



Canadian Association of MAiD  
Assessors and Providers



Association canadienne des évaluateurs  
et prestataires de l'AMM

# **L'option d'AMM orale au Canada 1<sup>re</sup> partie : Protocoles médicamenteux**

## **Examen et recommandations**

Avril 2018

Les informations et commentaires contenus dans cette publication ne constituent pas des conseils juridiques.  
Pour lire l'intégralité de la clause de non-responsabilité juridique de l'ACEPA, veuillez consulter le  
site <https://camapcanada.ca/disclaimer/>



## **Association canadienne des évaluateurs et prestataires de l'AMM (ACEPA)**

L'Association canadienne des évaluateurs et prestataires de l'AMM (ACEPA) est la seule association de professionnels impliqués dans la prestation des soins de l'AMM au Canada. Fondée en 2016, sa mission est de soutenir les professionnels de l'AMM dans leur travail, d'éduquer le public et la communauté des soins de santé sur l'AMM, et de fournir un leadership pour déterminer les normes et lignes directrices nationales de la pratique de la prestation de l'AMM. Les membres de l'ACEPA s'efforcent d'atteindre l'excellence dans les soins prodigués aux patients, et d'en faire un exemple à suivre tant au niveau national qu'international. L'ACEPA vise à travailler avec les gouvernements du Canada à tous les niveaux, les organismes de réglementation médicaux et infirmiers provinciaux, les collèges médicaux et infirmiers nationaux, les groupes professionnels nationaux, les collègues médecins et infirmiers, et les organisations nationales qui soutiennent l'AMM.

<b>Résumé exécutif</b> .....	3
<b>Choisir l'option orale pour l'AMM</b> .....	5
Introduction.....	5
Pourquoi une option d'auto-administration orale peut être souhaitable.....	5
Avantages et inconvénients par rapport à l'option intraveineuse.....	6
Caractéristiques souhaitables d'un protocole oral pour l'AMM.....	6
Contre-indications relatives à un protocole oral pour l'AMM.....	7
<b>Régimes médicamenteux induisant le coma</b> .....	8
Médicaments en monothérapie pour l'induction du coma.....	8
Régimes combinés.....	9
Autres médicaments inducteurs de coma.....	10
Adjuvants cardiotoxiques.....	12
<b>Antiémétiques/Agents pro-motilité</b> .....	14
<b>Pratiques/expériences actuelles à travers le monde</b> .....	17
Pays-Bas.....	17
Belgique.....	18
Luxembourg.....	19
Suisse.....	19
États-Unis.....	19
Oregon.....	21
Washington.....	21
Montana.....	23
Vermont.....	23
Californie.....	23
Colorado.....	23
District de Columbia (D.C.).....	24
Canada.....	24
<b>Discussion</b> .....	27
<b>Résumé des recommandations</b> .....	29
<b>Références</b> .....	30

# Résumé exécutif

L'aide médicale à mourir (AMM) est légale au Canada depuis juin 2016. L'interprétation de l'AMM au Canada (réglementée et mise en œuvre par les provinces) inclut l'administration intraveineuse de médicaments par un médecin ou une infirmière praticienne, ainsi que l'auto-administration de médicaments oraux. L'avantage principal de l'option orale est l'autonomie qu'elle offre aux patients, leur permettant de prendre eux-mêmes le médicament et de retrouver un certain contrôle durant une période difficile de leur maladie.

Ce document explore les protocoles médicamenteux oraux disponibles pour l'AMM afin d'éclairer les recommandations pour une approche pancanadienne visant la mise en œuvre de cette alternative. L'analyse des médicaments se limite à ceux utilisés pour l'AMM dans d'autres pays ou territoires ou envisagés comme potentiellement efficaces. Bien que des recommandations sur la dispensation sécuritaire, l'administration et la surveillance des effets des médicaments oraux soient abordées, ces aspects seront traités plus en détail dans la deuxième partie de cette directive. Une analyse des protocoles médicamenteux intraveineux fera l'objet d'une directive ultérieure.

Le Canada s'est inspiré de l'expérience des pays et territoires où l'aide médicale à mourir est légale depuis plusieurs années. La majorité des données sur les régimes oraux proviennent de rapports de cas et de séries de cas. Des recommandations supplémentaires peuvent être fondées sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des divers médicaments. Enfin, les recommandations doivent également tenir compte du coût des médicaments disponibles.

Résumé des recommandations de cet examen :

1. L'absorption des médicaments oraux est probablement plus efficace à jeun.
2. Un médicament provoquant le coma doit être précédé d'un antiémétique afin de réduire les risques de nausées, vomissements et régurgitations, favorisant ainsi une absorption optimale du médicament létal.
  - a. Le schéma antiémétique recommandé comprend la prise de métoclopramide 20 mg, associée soit à l'ondansétron (8-24 mg), soit à la dexaméthasone (8 mg), par voie orale, une heure avant le médicament provoquant le coma.
3. Le médicament de première intention recommandé pour induire le coma est le sécobarbital 15 g, administré par voie orale sous forme de solution unique à base de barbituriques, composée de manière stable et agréable au goût. La « Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital » (adaptée au sécobarbital) est une formule de préparation en provenance des Pays-Bas ayant démontré son efficacité.
4. Les protocoles alternatifs de deuxième intention pour induire le coma comprennent :

- a. Le mélange DDMP2, préparé immédiatement avant l'ingestion (idéalement par un professionnel) pour assurer son efficacité. Ce mélange doit être consommé en 1 à 2 minutes pour une absorption optimale.
  - b. Une combinaison de phénobarbital, hydrate de chloral et morphine.
5. La présence d'un clinicien est recommandée lors de toute administration orale de l'AMM afin d'obtenir le consentement final, de vérifier si l'administration orale est toujours souhaitée et possible, de s'assurer que la dose létale de médicament est administrée de manière sécuritaire, de confirmer l'ingestion et le décès. Cela veut dire que les cliniciens devront être en mesure d'accéder au système vasculaire et d'administrer des médicaments par voie intraveineuse en cas d'échec ou de retard important des effets du protocole oral.

# Choisir l'option orale pour l'AMM

## **Introduction**

Le Canada a légalisé l'aide médicale à mourir en 2016 avec l'adoption du projet de loi C-14 (Chambre des communes du Canada, 2016). Depuis l'adoption de cette loi, différentes initiatives ont vu le jour dans diverses régions du Canada afin d'exiger ou d'offrir différents protocoles de médicaments oraux pour l'AMM. Différentes méthodes, inspirées de l'expérience internationale, ont été développées et utilisées avec des degrés de succès variables. L'objectif de cette revue est d'explorer les divers médicaments oraux utilisés dans le cadre de l'AMM et de formuler des recommandations pour les praticiens canadiens. Les détails relatifs à la prescription et à la dispensation des médicaments, à la garantie d'une mort médicalement assistée réussie et au rôle du praticien seront abordés, mais un examen détaillé de ces aspects dépasse le cadre de ce document.

Le présent examen se concentre sur les médicaments oraux utilisés dans le cadre de l'AMM. Un examen ultérieur portera sur les médicaments administrés par voie intraveineuse. Un problème inhérent à l'élaboration de ces lignes directrices est le manque de recherches de qualité sur lesquelles fonder des recommandations. La majorité de la littérature publiée dans ce domaine repose sur des séries de cas. Par conséquent, la pratique actuelle est principalement basée sur l'opinion d'experts, les propriétés pharmacologiques des différentes classes de médicaments et le coût des divers médicaments.

## **Pourquoi une option d'auto-administration orale peut être souhaitable**

Il existe plusieurs raisons pour lesquelles l'administration de médicaments par voie orale peut être souhaitable. Tout d'abord, cette voie permet aux patients de prendre eux-mêmes le médicament et d'avoir une meilleure perception du contrôle du moment et des circonstances de leur propre mort. De nombreuses études ont démontré que l'une des plus grandes préoccupations des personnes en fin de vie est la perte de contrôle, et la méthode orale pourrait contribuer à restaurer une partie de ce contrôle (Ganzini et al., 2003).

