



Canadian Association of MAiD  
Assessors and Providers



Association canadienne des évaluateurs  
et prestataires de l'AMM

# **L'option d'AMM orale au Canada 2<sup>e</sup> partie : Processus de prestation**

## **Examen et recommandations**

Avril 2018

The information and commentary in this publication are not offered as legal advice.  
For CAMAP's full legal disclaimer, please visit <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>	<b>3</b>
<b>Améliorer l'accès à l'AMM orale pour les Canadiens.....</b>	<b>5</b>
Offrir des options aux Canadiens.....	5
Améliorer l'accès à l'AMM à travers le Canada.....	5
<b>Collaborations clés dans la prestation de l'AMM orale.....</b>	<b>7</b>
Praticien et patient.....	7
Praticien et pharmaciste.....	8
Pharmacien et patient.....	9
<b>Acquisition et administration sécuritaires des médicaments oraux pour l'AMM.....</b>	<b>10</b>
Préparation sécuritaire.....	10
Dispensation sécuritaire.....	10
Administration sécuritaire.....	12
<b>Optimisation de l'expérience du patient et de la famille pour l'AMM orale.....</b>	<b>14</b>
Préparations pour un processus réussi.....	14
Obtention du consentement final avant la prestation de l'AMM.....	14
Préparation à un retard ou à un échec du processus de médication orale.....	15
<b>Expérience de la prestation orale d'AMM au Canada.....</b>	<b>16</b>
Régimes combinés.....	18
Autres médicaments inducteurs de coma.....	19
Adjuvants cardiotoxiques.....	21
<b>Antiémétiques/Agents pro-motilité.....</b>	<b>23</b>
<b>Pratiques/expériences actuelles à travers le monde.....</b>	<b>26</b>
Pays-Bas.....	26
Belgique.....	27
Luxembourg.....	28
Suisse.....	28
États-Unis.....	28
Oregon.....	30
Washington.....	30
Montana.....	32
Vermont.....	32

Californie.....	32
Colorado.....	32
District de Columbia (D.C.).....	33
Canada.....	33
<b>Discussion.....</b>	<b>36</b>
<b>Résumé des recommandations.....</b>	<b>38</b>
<b>Références.....</b>	<b>39</b>

## Résumé exécutif

L'Aide médicale à mourir est légale au Canada depuis que le projet de loi C-14 a reçu la sanction royale en juin 2016. Après approbation selon les critères d'éligibilité, l'AMM peut être administrée dans la majorité des provinces et territoires canadiens, soit par l'administration intraveineuse de médicaments par un médecin ou une infirmière praticienne, soit par l'auto-administration de médicaments oraux par le patient lui-même. L'avantage principal de l'option orale est qu'elle permet au patient de prendre lui-même les médicaments, lui redonnant ainsi un certain contrôle dans une période difficile de sa maladie.

L'objectif de ce document est de présenter les meilleures pratiques pour la dispensation, l'administration et l'évaluation sécuritaires de la faisabilité de l'AMM orale. Des directives seront fournies aux cliniciens et aux pharmaciens pour la prestation de l'AMM orale. Les médicaments recommandés pour l'AMM orale sont détaillés dans la première partie de cette directive.

Voici un résumé des recommandations :

1. Il est actuellement recommandé qu'un clinicien soit présent pour toutes les prestations d'AMM orale afin d'évaluer le succès et l'efficacité de la procédure et, au besoin, d'intervenir avec des médicaments intraveineux en cas de retard ou d'échec.
2. Avec une plus grande expérience des médicaments oraux au Canada et une meilleure connaissance de l'efficacité des protocoles oraux, il pourrait éventuellement ne plus être nécessaire qu'un clinicien soit présent lors de l'AMM orale.
3. Les cliniciens devraient rédiger des ordonnances pour les médicaments oraux et intraveineux pour les patients qui demandent l'AMM orale.
4. Une communication régulière avec le patient doit être maintenue afin de confirmer que la préférence du patient et la pertinence continue de la voie orale demeurent appropriées jusqu'à la date et l'heure prévues.
5. Pour optimiser l'absorption, les patients devraient s'abstenir de manger six heures avant de prendre les médicaments induisant le coma. Toutefois, ils peuvent continuer à consommer des liquides clairs non gazeux.
6. Il est recommandé que le patient prenne un traitement antiémétique au moins une heure avant la consommation de l'agent inducteur du coma.
7. La livraison sécurisée des médicaments est essentielle pour éviter tout risque pour autrui en raison de la dose létale des médicaments. Une livraison sécurisée pourrait se faire en dispensant directement le médicament au clinicien chargé de la prestation, soit lors de son déplacement vers le lieu de prestation, soit par une pharmacie participante à un clinicien déjà sur place.
8. Afin de se préparer à un éventuel retard ou échec du médicament oral, l'accès vasculaire du patient devrait être évalué, comme pour tous les patients demandant

