré.

ISBN 9 782257 145642 - *Médecine-sciences Flammarion* - 26 rue Racine, 75006 Paris Cedex 06 - Tél. : 01 40 51 31 00