De plus, la voie orale pourrait faciliter l'accès à l'AMM par rapport à la voie intraveineuse. Le Canada est un pays vaste avec une population rurale importante. Bien que l'Association canadienne des évaluateurs et prestataires de l'AMM (ACEPA) recommande actuellement la présence d'un clinicien au moment de l'administration orale, il est possible qu'avec plus d'expérience, un système puisse être mis en place pour distribuer les médicaments en toute sécurité, en vérifier l'utilisation appropriée et leur efficacité, sans nécessairement exiger la présence d'un clinicien. Cela pourrait, à terme, améliorer l'accès à l'AMM pour les populations rurales où la disponibilité des prestataires est plus limitée.

Enfin, cette option pourrait également favoriser l'adhésion de certains cliniciens, qui pourraient percevoir l'option orale comme une participation moins active dans la mort du patient que l'administration intraveineuse, et donc plus acceptable pour eux.

### **Avantages et inconvénients par rapport à l'option intraveineuse**

L'avantage évident de l'AMM orale est le retour d'autonomie au patient, à un moment où le processus de la maladie échappe à son contrôle. Cela contraste avec la voie intraveineuse, où le praticien doit établir un accès intraveineux et administrer les médicaments à une date, une heure et un lieu convenus avec le patient. Cela dit, au moins à court terme, les médecins prescripteurs devraient toujours être présents lors d'une administration orale d'AMM afin d'obtenir le consentement final, de s'assurer que la dose létale du médicament est administrée de manière sécuritaire, ingérée en toute sécurité et entraîne efficacement la mort. Cela signifie que les cliniciens doivent toujours être prêts à établir un accès vasculaire et à administrer des médicaments par voie intraveineuse en cas d'échec ou de retard dans l'effet des médicaments oraux.

Les inconvénients de la voie orale par rapport à l'administration IV incluent les problèmes d'absorption réduite ou d'intolérances. Des difficultés à ingérer le volume de médicament nécessaire peuvent entraîner l'administration d'une dose incomplète. Ainsi, des conditions préexistantes telles que des nausées et vomissements importants ou des troubles qui altèrent significativement l'absorption (par ex., la maladie de Crohn avec des résections intestinales majeures) peuvent amener à privilégier une administration IV plutôt qu'orale. Un autre inconvénient est l'impossibilité d'administrer des doses supplémentaires par voie orale, car il s'agit d'une dose unique. Si celle-ci s'avère inefficace après un certain temps, il sera nécessaire de procéder à une administration IV pour garantir l'issue souhaitée. Cela contraste avec les protocoles IV, où l'accès intraveineux est déjà établi, permettant l'injection de doses supplémentaires si nécessaire.

### **Caractéristiques souhaitables d'un protocole oral pour l'AMM**

L'examen des médicaments utilisés dans l'AMM doit être encadré en fonction des objectifs principaux du processus d'AMM au Canada. Ce processus doit être centré sur le patient et viser :

1. Une autonomie maximale
2. Des effets secondaires minimaux (ex. : brûlures, nausées, vomissements, régurgitations)
3. Un endormissement rapide
4. Un temps minimal entre la perte de conscience et la mort
5. Une grande efficacité (taux d'échec faible ou nécessité réduite d'un recours IV en secours)
6. Une palatabilité et une tolérance acceptables

7. Une stabilité des préparations magistrales
8. Une accessibilité facile et un coût raisonnable pour le système de santé public

**Contre-indications relatives à un protocole oral pour l'AMM**

1. Incapacité à avaler un volume suffisant de liquide (ex. : 120 mL)
2. Nausées sévères préexistantes, œsophagite ou gastrite
3. Déshydratation sévère
4. Pathologie gastro-intestinale susceptible d'interférer avec l'absorption



# Régimes médicamenteux induisant le coma

Sauf indication contraire, les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques indiquées pour les médicaments ci-dessous correspondent à leur posologie thérapeutique typique et non à celle utilisée pour l'AMM. Il existe peu ou pas de recherches sur leurs paramètres à des doses aussi élevées que celles employées pour l'AMM. Cette revue se concentre sur les médicaments couramment utilisés dans la pratique de l'AMM et disponibles dans les pharmacies communautaires du Canada.

## Médicaments en monothérapie pour l'induction du coma

Les barbituriques agissent comme agonistes des récepteurs GABAA. Leur liaison directe aux récepteurs à plusieurs sites provoque un effet anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant et peut induire une anesthésie totale. À fortes doses, les barbituriques entraînent un arrêt respiratoire suivi d'un arrêt cardiaque. La préparation sécuritaire de ces médicaments est essentielle pour assurer un produit stable et agréable au goût. Il n'existe aucune littérature scientifique évaluée par des pairs pour guider les pratiques optimales de leur préparation magistrale. Aux Pays-Bas, un effort conjoint entre les organismes nationaux de médecins et de pharmaciens a permis de développer la formule « Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital », applicable à tous les barbituriques. Les composants de cette formule sont les suivants :

Pentobarbital sodique (ou sécobarbital)	15	g
Alcool 96 % V/V	16,2	g
Eau purifiée	15	g
Propylèneglycol	10,4	g
Saccharine sodique	250	mg
Sirop simple	65	g
Huile d'anis étoilé	1	goutte

Instructions de préparation :

1. Mélanger l'eau purifiée, le propylèneglycol et l'alcool.
2. Dissoudre le pentobarbital sodique (ou sécobarbital) dans ce mélange en remuant.
3. Dissoudre la saccharine sodique dans le mélange.
4. Mélanger avec le sirop de sucre et l'huile d'anis étoilé.

### *Sécobarbital*

Le sécobarbital est récemment devenu disponible au Canada et est l'un des barbituriques les plus utilisés pour l'AMM orale en Oregon, à Washington et aux Pays-Bas. Son attrait repose sur

son endormissement rapide et son arrêt respiratoire plus rapide que d'autres barbituriques comme le phénobarbital. En raison de problèmes de prix au cours des dernières années aux États-Unis, le sécobarbital est devenu de plus en plus difficile à obtenir pour les patients. Ces problèmes de tarification sont moins marqués au Canada, où il est actuellement disponible auprès d'un seul fournisseur sous forme de poudre. Le sécobarbital est disponible depuis 1929; cependant, plusieurs transferts des droits de fabrication ont eu lieu au XXI<sup>e</sup> siècle, et ces droits appartiennent désormais à Valeant Pharmaceuticals.

#### *Pentobarbital*

Le pentobarbital a été historiquement utilisé avec beaucoup de succès dans le cadre du programme Death with Dignity de l'Oregon. Cependant, en raison de son utilisation et de son association avec la peine capitale, les fabricants ne le mettent plus à disposition en Amérique du Nord (Shankaran, 2017). La Suisse, qui autorise le suicide assisté pour les personnes suisses et non suisses de tout âge, utilise souvent le pentobarbital à des doses de 10 à 15 g comme barbiturique unique (Gauthier, Mausbach, Reisch & Bartsch, 2015). Les Pays-Bas continuent également de recommander le pentobarbital comme barbiturique de choix à une dose de 15 g (KNMP-KNMG, 2012).

#### *Phénobarbital*

Le phénobarbital a également été utilisé à des fins d'AMM dans plusieurs régions en tant qu'agent unique. Cependant, en raison de délais plus longs avant l'endormissement et la mort, ce médicament n'est pas un agent idéal pour l'induction du coma dans le cadre de l'AMM. Les bases de données médicamenteuses indiquent un délai d'action supérieur à une heure (UpToDate, 2017).