l'AMM. Si un accès vasculaire risque d'être difficile, les cliniciens, en consultation avec le patient, peuvent décider d'initier un accès intraveineux avant l'ingestion orale.

9. Avant la procédure d'AMM, les cliniciens et les patients doivent s'entendre sur un délai convenu (par exemple, une heure) après lequel, si le décès ne survient pas, une administration intraveineuse de médicaments standards d'AMM sera effectuée.
10. Le cas échéant, les instructions des pharmacies concernant la reconstitution du protocole oral d'AMM doivent être suivies à la lettre.
11. Juste avant le début de la procédure, les cliniciens doivent obtenir le consentement final du patient pour l'AMM, incluant à la fois la procédure orale et la possibilité d'une administration intraveineuse complémentaire.
12. Les cliniciens doivent être témoins de l'ingestion des médicaments. Le patient doit adopter une position de Fowler standard (60 degrés) lors de la prise du médicament et demeurer en position assise pendant au moins 20 minutes, même s'il devient inconscient, afin d'optimiser l'absorption et de prévenir toute régurgitation.
13. Le patient doit consommer la totalité du médicament dans un délai de quatre minutes. L'utilisation d'une paille est déconseillée, car elle pourrait ralentir le rythme de consommation. Des liquides clairs peuvent être pris entre les gorgées, tant que cela ne prolonge pas la durée de consommation.
14. Après avoir consommé la totalité du médicament, l'arrière-goût peut être atténué en buvant une boisson alcoolisée forte (1/4 de tasse de vodka ou de whisky) ou une boisson non gazeuse à température ambiante (1/2 tasse). Les boissons lactées ou crémeuses doivent être évitées.
15. Tout médicament non utilisé doit être retourné à la pharmacie pour une élimination appropriée.

# Améliorer l'accès à l'AMM orale pour les Canadiens

## Offrir des options aux Canadiens

L'administration de l'aide médicale à mourir par voie intraveineuse par un professionnel de la santé, bien qu'efficace et sécuritaire, peut être perçue par certains patients comme un processus « institutionnalisé » ou « procéduralisé ». Bien que les prestataires d'AMM s'efforcent toujours d'offrir une expérience centrée sur le patient, notamment à domicile, l'AMM par voie intraveineuse peut donner une impression de cadre médical rigide. Cette perception clinique est en partie inévitable en raison de la nécessité d'un accès vasculaire et de la présence obligatoire d'un clinicien au chevet du patient avec des médicaments intraveineux, ce qui peut étendre l'intimité du moment au-delà du cercle des proches. Certains patients souhaitent pouvoir exercer un contrôle sur ce dernier acte de leur vie. L'option de l'AMM orale peut faciliter un processus plus intime et autonome en réduisant certains aspects procéduraux et en diminuant le besoin d'intervention d'un clinicien au chevet du patient avec des médicaments intraveineux.