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination (heures)
Sécobarbital	10-15	2-4	90	15-40
Phénobarbital	>60	0,5-4	95	53-118

*Tableau 1. Profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques sélectionnés de certains barbituriques.*

### **Régimes combinés**

*Phénobarbital / hydrate de chloral / morphine*

Cette combinaison a été utilisée en Colombie-Britannique pour l'AMM orale avec un certain succès. Cependant, des plaintes ont été formulées concernant l'utilisation de l'hydrate de chloral dans les mélanges en raison des sensations de brûlure des muqueuses buccales qui y sont associées. Comme expliqué précédemment, le phénobarbital n'est pas idéal pour induire un coma en raison de son délai moyen plus long avant l'apparition de son effet après administration orale. Enfin, en raison des taux élevés d'utilisation des opioïdes pour la gestion de la douleur chronique chez les patients de l'AMM, la morphine n'offrirait pas de manière constante le même niveau de sédation et de dépression respiratoire dans cette population.

#### *DDMP1 et DDMP2*

Développé dans l'État de Washington, le mélange DDMP1 comprenait Digoxine 25 mg, Diazépam 0,5 g, Morphine 10 g et Propranolol 2 g. Ce régime visait à offrir une option orale plus abordable après l'augmentation du prix du sécobarbital. Le temps moyen d'endormissement et de décès était respectivement de 9 minutes et 187 minutes (n=70) (Wood, 2017). Certaines morts ont toutefois pris jusqu'à 1860 minutes, mais aucun patient ne s'est réveillé après l'administration du DDMP1. Cela a conduit à une augmentation des doses, soit digoxine 50 mg, diazépam 1 g, morphine 15 g et propranolol 2 g, ce qui constitue le mélange DDMP2. Le temps moyen d'endormissement et de décès était respectivement de 8 et 145 minutes (n=14) (Wood, 2017). Certaines morts avec ce mélange ont toutefois pris jusqu'à 450 minutes, mais encore une fois, aucun patient ne s'est réveillé après l'administration du DDMP2. La préparation appropriée de ces régimes combinés est essentielle pour maximiser leur efficacité.

### **Autres médicaments inducteurs de coma**

#### *Opioïdes*

Les opioïdes sont une classe de médicaments analgésiques très fréquemment utilisés pour la douleur modérée à sévère. Ils agissent en se liant aux récepteurs opioïdes du système nerveux central (SNC), inhibant ainsi les voies ascendantes de la douleur, altérant la perception et la réaction à celle-ci. Ils provoquent une dépression généralisée du SNC (LexiComp Online®, 2018). Le mécanisme par lequel les opioïdes induisent le coma repose sur la dépression respiratoire centrale, menant à un arrêt respiratoire suivi d'un arrêt cardiaque.

Les patients en fin de vie prennent souvent des opioïdes pour soulager la douleur et la souffrance. Ces patients sont souvent résistants à l'effet dépressur respiratoire des opioïdes, ce qui crée une incertitude quant à leur capacité à induire rapidement un coma. Il existe donc un certain manque de certitude quant à l'utilisation de ces médicaments pour induire le sommeil ou le coma dans un délai approprié. Pour cette raison, les Pays-Bas déconseillent l'utilisation des opioïdes dans leurs protocoles d'AMM oraux et IV (KNMP-KNMG, 2012).

De plus, il est bien documenté que les opioïdes peuvent causer des nausées, ce qui augmente le risque de vomissements ou de régurgitation des médicaments d'AMM avant leur absorption complète dans le système gastro-intestinal. Ils ralentissent aussi la motilité gastrique, retardant

ainsi l'absorption des médicaments co-administrés.

Aucune donnée n'existe actuellement sur l'utilisation orale d'opioïdes plus puissants (fentanyl, sufentanil, rémifentanil) pour l'AMM, mais leurs profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques justifient une exploration future.

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination
Morphine	30	1	17-33	2-4
Hydromorphone	15-30	<1	24	2-3

Tableau 2. Profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de certains opioïdes.

### *Benzodiazépines*

Les benzodiazépines ont été utilisées avec succès comme prémédication dans plusieurs cas d'induction de l'AMM. Cependant, en raison des doses extrêmement élevées nécessaires et de la réduction imprévisible de la conscience, les Néerlandais ne recommandent pas les benzodiazépines comme médicament principal pour l'induction d'une aide médicale à mourir (KNMP-KNMG, 2012). Les benzodiazépines ne sont pas reconnues pour causer de manière prévisible une dépression respiratoire ou cardiaque lorsqu'elles sont utilisées seules. En combinaison avec des opioïdes, elles peuvent entraîner une dépression respiratoire plus marquée que les opioïdes seuls. Toutefois, l'anxiolyse qu'elles procurent en fait un choix raisonnable comme prémédication dans le cas de l'AMM par voie intraveineuse. Chez un patient nécessitant une petite dose de prémédication anxiolytique avant une administration orale de l'AMM, le lorazépam serait l'agent le plus approprié en raison de son absorption rapide par voie sublinguale.

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination
Lorazépam	30-60	2 (1 en cas d'utilisation par voie sublinguale)	90	12

<b>Diazépam</b>	Non disponible	0,25-2,5	> 90 %	44-48
-----------------	----------------	----------	--------	-------

Tableau 3. Profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de certaines benzodiazépines.

#### Hydrate de chloral

Un dépresseur général du système nerveux central qui réduit également la contractilité cardiaque et possède des effets sédatifs et anxiolytiques. Son mécanisme d'action exact est inconnu, mais on pense qu'il est médié par son métabolite actif, le trichloroéthanol (LexiComp Online®, 2018).

Ce médicament a été utilisé dans plusieurs pays et territoires avec un succès variable, mais certaines de ses caractéristiques le rendent moins attrayant à utiliser seul ou en combinaison avec d'autres agents pour l'AMM. Plus précisément, il est connu pour être toxique pour la muqueuse buccale et gastrique et provoque une sensation de brûlure importante.

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination
Hydrate de chloral	10-20	0,5-1	Non disponible	8-10

Tableau 4. Profil pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de l'hydrate de chloral.

### **Adjuvants cardiotoxiques**

#### *Digoxine*

La digoxine est un glycoside cardiotonique principalement utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, de la fibrillation auriculaire ou du flutter auriculaire, ainsi que de la tachycardie auriculaire paroxystique (LexiComp Online®, 2018). À des doses suffisamment élevées, la digoxine peut provoquer une arythmie létale et/ou un bloc de conduction, entraînant un arrêt cardiaque.

La digoxine a été étudiée dans le cadre d'un protocole d'AMM à Washington dans le but de créer un mélange létal abordable pouvant remplacer le sécobarbital. Une collaboration entre plusieurs spécialistes en médecine interne, un anesthésiologiste et un toxicologue à Washington a permis de recueillir des données auprès du National Poison Data System de l'American Association of Poison Control Centers. Ces données indiquaient que des doses de digoxine supérieures à 25 mg avaient un taux de mortalité de 100 % (Parrott, 2017). Ainsi, la digoxine a été incluse dans une solution combinant plusieurs médicaments.

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination
Digoxine	60-120	1-3	60-80	36-48

Tableau 5. Profil pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la digoxine.

#### Propranolol

Le propranolol est un bêtabloquant non sélectif cliniquement utilisé pour le contrôle de l'hypertension artérielle, en prophylaxie post-infarctus et dans plusieurs formes d'arythmie cardiaque. L'un de ses effets pharmacologiques est la réduction de la conduction et de la contractilité cardiaques (LexiComp Online®, 2018).

Quelques rapports de cas ont documenté son potentiel à induire un arrêt cardiaque (Srettabunjong, 2017; Dabek et al., 2013; Amundson, 1988) à des doses variant de 2,4 à 6 g. Actuellement, il est utilisé comme partie d'un mélange dans certaines régions des États-Unis à une dose de 2 g.