## Améliorer l'accès à l'AMM à travers le Canada

Il n'existe actuellement pas de données précises et stables sur le nombre de cliniciens fournissant des services d'AMM au Canada. Dans une enquête menée avant la législation par l'Association médicale canadienne (AMC), seuls 29 % des médecins interrogés ont déclaré qu'ils envisageraient de fournir l'AMM, tandis que 63 % ont affirmé qu'ils refuseraient de le faire (Vogel, 2015). Aucune distinction n'a été faite entre la prescription des médicaments et l'administration de l'AMM par voie IV, ni entre la réalisation d'une évaluation et la prestation complète de l'AMM. La complexité de l'analyse des données est renforcée par le fait que certains médecins choisissent de se limiter à l'évaluation des patients sans participer à l'acte médical lui-même. Bien que ces chiffres aient pu évoluer depuis l'adoption du projet de loi C-14, on peut supposer qu'il y a toujours beaucoup plus de médecins qui refusent de fournir l'AMM que ceux qui l'acceptent.

Bien qu'une option orale existe dans la plupart des provinces et territoires depuis l'adoption du projet de loi C-14, la grande majorité des AMM réalisées au Canada à ce jour l'ont été par administration intraveineuse. La proportion de cliniciens disposés à effectuer à la fois l'évaluation et l'administration de l'AMM, par rapport à ceux qui n'acceptent de faire que l'évaluation, dépend probablement de plusieurs facteurs, dont la charge psychologique associée à la participation active à la mort d'un patient, ainsi qu'un manque de confiance dans l'accès vasculaire et la manipulation des médicaments utilisés. Dans les pays ayant une plus grande expérience de l'AMM, on estime que celle-ci représente entre 0,3 % et 4,6 % des décès (Santé Canada, 2017). Ces chiffres suggèrent que le Canada ne dispose pas actuellement d'un nombre suffisant de praticiens pour répondre à la demande d'AMM. Des sondages récents suggèrent que l'introduction de médicaments oraux fiables pour l'AMM pourrait améliorer l'accès en incitant certains cliniciens limités à l'évaluation à élargir leur pratique vers la

prestation de l'AMM, en réduisant certaines de leurs préoccupations mentionnées précédemment. Toutefois, cette hypothèse pourrait ne pas être valide à court terme, car les médecins prescripteurs devraient toujours être présents pour obtenir le consentement final du patient et garantir que la dose létale du médicament est administrée de manière sécuritaire et efficace. Cela implique également que les cliniciens devront continuer à être prêts à établir un accès vasculaire ou à mettre en place une perfusion intraveineuse avant l'administration orale, et à intervenir avec des médicaments IV en cas d'échec ou de retard excessif du décès.

D'un point de vue géographique, le Canada est le plus vaste pays où l'aide médicale à mourir est légale. En conséquence, sa population est largement dispersée sur le territoire. Bien que l'AMM soit un droit légiféré pour tous les Canadiens, l'accès aux services, tant pour l'évaluation que pour l'administration, est probablement inégal, avec une concentration plus forte des prestataires dans les centres urbains. Les autorités médicales ont mandaté l'orientation appropriée de tout patient demandant l'AMM. Malheureusement, en l'absence de cliniciens spécialisés dans l'AMM dans toutes les communautés, la majorité des demandes doivent être dirigées vers ces centres urbains. Si cette réalité s'applique aussi à d'autres services médicaux et chirurgicaux, il est essentiel que l'AMM demeure centrée sur le patient. En raison des critères d'admissibilité à l'AMM, de nombreux patients n'ont pas la capacité de se déplacer. Les consultations à distance (téléphone ou en ligne) pour pallier cette contrainte varient selon les règlements provinciaux. Toutefois, la prestation de l'AMM nécessitera, du moins à court terme, un déplacement du clinicien ou du patient. Avec une plus grande expérience de l'efficacité et de la fiabilité des médicaments oraux et des réglementations garantissant une pratique sécuritaire de leur dispensation, il pourrait devenir envisageable d'offrir aux patients la possibilité d'administrer ces médicaments eux-mêmes, sans la présence d'un clinicien, améliorant ainsi l'équité d'accès à l'AMM à travers le Canada.



# Collaborations clés dans la prestation de l'AMM orale

La planification et la prestation d'une mort assistée avec des médicaments oraux nécessitent une communication et une collaboration entre le patient, sa famille, le praticien, le pharmacien et potentiellement d'autres professionnels de la santé tels que les infirmiers et les travailleurs sociaux. Une fois qu'un patient est évalué comme admissible et que la décision est prise d'opter pour l'option orale, une date de prestation est fixée d'un commun accord entre le patient, le praticien et le pharmacien. Cette date doit tenir compte du délai de réflexion obligatoire de 10 jours, sauf s'il existe une crainte que le patient perde sa capacité à donner un consentement éclairé dans ce laps de temps ou s'il risque de décéder avant la fin de cette période d'attente (Chambre des communes du Canada, 2016). Toutefois, entre la confirmation de l'admissibilité et la sélection de la méthode, l'état clinique du patient peut évoluer et doit être régulièrement réévalué. Le patient peut préférer l'option IV s'il est incapable d'ingérer la dose orale à la date prévue.

## **Praticien et patient**

Les patients qui choisissent l'AMM orale souhaitent souvent planifier leur mort assistée comme un événement. Cette planification peut nécessiter une coordination avec plusieurs personnes et requérir une certaine flexibilité de la part du clinicien, car ce type de mort assistée peut prendre plus de temps. Selon la maladie ou le handicap du patient, son état clinique peut changer entre la décision de recevoir l'AMM orale et la date prévue pour l'ingestion du médicament. Si le patient ne tolère pas l'AMM orale mais souhaite toujours une mort assistée, le praticien devrait discuter de l'option d'utiliser directement l'AMM intraveineuse.

Les cliniciens doivent discuter de l'administration préalable d'un antiémétique pour prévenir ou traiter toute nausée ou tout risque de régurgitation. Idéalement, le patient devrait s'abstenir de manger pendant les six heures précédant la prestation. Cela optimise l'absorption du médicament induisant le coma.

Les cliniciens doivent expliquer au patient et à sa famille le délai approximatif avant le coma et le décès, tout en soulignant que la voie orale comporte un risque plus élevé d'échec. Ils doivent également déterminer le délai pour une intervention IV en cas d'échec ou de retard prolongé. Ce délai prédéterminé devrait idéalement être établi avant le jour de la prestation de l'AMM (par exemple, une heure ou deux). Une perfusion IV peut être installée avant l'ingestion orale ou seulement en cas d'échec de la méthode orale. Cette décision doit tenir compte du confort du clinicien pour l'accès veineux, de la facilité prévisible de l'accès IV et des préférences ou du confort du patient.

Il est essentiel de poursuivre les médicaments habituels jusqu'à la prestation, en particulier les analgésiques et les médicaments antiémétiques et pro-motilité. Bien que la poursuite de

certaines médicaments cardiaques puisse sembler inutile, il est préférable d'éviter que le patient ressente une douleur thoracique ou un essoufflement avant la prestation, ce qui pourrait augmenter sa souffrance. Pour éviter un allongement du temps jusqu'à la mort, les stimulateurs cardiaques et les défibrillateurs doivent être désactivés si possible. Si un accès aux services de cardiologie n'est pas disponible, il devrait être possible d'obtenir un aimant auprès d'un hôpital local afin de le placer sur l'appareil pour désactiver la fonction du DAI. L'oxygène doit être interrompu immédiatement après la perte de conscience de la personne. La famille doit être préparée aux signes et symptômes que la personne en fin de vie pourrait présenter, tels que des ronflements, des gargouillements, des changements dans le rythme respiratoire ainsi qu'une pâleur accrue ou une teinte grisâtre ou bleuâtre de la peau. Comme pour tous les cas d'AMM, les étapes suivant la procédure, y compris la disposition du corps, doivent être clarifiées et confirmées avec la famille avant le début du processus.

### **Praticien et pharmaciste**

Avant d'offrir l'AMM, et en particulier l'AMM orale, les praticiens doivent identifier les pharmacies qui sont disposées et compétentes à fournir ce service. Les normes spécifiques entourant l'AMM en pharmacie sont régies par les ordres provinciaux des pharmaciens et varient d'une province à l'autre. Certaines pharmacies ne collaborent pas avec les praticiens qui offrent l'AMM ou avec le service de coordination de l'AMM en raison d'objections de conscience ou du manque d'installations permettant de préparer adéquatement les produits. Les pharmacies spécialisées dans la préparation magistrale font l'objet d'une réglementation accrue en raison de cas de dosages inexacts et de contamination de produits composés (Riley, 2017). Il existe des variations dans plusieurs aspects de la prestation de l'AMM, notamment les protocoles médicamenteux, la préparation des médicaments, leur entreposage, leur distribution, leur destruction, la documentation ainsi que l'implication de techniciens en pharmacie réglementés dans leur préparation (Verweel L et al., 2018). Chaque praticien doit connaître les normes médicales et pharmaceutiques provinciales applicables.