Médicament	Temps d'action moyen (minutes)	Temps pour atteindre la concentration maximale (heures)	Biodisponibilité (%)	Demi-vie d'élimination
Propranolol	60-120	1-4	25 %	3-6

Tableau 6. Profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de certains bêtabloquants.

## Antiémétiques/Agents pro-motilité

La plupart des formulations orales utilisées dans les décès assistés contiennent une forme de barbiturique, et tous les barbituriques ont un goût assez amer, ce qui rend les solutions composées moins agréables au goût. L'amertume ralentit la vidange gastrique et provoque souvent des nausées. (Peynot des Gachons et al. 2011) Les fortes doses requises pour l'AMM rendent nécessaire l'administration du produit contenant le barbiturique sous forme de solution ou de suspension plutôt que sous forme de capsules, ce qui amplifie encore le goût amer.

Dans la plupart des provinces et territoires canadiens, un consentement final est requis immédiatement avant l'administration des médicaments oraux ou intraveineux. Par conséquent, le choix de tout antiémétique ou agent pro-motilité doit être fait de manière à ne pas compromettre la capacité de la personne à signer ou à verbaliser son consentement final.

Un prétraitement avec des antiémétiques et/ou des agents pro-motilité est recommandé pour améliorer l'absorption du médicament et réduire la probabilité de nausées ou de vomissements. Ces problèmes non seulement augmentent la souffrance des patients, mais interfèrent aussi avec l'absorption complète du médicament, augmentant ainsi le risque d'échec de la procédure. De nombreux patients optant pour l'AMM sont fragiles et présentent plusieurs comorbidités qui affectent leur capacité à tolérer et à absorber les médicaments. En fin de vie, les patients peuvent être sous opioïdes, ce qui ralentit le transit gastro-intestinal et affecte l'absorption du médicament. Bien que le risque d'effets indésirables avec une seule dose d'un antiémétique avant l'AMM soit faible, ces effets peuvent s'additionner chez les patients fragiles, âgés et sous d'autres médicaments ayant des effets similaires, ce qui pourrait entraîner des symptômes inutiles ou une souffrance accrue au moment de l'AMM. Certains patients peuvent déjà prendre des antiémétiques ou des agents prokinétiques, et le choix du traitement approprié doit tenir compte des facteurs spécifiques au patient.

### *Métoclopramide*

Le métoclopramide bloque les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine afin de prévenir et traiter les nausées et vomissements, tout en favorisant la vidange gastrique et la motilité gastro-intestinale (LexiComp Online®, 2018). Le protocole néerlandais recommande le métoclopramide comme médicament de choix en raison de ces deux mécanismes d'action (KNMG/KNMP Guidelines 2012). Le métoclopramide peut provoquer de la somnolence, de la confusion et/ou des symptômes extrapyramidaux tels que des tremblements, de l'agitation et de la dystonie. Il peut être contre-indiqué chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou présentant déjà ces symptômes. La dose habituellement recommandée est de 20 mg, prise 1 heure avant l'AMM, avec un début d'action de 30 à 60 minutes et un effet maximal en 1 à 2 heures.

### *Ondansétron*

L'ondansétron est un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> qui bloque la sérotonine afin de prévenir et traiter les nausées et vomissements sévères (LexiComp Online®, 2018). Des doses de 4 à 8 mg peuvent être administrées 1 heure avant l'AMM, avec un début d'action d'environ 30 minutes et un effet maximal en 1 à 2 heures. L'ondansétron peut causer des maux de tête, de la fatigue, de la somnolence et un syndrome sérotoninergique (agitation, tachycardie, rougeur, tremblements, rigidité), en particulier s'il est administré avec d'autres médicaments augmentant la sérotonine. Des doses plus élevées (jusqu'à 24 mg) peuvent être envisagées pour les patients à risque accru de nausées et vomissements. Les effets secondaires aigus des doses élevées sont minimes.

### *Halopéridol*

L'halopéridol est un antipsychotique de type butyrophénone qui bloque de manière non sélective les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> post-synaptiques dans le cerveau (LexiComp Online®, 2018). Son action antiémétique est supposée être due au blocage des récepteurs de la dopamine dans la zone chimo-réceptrice. L'halopéridol est parfois utilisé hors indication pour traiter les nausées et vomissements en soins palliatifs et en postopératoire. End of Life Washington State recommande l'utilisation de 2 mg d'halopéridol par voie orale en combinaison avec 20 mg de métoprolamide, 1 heure avant la consommation des médicaments de l'AMM. L'halopéridol est contre-indiqué chez les patients à haut risque de réactions extrapyramidales (dystonie, rigidité, tremblements, agitation) et devrait être évité chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

### *Cannabinoïdes*

Les cannabinoïdes ont démontré des effets antiémétiques en agissant sur la zone chimo-réceptrice de la médulla (Navari et al. 2006) et en réduisant la motilité et la contractilité gastriques (Goyal et al, 2017). Les cannabinoïdes pharmaceutiques dronabinol et nabilone ont montré certains bénéfices contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Le dronabinol n'est plus disponible sur le marché canadien. De nombreux patients utilisent le cannabis médical et/ou récréatif à diverses fins, notamment comme antiémétique et anxiolytique, et peuvent privilégier cette option avant l'AMM. L'administration orale d'un cannabinoïde ne convient pas en raison de son absorption lente et irrégulière, de sa biodisponibilité variable, de son début d'action tardif et de son effet retardé (Grotenhermen F. 2003). L'inhalation du cannabis, par fumée ou vaporisation, entraîne un début d'action presque immédiat avec un effet maximal en quelques minutes. Il devrait donc être administré environ 5 à 10 minutes avant la prise du médicament pour l'AMM. Deux cas au Canada ont utilisé le cannabis inhalé comme unique antiémétique pour l'AMM orale, sans effets secondaires de nausées ou vomissements.

### *Prochlorpérazine*

La prochlorpérazine est une phénothiazine de type pipérazine qui bloque les récepteurs dopaminergiques D<sub>1</sub> et D<sub>2</sub> post-synaptiques dans le cerveau, y compris dans la zone



chimio-réceptrice. Son début d'action est de 30 à 40 minutes, et elle devrait donc être administrée au moins 1 à 2 heures avant l'AMM. Elle a une incidence élevée d'hypotension et d'effets extrapyramidaux, ce qui peut limiter son utilisation chez certains patients (p. ex. contre-indiquée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson).

#### *Déxaméthasone*

La dexaméthasone est un corticostéroïde à action prolongée souvent utilisée avec un antagoniste 5-HT3 dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante. Son mécanisme antiémétique est inconnu (LexiComp Online®, 2018). Aucune donnée spécifique ne documente son efficacité pour l'AMM, mais de solides preuves soutiennent son utilisation pour les nausées/vomissements postopératoires et post-chimiothérapie. Ses effets secondaires aigus sont relativement faibles. Étant donné la similitude des mécanismes d'action des médicaments de l'AMM avec ceux des anesthésiques, la dexaméthasone devrait être envisagée et étudiée pour l'AMM orale.

#### *Aprépitant*

L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs NK1 de la substance P, principalement utilisé pour traiter les phases aiguës et retardées des vomissements induits par la chimiothérapie (LexiComp Online®, 2018). Il peut renforcer l'action antiémétique des antagonistes des récepteurs 5-HT3 et des corticostéroïdes. Il n'existe aucun rapport de cas ni autre donnée concernant son efficacité ou son utilité en tant qu'antiémétique pour l'AMM, et son coût peut être prohibitif. De plus, son temps d'atteinte de la concentration plasmatique maximale et de l'effet est lent (plusieurs heures), ce qui limite son utilité pour l'AMM.