Une communication précoce entre le praticien et le pharmacien concernant la date prévue de l'AMM est essentielle à la réussite du processus. Cela permet à la pharmacie de disposer des médicaments et ingrédients nécessaires pour préparer l'ordonnance et de mobiliser le personnel adéquat pour effectuer la préparation. Les formulations composées sous forme de suspensions ou de solutions ont une durée de conservation limitée et ne devraient pas être préparées avant la date prévue de l'aide médicale à mourir. Le praticien et le pharmacien doivent discuter du protocole antiémétique approprié, ainsi que de la nécessité et du format d'une trousse IV de secours. Cette discussion devrait avoir lieu avant la rédaction de l'ordonnance de l'AMM.

La chaîne de sécurité entourant ces médicaments létaux doit être clairement définie, et le transfert des médicaments doit être compris par le médecin et le pharmacien. Idéalement, les médicaments doivent être préparés et récupérés immédiatement avant la prestation de l'AMM,

afin d'éviter toute nécessité de les entreposer pendant une période prolongée après leur dispensation. Alternativement, il peut être prévu que les médicaments soient livrés sur le site de la prestation de l'AMM. Dans ce cas, le clinicien devra être présent pour recevoir les médicaments et assurer la continuité de la chaîne de sécurité.

### **Pharmacien et patient**

Le projet de loi C-14 (Chambre des communes du Canada, 2016) définit le rôle des pharmaciens dans la dispensation des médicaments, mais n'inclut pas leur participation directe à l'administration des substances. Toutefois, les pharmaciens ont l'obligation d'assurer le service de dispensation. Si un pharmacien ne peut pas préparer magistralement le médicament ou s'il a des objections de conscience, il a la responsabilité d'aider le médecin et/ou le patient à trouver une autre pharmacie en mesure de fournir ce service. Les pharmaciens ont également la responsabilité de fournir aux patients et aux familles des renseignements sur l'AMM lorsqu'ils en font la demande, y compris des informations sur les médicaments utilisés, la sécurité entourant leur gestion et les procédures d'administration appropriées.

# Acquisition et administration sécuritaires des médicaments oraux pour l'AMM

## Préparation sécuritaire

La préparation des formulations orales pour l'AMM exige le respect de procédures strictes de préparation magistrale afin de garantir la sécurité du personnel manipulant le produit et d'assurer un produit précis, stable et acceptable sur le plan gustatif. En l'absence de littérature publiée spécifique à l'AMM, ces recommandations s'appuient sur des références telles que les lignes directrices sur la préparation magistrale non stérile de l'US Pharmacopeia (US Pharmacopeia, 2016) et celles de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, 2014). Ces sources recommandent l'utilisation de monographies de préparation provenant de pharmacopées normalisées ou d'articles de revues scientifiques évalués par des pairs. Il est également recommandé qu'un professionnel de la santé réglementé, soit un pharmacien ou un technicien en pharmacie réglementé, soit principalement responsable de la préparation magistrale. Cependant, certaines provinces n'autorisent pas la participation des techniciens en pharmacie réglementés à la préparation et à la dispensation des médicaments liés à l'AMM.

Étant donné que la préparation des formulations orales pour l'AMM implique souvent la manipulation de poudres à forte action pharmacologique, les préparateurs doivent porter un équipement de protection individuelle (EPI), notamment une blouse propre, des gants sans poudre, un masque, une protection pour la barbe (si nécessaire) et une protection oculaire afin d'éviter l'inhalation ou l'absorption cutanée. Il est recommandé d'effectuer une vérification indépendante en double de toutes les mesures afin de garantir l'exactitude des doses et des pesées de poudres.