#### *Dimenhydrinate*

Le dimenhydrinate possède plusieurs mécanismes d'action antiémétiques, notamment l'agonisme compétitif des récepteurs H1 de l'histamine, le blocage de la zone chimio-réceptrice, la réduction de la stimulation vestibulaire et la suppression de la fonction labyrinthique grâce à son action anticholinergique. (LexiComp Online®, 2018) Il s'agit d'un antiémétique couramment utilisé et peu coûteux, administré à des doses de 25 à 50 mg, avec un début d'action d'environ 15 à 30 minutes. Il n'existe aucun rapport de cas ni autre donnée concernant son efficacité ou son utilité dans l'AMM, et sa tendance à provoquer de la somnolence ainsi que ses effets anticholinergiques peuvent limiter son utilité pour l'AMM.

# Pratiques/expériences actuelles à travers le monde

## Pays-Bas

Aux Pays-Bas, l'AMM orale et intraveineuse est pratiquée depuis 1973 et a été officiellement légalisée en 2002.

Le protocole oral actuel, en vigueur depuis 2012, prévoit une prémédication avec du métoclopramide, un agent antiémétique et prokinétique, à raison de 10 mg par voie orale toutes les 8 heures pendant les 24 heures précédant la procédure d'AMM. Cela est suivi par la consommation d'une solution barbiturique contenant soit 15 grammes de pentobarbital, soit 15 grammes de sécobarbital. Comme les barbituriques ont un goût amer, un ou deux ingrédients sont ajoutés pour améliorer la saveur, neutraliser le pH, agir comme conservateur et prévenir la cristallisation.

Un médecin est tenu d'assister à l'administration de tout agent oral par le patient et, si l'agent oral ne fonctionne pas dans un délai prédéterminé, le médecin peut initier un protocole intraveineux pour compléter le processus d'AMM. Les lignes directrices néerlandaises recommandent un délai maximal de 2 heures avant d'intervenir avec l'administration du protocole IV. (KNMP-KNMG, 2012).

Une revue des problèmes cliniques associés à l'euthanasie et au suicide assisté aux Pays-Bas a été publiée en utilisant des données de cas des années 1990 (Groenewoud, 2000). Dans les cas de suicide assisté, 3,5 % des patients ont présenté des nausées et des vomissements, et 2,6 % ont connu une respiration haletante extrême. Des problèmes d'achèvement de la procédure sont survenus dans 16 % des cas, notamment un délai plus long que prévu avant le décès, l'échec de l'induction du coma ou une induction du coma suivie d'un réveil du patient. Le médecin traitant a décidé d'administrer un médicament par voie intraveineuse dans 18 % des cas, soit en raison de difficultés d'achèvement, soit parce que le patient n'a pas pu ingérer la totalité du médicament.

Avant 2012, le KNMP et le KNMG recommandaient des doses de 9 grammes de barbiturique. La dose a été augmentée à 15 g afin d'améliorer l'efficacité. La probabilité d'induire le décès en moins de 60 minutes est passée de 87 % avec 9 g à 94 % avec 15 g.

Temps jusqu'au décès	N=245 1998-2011 (%) (dosage de 9-10 g)	N=165 2013-2015 (%) (dosage de 15 g)
<30 minutes	70	82
31-60 minutes	17	12
60-120 minutes	9	4
>120 minutes	3	2

Tableau 7. Comparaison du temps jusqu'au décès entre les doses de barbiturique de 9-10 g (1998-2011) et 15 g (2013-2015) aux Pays-Bas.

Entre 1998 et 2011, un protocole intraveineux de secours a été utilisé dans 20 % des cas. Entre 2013 et 2015, ce taux est descendu à 9 %. L'option du secours intraveineux est discutée avant la procédure et le moment de l'intervention est déterminé d'un commun accord entre le patient et le clinicien. Dans certains cas, ce délai est fixé à 2 heures, mais certains patients préfèrent une intervention après 1 heure, voire moins. Par conséquent, les temps jusqu'au décès indiqués incluent également les cas où un protocole IV d'AMM a été utilisé, sans distinction spécifique.

Sur les 165 cas enregistrés entre 2013 et 2015, 9 patients ont présenté des signes de haut-le-cœur, 3 patients se sont endormis avant d'avoir terminé les 100 mL de la solution barbiturique et 2 patients ont montré des contractions musculaires (Horikx, 2016). Par ailleurs, 3 patients se sont plaints du mauvais goût, 1 patient a signalé une douleur à la gorge et 1 autre une douleur à l'estomac.

### **Belgique**

En Belgique, l'euthanasie et l'aide médicale à mourir sont légales depuis 2002 (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). L'administration d'un antiémétique suivie de pentobarbital est publiée comme étant la méthode orale typique pour l'AMM en Belgique. Cependant, les détails du dosage et du mode d'administration ne sont pas disponibles (Bilson et al., 2005). Entre 2002 et 2007, seulement 1 % des cas d'AMM ont été effectués par voie orale (n = 34) (Rurup et al., 2011).

## Luxembourg

Au Luxembourg, l'euthanasie et l'aide médicale à mourir sont légales depuis 2009 (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). Il existe très peu d'informations publiées sur les médicaments utilisés pour l'AMM orale ainsi que sur les statistiques relatives aux décès par AMM depuis la légalisation.

## Suisse

La Suisse a légalisé le suicide assisté en 1918 et est le seul pays à autoriser des non-cliniciens à y participer (Hurst et Maroun, 2003). Dans les rapports de santé publique, la Suisse ne fait pas de distinction entre le suicide assisté et le suicide non assisté, ce qui rend difficile l'accès aux données spécifiques sur l'AMM par un médecin. Une déclaration officielle de l'Association médicale suisse en 2002 stipule que le suicide assisté ne fait pas partie des activités médicales, ce qui empêche le développement de protocoles formalisés pour l'AMM orale. Cependant, certains médecins y participent malgré ce cadre réglementaire. Il n'existe actuellement aucun protocole officiel. L'AMM par voie intraveineuse reste illégale.

## États-Unis

Actuellement, 7 États permettent l'AMM par voie orale sous la forme d'une prescription que les patients remplissent et administrent eux-mêmes ou avec l'aide de leur famille. Un médecin peut être présent, mais ne doit pas être impliqué dans l'administration du médicament. Aucun État n'a légalisé l'AMM par voie intraveineuse, ce qui rend impossible un « secours IV » dans leur législation. De plus, les infirmiers praticiens ne sont pas autorisés à fournir l'AMM en vertu des lois en vigueur. Comme indiqué dans le tableau, la tendance récente dans plusieurs États s'éloigne du pentobarbital au profit du sécobarbital et d'autres médicaments non barbituriques pour l'AMM.

Médicament	État	2016		2015		2014		2013		2012	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sécobarbital	Oregon	86	64,7	114	86,4	63	60	7	9,9	20	26
	Washington	77	32	109	51	112	64	16	10	18	17
	Colorado	21	42	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Pentobarbital</b>	Oregon	0	0	1	0,8	41	39	64	90,1	57	74
	Washington	2	1	4	2	64	36	142	89	84	81
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Sécobarbital et Pentobarbital</b>	Oregon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Washington	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Phénobarbital</b>	Oregon	39	2,3	-	-	-	-	-	-	-	-
	Washington	1	<1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Phénobarbital/ Hydrate de chloral</b>	Oregon	-	-	16	12,1	-	-	-	-	-	-
	Washington	106	44	88	41	-	-	-	-	-	-
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Hydrate de chloral</b>	Oregon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Washington	1	<1	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>DDMP2</b>	Oregon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Washington	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Colorado	28	56	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Sulfate de morphine</b>	Oregon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Washington	52	22	4	2	-	-	-	-	-	-
	Colorado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Autre</b>	Oregon	8	6	1	0,8	1	1	-	-	-	-
	Washington	1	<1	-	-	-	-	1	1	1	1
	Colorado	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-