## Dispensation sécuritaire

Certaines pratiques générales de dispensation sécuritaire s'appliquent à toutes les préparations orales. Idéalement, les formulations doivent être dispensées sous une forme prête à l'emploi, pouvant être consommée en moins de 4 minutes. Le format privilégié est une suspension ou une solution de moins de 120 mL, ce qui assure une chaîne de sécurité stricte et minimise la période pendant laquelle le médicament doit être entreposé à domicile. L'inconvénient de ce format est que la stabilité du médicament ne peut être garantie au-delà d'une certaine période. Si les prescriptions orales pour l'AMM sont dispensées sous forme de poudre, le patient doit mélanger cette poudre avec de l'eau ou du jus avant de la consommer, ce qui augmente les risques de complications, notamment une moindre acceptabilité du goût, une incapacité à ingérer la dose complète et une interruption du processus. Dans ces cas, il est recommandé que la préparation magistrale ne soit effectuée qu'immédiatement avant la date prévue de l'AMM.

La combinaison phénobarbital, hydrate de chloral et morphine doit être préparée sous forme de suspension. Le phénobarbital est soluble dans l'eau et l'alcool, mais la solution aqueuse n'est pas stable (Gerald, 2018). L'hydrate de chloral est très soluble dans l'eau, mais s'évapore facilement à l'air et se décompose sous l'effet de la lumière. Par conséquent, il est recommandé de dispenser cette formulation dans une bouteille en verre ambré avec un espace d'air minimal. Étant donné qu'il s'agit d'une suspension, le médicament doit être bien agité avant administration. Aucune pharmacopée standardisée ne fournit de directive précise sur la date de péremption, mais l'US Pharmacopeia (2016) suggère une date d'utilisation maximale de 14 jours pour les préparations orales contenant de l'eau conservées à une température froide contrôlée, et de 7 jours si conservées à température ambiante. En Colombie-Britannique, les protocoles pour l'AMM préconisent une durée de conservation de 72 heures afin d'assurer la stabilité et la puissance du médicament et d'éviter qu'il ne soit préparé trop longtemps avant l'AMM (MAID BC Pharmacy, 2018). L'étiquetage auxiliaire doit inclure : « Bien agiter avant administration », « Dose létale » et « Protéger des fluctuations extrêmes de température ».

La dispensation du sécobarbital diffère des autres agents et repose largement sur l'expérience des Pays-Bas. Le protocole néerlandais fournit une procédure de préparation magistrale pour le pentobarbital et le sécobarbital (KNMG/KNMP, 2012). Il recommande une date limite d'utilisation de 1 mois pour un flacon non ouvert conservé à température ambiante. Cette formulation ne doit PAS être réfrigérée et ne doit PAS être agitée, car son pH élevé entraîne la formation de bulles semblables à de la mousse savonneuse. L'étiquetage auxiliaire doit inclure : « Dose létale », « Ne pas agiter » et « Ne pas conserver au réfrigérateur. Garder à température ambiante ».

La combinaison digoxine/diazépam/morphine/propranolol (DDMP2) a été développée dans l'État de Washington et adoptée par certaines provinces canadiennes. Il n'existe aucune formulation standardisée permettant de transformer ce mélange en suspension ou en solution. Il est donc dispensé sous forme de poudre avec des instructions pour le mélanger dans 100-125 mL d'eau, de jus clair ou de boisson alcoolisée. Le mélange doit être remué ou secoué jusqu'à obtenir une consistance homogène et laiteuse, et consommé en 1 à 2 minutes. L'exigence de mélanger la préparation immédiatement avant la consommation rend cette option moins souhaitable, car les poudres peuvent être aérosolisées et inhalées par les professionnels de santé, la famille ou les amis présents. Le patient peut également éprouver des difficultés à ingérer la totalité de la dose en 1 à 2 minutes en raison de son goût amer. Cela augmente le risque d'un dosage incomplet, d'une prolongation du processus de décès et/ou d'un échec à atteindre la mort.

Les agents antiémétiques peuvent être dispensés sous forme de comprimés à tout moment avant la date prévue et doivent être pris selon les indications. Dans certains cas, une forme

liquide peut être requise en fonction des besoins du patient. Ce point doit être discuté avec le pharmacien pendant la phase de planification.