*Tableau 8. Statistiques publiées sur l'utilisation des médicaments pour l'AMM aux États-Unis. Adapté de Oregon Health Authority, Death with Dignity Act Reports 2013-2017, Washington State Department of Health Death with Dignity Act Reports 2013 & 2016, et The Colorado End of Life Options Data 2017.*

### **Oregon**

La loi sur la mort dans la dignité de l'Oregon est en vigueur depuis 1994. Depuis son adoption, l'AMM y repose sur l'administration orale d'un médicament prescrit par un médecin. Initialement, la grande majorité des prescriptions étaient des barbituriques. Dans ce programme, le clinicien rédige l'ordonnance, mais le patient est responsable de la remplir dans une pharmacie et de prendre le médicament dans un lieu de son choix, sans la présence d'un médecin. À l'origine, les prescriptions étaient principalement du pentobarbital ou du sécobarbital. Cependant, depuis 2012, des problèmes liés aux barbituriques sont apparus. Le pentobarbital n'est plus disponible en Amérique du Nord et le sécobarbital est devenu très coûteux. Par conséquent, d'autres options ont été développées dans l'État de Washington et deviennent de plus en plus courantes (voir la méthode DDMP2 ci-dessous). Pour ceux qui peuvent se le permettre, le sécobarbital est toujours utilisé, généralement à des doses de 9 à 10 g sous forme de boisson unique.

### **Washington**

La loi sur la mort dans la dignité de l'État de Washington est en vigueur depuis le 5 mars 2009. Depuis son adoption, l'AMM repose sur l'administration orale d'un médicament létal, initialement le sécobarbital ou le pentobarbital. Lorsque le pentobarbital est devenu indisponible et que le coût du sécobarbital a fortement augmenté en 2015, une alternative a été développée : un mélange de phénobarbital, de chloral hydrate et de morphine. Toutefois, après environ 100 cas, cette formulation a été abandonnée en raison de plusieurs problèmes : cristallisation et

agglutination du mélange, ainsi que des brûlures sévères de la muqueuse buccale attribuées au chloral hydrate (End of Life Washington, 2017 & Trouton, 2017). En juin 2016, un groupe d'experts composé d'un toxicologue, de pharmacologues, de deux anesthésistes, d'un cardiologue et de deux internistes a été réuni par End of Life Washington pour identifier une nouvelle formulation. C'est ainsi que le protocole DDMP (Diazépam, Digoxine, Morphine, Propranolol) a été développé.

Comme en Oregon, le clinicien rédige l'ordonnance, mais le patient doit lui-même récupérer et administrer le médicament, sans aide médicale directe. Les recommandations actuelles de Washington (au 30 janvier 2017) préconisent une prémédication avec 20 mg de Métoclopramide et 2 mg de Halopéridol. Ces médicaments sont pris par voie orale une heure avant l'ingestion d'un de deux protocoles de fin de vie. Le premier protocole comprend 10 g de Séco-barbital et 200 mg de Propranolol par voie orale, et suggère de les mélanger avec 60-90 mL (2-3 oz) de liquide au choix du patient (Whisky, Gin ou Rhum) ou de l'eau. L'alternative développée depuis 2014 comprend 1g de Diazépam, 50 mg de Digoxine, 15 g de Sulfate de morphine, et 2 g de Propranolol (DDMP2). Ce protocole suggère de mélanger toutes ces poudres dans un récipient en verre (le diazépam est absorbé par le plastique), et d'y ajouter 90-120 mL (3-4 oz) d'eau tiède, d'alcool ou de jus clair. Ces mélanges devraient être consommés dans un délai de 1 à 2 minutes.

	Cas (n)	Temps moyen avant le sommeil (minutes)	Temps maximal avant le sommeil (minutes)	Temps moyen avant le décès (minutes)	Temps maximal avant le décès (minutes)
<b>Séco-barbital 10 g</b>	200+	5	-	68	1620
<b>Séco-barbital 10 g avec Indéral 2 g</b>	41	5	-	41	420
<b>DDMP</b>	70	9	30	187	1860
<b>DDMP2</b>	14	8	258	145	450
<b>MVP</b>	3	6	10	377	1080
<b>Hydrate de chloral</b>	77	-	-	205	4280

*Tableau 9. Données non publiées sur les combinaisons orales du programme « Death with Dignity » de Washington, adaptées de Wood, 2017 – Communication personnelle.*

### **Montana**

Depuis une décision de justice en 2009, l'aide médicale à mourir par prescription d'un médicament oral est légale (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). Cependant, aucune législation n'a encore été adoptée. Un examen des départements d'État ne révèle aucune donnée publiée sur les provisions de l'AMM depuis la décision de justice. Une revue de la littérature n'a également fourni aucune information sur les pratiques ou procédures dans cet État.

### **Vermont**

En 2013, le Vermont a adopté une loi autorisant l'aide médicale à mourir par prescription létale (Vermont Agency of Human Services, 2018). Les statistiques du Vermont indiquent seulement que 29 patients ont utilisé une prescription en vertu de cette législation entre 2013 et 2017, sans préciser quels médicaments ont été utilisés. Aucun protocole précisant quels médicaments induisant le coma ou quels antiémétiques ont été employés n'a été publié.

### **Californie**

Depuis 2015, l'aide médicale à mourir par prescription d'un médicament oral est légale (Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J, 2016). La pratique en Californie a suivi de près celle de l'Oregon et de Washington, et leurs prescriptions de doses létales de médicaments pour induire le coma incluent 9 à 10 g de sécobarbital pour ceux couverts par Medi-Cal (le programme Medicaid de la Californie). Pour ceux qui ne sont pas couverts par Medi-Cal ou qui ne peuvent pas se permettre cette option, le mélange DDMP2, développé dans l'état de Washington, est désormais utilisé.

### **Colorado**

En novembre 2016, le Colorado a adopté une loi autorisant l'aide médicale à mourir. Aucun protocole n'a été publié, mais selon les données du Département de la santé publique du Colorado (2017), les deux principales formes de médicaments pour induire le coma semblent être le sécobarbital et le DDMP. Les doses utilisées pour induire le coma ainsi que les protocoles antiémétiques ne sont pas précisés.

### **District de Columbia (D.C.)**



En février 2017, D.C. est devenu la sixième juridiction des États-Unis à adopter une loi autorisant l'AMM orale. Aucun ensemble de données publié n'est disponible auprès du Département de la santé publique de D.C. et une revue de la littérature ne fournit aucune information sur les pratiques ou procédures médicamenteuses de cet État.

## **Canada**

Au Canada, l'AMM par voie orale et intraveineuse est légale depuis juin 2016. La pratique de l'AMM orale est largement hétérogène et n'a pas été uniformisée en un protocole unique. La législation canadienne autorise à la fois l'AMM IV et l'AMM orale. Dans la plupart des provinces, pour l'AMM orale, un clinicien doit être présent au moment de l'administration et doit avoir une « trousse de secours IV » si le décès ne survient pas dans un délai convenu.

*Terre-Neuve, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Nouveau-Brunswick, Nunavut*  
L'AMM par voie orale est permise, mais aucun protocole n'existe. Aucun patient n'a exercé cette option.

### *Québec*

La province dispose d'une législation sur l'Aide médicale à mourir (AMM) distincte de la loi fédérale, et la médication orale pour l'AMM n'est pas permise. Seule la voie intraveineuse peut être utilisée.

### *Ontario*

L'AMM par la voie orale est permise, mais aucun protocole oral d'AMM n'existe. Un seul cas d'AMM orale a eu lieu. Les détails ne sont pas disponibles publiquement.