Les trousse de secours IV peuvent être fournies sous un format prêt à l'emploi (médicaments préparés dans des seringues), étiquetées de manière appropriée afin de minimiser le délai d'administration lorsque la décision est prise de compléter la prestation avec un ou plusieurs médicaments IV. Cela élimine les erreurs potentielles sur place et minimise le temps nécessaire à la préparation des médicaments.

Afin de maintenir la chaîne de sécurité, les médicaments oraux pour l'AMM doivent être remis par le pharmacien au praticien qui les administrera au patient au moment de la prestation de l'AMM. Cela minimisera toute préoccupation concernant l'utilisation ou l'administration des médicaments par une autre personne et maximisera l'utilisation effective et rapide des médicaments par la personne encore compétente pour laquelle ils étaient destinés. Le praticien devra ensuite retourner toute portion non utilisée à la pharmacie pour documentation et destruction. Cela garantira qu'aucune quantité résiduelle ne soit consommée par d'autres personnes sur le lieu du patient, ni par des animaux ou des animaux de compagnie.

### **Administration sécuritaire**

L'administration sécuritaire de ces médicaments optimisera l'absorption, ce qui est crucial pour maximiser l'efficacité du régime. Pour optimiser l'absorption, les patients doivent éviter de manger pendant 6 heures avant de prendre le médicament induisant le coma, si possible. Les liquides clairs non gazeux peuvent être consommés. Assurez-vous que le traitement antiémétique soit pris au moins 1 heure avant la consommation du médicament induisant le coma. Les médicaments habituels doivent être poursuivis jusqu'au moment de la fourniture, en particulier les médicaments contre la douleur et antiémétiques/pro-motilité. En particulier, bien que la continuation de certains médicaments cardiaques puisse ne pas sembler nécessaire, éprouver des douleurs thoraciques ou un essoufflement avant la fourniture n'ajoutera qu'à la souffrance.

Lisez les instructions sur la bouteille du médicament induisant le coma : certaines formulations, comme les suspensions, doivent être bien secouées avant l'administration, tandis que d'autres ne doivent PAS être secouées. Les patients doivent rester en position de Fowler (60 degrés) lorsqu'ils consomment le médicament et pendant au moins 20 minutes après la consommation, même s'ils deviennent inconscients, afin d'optimiser l'absorption du médicament et prévenir la régurgitation. Après ce temps, ils peuvent être abaissés en position semi-inclinée.

Les patients doivent consommer le médicament aussi rapidement que possible pour s'assurer qu'ils ont ingéré la dose entière avant de devenir sédatisés ou de perdre connaissance. L'utilisation d'une paille peut ralentir la vitesse de consommation. Des gorgées d'eau ou de jus

clair peuvent être prises entre les gorgées, tant que cela est fait rapidement et ne prolonge pas la consommation du médicament induisant le coma.

Le médicament d'AMM a souvent un goût amer. Pour aider à éliminer l'arrière-goût amer et améliorer l'effet du médicament,  $\frac{1}{4}$  de tasse de spiritueux fort, comme de la vodka ou du whisky, OU  $\frac{1}{2}$  tasse de boisson non gazeuse à température ambiante peuvent être consommés après la prise du médicament d'AMM.

# Optimisation de l'expérience du patient et de la famille pour l'AMM orale

## Préparations pour un processus réussi

Les personnes admissibles à l'AMM peuvent indiquer une préférence pour la médication orale, cependant, leur engagement à cette méthode d'administration peut changer à tout moment jusqu'à la fourniture de l'AMM. De plus, leur préférence peut être modifiée par un changement de leur état qui les rend incapables de tenir un contenant ou d'avaler efficacement. En préparation de ces changements potentiels, les médicaments oraux et IV doivent toujours être commandés simultanément et les préparations prises pour que les deux options soient disponibles au moment de la fourniture. Comme pour toute fourniture de l'AMM, une communication régulière et en temps opportun garantit la capacité et le consentement pour procéder à la date et à l'heure prévues.