### *Manitoba*

Le Manitoba a développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de l'ondansétron 8 mg et de la métoclopramide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. Le composé induisant le coma est un mélange de phénobarbital 20 g, d'hydrate de chloral 20 g et de morphine 3 g. Le protocole permet également l'administration d'halopéridol 5 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse en cas de vomissements. Il comprend également du lorazépam 0,5 à 4 mg sous la langue si nécessaire 5 à 10 minutes avant de prendre le composé induisant le coma pour l'anxiété. Aucun patient n'a utilisé cette option.

### *Saskatchewan*

La Saskatchewan a développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de la métoclopramide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. Le composé induisant le coma est un mélange de phénobarbital 20 g, d'hydrate de chloral 20 g et de morphine 3 g. Le protocole prévoit l'administration d'halopéridol 5 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse en cas de vomissements. Il comprend également du lorazépam 0,5 à 1 mg

sous la langue si nécessaire avant de prendre le composé induisant le coma pour l'anxiété. Avant le développement d'un protocole provincial d'AMM orale, deux ordonnances ont été rédigées et remplies pour l'AMM orale. Une seule a été utilisée, nécessitant un traitement intraveineux pour compléter le processus le jour suivant. Aucun détail supplémentaire n'est disponible publiquement.

#### *Alberta*

L'Alberta a développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de l'halopéridol 2 mg et de la métoclopramide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. En cas d'allergie à la métoclopramide, il est suggéré de remplacer celle-ci par de l'ondansétron 8 mg. Le composé induisant le coma est le mélange DDMP2 (Diazépam 1 g, Digoxine 50 mg, Propranolol 2 g et Morphine 15 g). Il comprend également du lorazépam 0,25 à 0,5 mg sous la langue si nécessaire avant de prendre le composé induisant le coma pour l'anxiété. Ce protocole a remplacé l'ancien protocole utilisant du phénobarbital. Aucun autre détail n'est disponible sur les raisons de ce changement. Aucun patient n'a utilisé cette option.

#### *Colombie-Britannique*

La Colombie-Britannique a développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de l'ondansétron 8 mg et de la métoclopramide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. Le composé induisant le coma est un mélange de phénobarbital 20 g, d'hydrate de chloral 20 g et de morphine 3 g. Le protocole prévoit l'administration d'halopéridol 5 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse en cas de vomissements. Il comprend également du lorazépam 0,5 à 1 mg sous la langue si nécessaire avant de prendre le composé induisant le coma pour l'anxiété.

Jusqu'à présent, 8 cas d'AMM orale ont eu lieu en Colombie-Britannique. 4 de ces cas ont été réalisés avec une combinaison de phénobarbital, morphine et hydrate de chloral avec divers régimes antiémétiques oraux. Les autres 4 cas ont impliqué uniquement du phénobarbital et de la morphine. Le temps moyen jusqu'à la mort était de 1 heure. Aucune restriction alimentaire n'a été appliquée dans ces cas. Afin de réduire la sensation de brûlure de la muqueuse orale dans un cas où l'hydrate de chloral a été utilisé, de la benzocaïne en aérosol a été appliquée à l'arrière de la gorge avant l'administration du régime d'AMM oral. Cela a apparemment été utile pour réduire les symptômes du patient.

#### *Yukon*

Le Yukon a développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de l'halopéridol 5 mg et de la métoclopramide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. Le composé induisant le coma est le mélange DDMP2 (Diazépam 1 g, Digoxine 50 mg, Propranolol 2 g et Morphine 15 g). Il comprend également du lorazépam 0,25 à 0,1 mg sous la langue si nécessaire avant de prendre le composé induisant le coma pour

l'anxiété. Jusqu'à présent, une seule AMM a eu lieu sous ce protocole et le temps jusqu'à la mort était de 135 minutes. Aucun médecin ni infirmière praticienne n'étaient présents pour la mort.

#### *Territoires du Nord-Ouest*

Les Territoires du Nord-Ouest ont développé un protocole d'AMM orale qui implique une prémédication avec de la métoproclamide 20 mg 1 heure avant la procédure pour la prophylaxie antiémétique. Le composé induisant le coma est un mélange de phénobarbital 20 g, d'hydrate de chloral 20 g et de morphine 3 g. Le protocole prévoit l'administration d'halopéridol 5 mg par voie sous-cutanée ou intraveineuse en cas de vomissements. Il comprend également du lorazépam 0,5 à 1 mg sous la langue si nécessaire avant de prendre le composé induisant le coma pour l'anxiété. Aucun patient n'a utilisé cette option.

## Discussion

Dans l'ensemble, la qualité des preuves disponibles est faible. La plupart des preuves sont non publiées ou limitées à des avis d'experts, des données observationnelles et des données expérientielles provenant d'autres juridictions. Il est difficile de déterminer quel mélange induisant le coma possède le plus de données probantes en raison du manque de données comparatives entre chaque régime médicamenteux existant et des essais de différentes doses dans le but de l'AMM. Il s'agit d'un vaste domaine pour la recherche future, mais cela présente des difficultés prévisibles en raison des implications éthiques de telles études. Il existe une opportunité au Canada de documenter clairement notre expérience à la fois pour l'amélioration de la qualité et pour diffuser nos enseignements à l'échelle mondiale. Ainsi, les recommandations issues de cette analyse seront largement fondées sur l'expérience et sur les caractéristiques souhaitables décrites au début de ce document.

Le plus grand ensemble de données, et donc la plus grande expérience en matière de prévisibilité clinique pour l'AMM orale, concerne les barbituriques. Selon la pharmacodynamie, il semble que pour l'AMM, le pentobarbital et le sécobarbital présentent un profil plus favorable, et à des doses de 15 g, les prestataires d'AMM aux Pays-Bas ont constaté que cela entraînera la mort dans 94 % des cas en moins de 30 minutes. Cela contraste avec des doses plus faibles de 9-10 g, qui, selon la KNMP et la KNMG, entraînent la mort dans 30 minutes seulement 87 % du temps. Il est difficile d'ignorer l'effet que cette augmentation de dose a eu sur le taux de réussite de la procédure. Aucune donnée collectée n'existe à des doses standardisées plus élevées (c'est-à-dire 20 grammes), avec l'avantage potentiel d'un temps de décès encore réduit. Cependant, cette hypothèse n'est pas étayée par les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces médicaments et ajouterait de la complexité à une administration orale nécessitant de compenser les médicaments avec un volume plus important de suspension.

Le pentobarbital n'est actuellement pas disponible au Canada. L'attrait du pentobarbital en tant que médicament d'AMM nécessite qu'il soit envisagé comme une option pour l'administration orale. Le sécobarbital présente apparemment des résultats similaires à ceux du pentobarbital à des doses similaires avec un délai de décès fiable (98 %) en moins de 30 minutes. Les États-Unis ont rencontré des difficultés avec la distribution du sécobarbital sous forme de gélules de 100 mg. Au Canada, le sécobarbital est fourni sous forme de poudre en unités de 1 g, 5 g, 25 g et 100 g aux pharmacies de préparation qui préparent ensuite une solution pouvant être prémélangée et fournie aux patients. Il est possible que le sécobarbital soit plus amer que le pentobarbital; cependant, cela n'a pas été vérifié par un avis d'expert publié à ce jour. Plusieurs modifications ont été apportées au cocktail de barbituriques pour le rendre plus agréable au goût, et actuellement, l'expérience la plus significative semble être celle de la préparation néerlandaise.

Le mélange DDMP2 de Washington est utilisé efficacement depuis 2 ans dans l'État de Washington et en Oregon, car le sécobarbital s'est avéré trop coûteux aux États-Unis. Cependant, il y a beaucoup moins d'expérience avec ce mélange qu'avec les barbituriques. D'après l'expérience des experts à Washington, le DDMP2 a un temps moyen jusqu'à la mort d'un peu plus de 2 heures (Parrott, 2017). Le DDMP2 ne devrait être envisagé que s'il existe des barrières financières ou si un accès limité au sécobarbital empêche son utilisation.

Afin de garantir une délivrance maximale du médicament à l'estomac, il est important d'éviter les régurgitations. Cela a été accompli en administrant soit de la métoclopramide 20 mg toutes les 8 heures pendant 24 heures par voie orale avant la procédure, soit de la métoclopramide 20 mg et de l'halopéridol 2 mg 1 heure avant l'ingestion. Aucune de ces deux options n'a été comparée l'une à l'autre pour déterminer quel régime est le meilleur pour la prévention des régurgitations, et cela pourrait être un domaine de recherche supplémentaire. Les prestataires d'AMM ont rapporté que, selon leur expérience pratique, l'halopéridol en doses de 1 à 2 mg par voie orale 1 heure avant de prendre une boisson barbiturique pourrait offrir un effet antiémétique ainsi qu'un certain effet anxiolytique, comparé à l'ondansétron 4-8 mg 1 heure avant la procédure (Parrott, 2017). Il convient de considérer l'augmentation de la dose d'ondansétron entre 8 et 24 mg et/ou l'ajout de dexaméthasone 8 mg en fonction des facteurs de risque de nausées et de vomissements chez le patient et du régime prescrit. Avec la légalisation imminente des cannabinoïdes au Canada, l'application du cannabis inhalé devrait être explorée et étudiée en tant qu'antiémétique pour l'AMM orale, étant donné que sa voie d'administration évite le tractus gastro-intestinal.

## Résumé des recommandations

1. L'absorption des médicaments oraux est probablement plus efficace à jeun.
2. Le médicament induisant le coma doit être précédé d'un antiémétique pour réduire les nausées, les vomissements et les régurgitations, afin de favoriser une administration optimale du médicament.
  - a. Le régime antiémétique recommandé comprend de la métoclopramide 20 mg, accompagnée soit d'ondansétron 8-24 mg, soit de dexaméthasone 8 mg, pris par voie orale 1 heure avant le médicament induisant le coma.
3. Le médicament induisant le coma de première ligne recommandé est le sécobarbital 15 g par voie orale sous forme de boisson barbiturique unique, qui est composé dans un mélange stable et agréable au goût. « Mixture Nontherapeutica Pentobarbital » (applicable au sécobarbital) est une formule de préparation provenant des Pays-Bas, avec une expérience et un succès démontrables.
4. Les régimes de médicaments induisant le coma de deuxième ligne recommandés incluent :
  - a. DDMP2 correctement préparé (c'est-à-dire idéalement de manière professionnelle) juste avant l'ingestion pour assurer son efficacité. Il doit être consommé sur 1-2 minutes pour une efficacité maximale.
  - b. Le phénobarbital, l'hydrate de chloral et la morphine.
5. La présence d'un clinicien est recommandée pour toutes les provisions d'AMM orale afin d'obtenir le consentement final, déterminer si l'administration orale est toujours souhaitée et possible, s'assurer que la dose létale de médicament est administrée en toute sécurité, vérifier l'ingestion et confirmer le décès. Cela signifie que les cliniciens devront toujours être prêts à obtenir un accès vasculaire et à administrer des médicaments intraveineux en cas d'échec ou de retard important des effets des médicaments oraux.

## Références

- Amundson DE, Brodine SK. A fatal case of propranolol poisoning. *Drug intelligence & clinical pharmacy*. Oct 1988;22(10):781-2.
- Bilsen J, Bauwens M, Bernheim J, Stichele RV, Deliëns L. Physician-assisted death: attitudes and practices of community pharmacists in East Flanders, Belgium. *Palliative medicine*. Mars 2005;19(2):151-7.
- Dabek J, Stachoń K, Jakubowski D, Rychlik W. Drugs acting on the heart-conductive system in suicide attempts. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. Août 2012;33(194):90-6.
- Emanuel EJ, Onwuteaka-Philipsen BD, Urwin JW, Cohen J. Attitudes and practices of euthanasia and physician-assisted suicide in the United States, Canada, and Europe. *Jama*. 5 juillet 2016;316(1):79-90.
- End of Life Washington. Life-Ending medication prescription recommendations. Accédé le 2 janvier 2018. (non disponible en ligne).
- Gauthier S, Mausbach J, Reisch T, Bartsch C. Suicide tourism: a pilot study on the Swiss phenomenon. *Journal of medical ethics*. 1er août 2015;41(8):611-7.
- Ganzini L, Dobscha SK, Heintz RT, Press N. Oregon physicians' perceptions of patients who request assisted suicide and their families. *Journal of palliative medicine*. 1er juin 2003;6(3):381-90.
- Goyal H, Singla U, Gupta U, May, E. Role of cannabis in digestive disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;27:135-143.
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(4):327-60.
- KNMG/KNMP Guidelines for the practice of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide 2012. <https://www.knmg.nl/web/file?uuid=c56c038c-ffcd-486e-a77407f7de104f94&owner=5c945405-d6ca-4deb-aa16-7af2088aa173&contentid=223&elementid=2003770>. Accédé le 2 janvier 2018.
- House of Commons Canada. Bill C-14. <http://www.parl.gc.ca.proxy.bib.uottawa.ca/HousePublications/Publication.aspx?Language=E&Mode=1&DocId=8309978>. 2016. Accédé le 2 janvier 2018.
- Horikx A. Facts and figures of euthanasia and PAS: The practice in the Netherlands. Presented at Euthanasia 2016. 2016. Diapositives passées en revue le 20 février 2018.
- Hurst SA, Mauron A. Assisted suicide and euthanasia in Switzerland: allowing a role for non-physicians. *BMJ: British Medical Journal*. 1er février 2003; 326(7383):271.

Lalmohamed A, Horikx A. Experience with euthanasia since 2007. Analysis of problems with execution. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2009 Dec;154:A1882-.

LexiComp Online®, Lexi-Drugs®, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc; 13 février 2018.

Onwuteaka-Philipsen BD, Brinkman-Stoppelenburg A, Penning C, de Jong-Krul GJ, van Delden JJ, van der Heide A. Trends in end-of-life practices before and after the enactment of the euthanasia law in the Netherlands from 1990 to 2010: a repeated cross-sectional survey. *The lancet*. 2012 Sep 8;380(9845):908-15.

Parrott, C. (2018) Communication personnelle.

Peynot des Gachons C, Beauchamp CK, Stern RM, Koch KL, Breslin P. Bitter Taste induces nausea. *Current Biology* 2011; 21(7): R247-R248.

Power BM, Hackett LP, Dusci LJ, et al. Antidepressant toxicity and the need for identification and concentration monitoring in overdose. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (3): 154-71

Rurup ML, Smets T, Cohen J, Bilsen J, Onwuteaka-Philipsen BD, Deliens L. The first five years of euthanasia legislation in Belgium and the Netherlands: description and comparison of cases. *Palliative medicine*. 2012 Jan;26(1):43-9.

Srettabunjong S. Fatal self-poisoning with massive propranolol ingestion in a young male physician. *The American journal of forensic medicine and pathology*. 2017 Sep 1;38(3):266-8.

Shankaran V, LaFrance RJ, Ramsey SD. Drug Price Inflation and the Cost of Assisted Death for Terminally Ill Patients—Death With Indignity. *JAMA oncology*. Jan 2017 1;3(1):15-6.

Trouton K. (2017) Communication personnelle.

Vermont Agency of Human Services. Rapport concernant le choix du patient à la fin de la vie. 2018. Extrait de <https://www.deathwithdignity.org/wp-content/uploads/2015/10/2018-Patient-Choice-Legislative-Report-12-14-17.pdf>

Wood, R. (2017) Communication personnelle.

UpToDate. Information sur le Phénobarbital. <https://www.uptodate.com/contents/phenobarbital-drug-information>. Accédé le 2 janvier 2018.