Le jour de la fourniture de l'AMM orale, les individus passent souvent leurs derniers moments avec la famille et les amis. Les événements peuvent inclure des souhaits de consommer de la nourriture, des boissons, de l'alcool et/ou d'autres substances. Comme pour toute prestation de l'AMM (par voie orale ou IV), toute consommation doit être équilibrée avec le maintien de la capacité de donner un consentement écrit et/ou verbal final pour procéder avec la fourniture prévue. Si la voie orale est préférée, les individus doivent être informés de l'efficacité accrue des médicaments à jeun, et devraient donc idéalement éviter les solides et les liquides complets dans les 6 heures précédentes. Les liquides clairs peuvent être poursuivis jusqu'à la fourniture prévue. Les individus doivent également être informés des risques de nausées et de vomissements associés à ces médicaments amers, et, le cas échéant, des brûlures associées à l'hydrate de chloral. Le respect du régime antiémétique est crucial pour favoriser une procédure orale réussie.

## Obtention du consentement final avant la prestation de l'AMM

Dans tous les provinces et territoires du Canada, le processus d'AMM nécessite à la fois une demande écrite de la part de la personne et un délai de 10 jours « clairs » entre la demande écrite du patient et la date de l'événement. Un consentement final est obtenu avant l'administration des médicaments IV, et il doit également être obtenu avant l'ingestion de tout médicament oral. Ces exigences garantissent qu'il n'y a pas de coercition et que la personne a toute sa capacité pour recevoir des médicaments qui entraîneront la mort. Nous suggérons qu'un prestataire d'AMM soit présent au moment de la fourniture orale pour confirmer la capacité et le consentement. La présence est également fortement recommandée pour témoigner de l'ingestion effective du médicament, car le prestataire assume en définitive la responsabilité de la prescription du médicament.



## **Préparation à un retard ou à un échec du processus de médication orale**

En examinant l'expérience canadienne de l'utilisation du phénobarbital, de l'hydrate de chloral et de la morphine, le coma survient généralement entre 15 et 20 minutes, et la mort entre 45 et 75 minutes (Trouton, 2018). La variabilité du début de la mort est bien documentée dans la littérature. Le coma inexorable est suivi d'une respiration lente et superficielle, d'une respiration agonale, d'une respiration obstruée, de périodes apnéiques, et de la mort. Ces dernières étapes peuvent durer plusieurs minutes et peuvent être très difficiles à observer pour les familles. En tenant compte de ces facteurs, le consentement final à l'AMM avant l'administration orale devrait inclure l'insertion d'une voie IV soit avant l'ingestion, soit dans un délai raisonnable après l'ingestion. Assurer un accès vasculaire peut garantir que toutes les prestations d'AMM au Canada soient réussies, et que tout échec potentiel dans notre système soit réduit au risque acceptable le plus bas. Cela garantira également la prestation la plus compatissante de l'AMM pour les patients et leurs familles.

## Expérience de la prestation orale d'AMM au Canada

Il y a eu 11 cas de prestation orale d'AMM au Canada – 1 en Ontario, 1 en Saskatchewan, 1 au Yukon et 8 en Colombie-Britannique. Voici le résumé des 8 cas en Colombie-Britannique :

Cas	Médicament oral utilisé	Temps de la prise à la mort	Médication préalable	Diagnostic
1	Phénobarbital, morphine et hydrate de chloral	60 minutes	Ondansétron	Glioblastome
2	Phénobarbital, morphine et hydrate de chloral	60 minutes	Ondansétron et lorazépam	Sténose spinale, coronaropathie
3	Phénobarbital, morphine seulement	45 minutes	Marijuana	MPOC au stade terminal
4	Phénobarbital, morphine et hydrate de chloral	75 minutes*	Marijuana	MPOC au stade terminal
5	Phénobarbital, morphine et hydrate de chloral	s.o. (le patient était trop malade pour tenir ou ingérer)	Aucun	Cancer du sein métastatique
6	Phénobarbital, morphine seulement	60 minutes*	Aucun	Fragilité, coronaropathie et MPOC
7	Phénobarbital, morphine seulement	83 minutes	Ondansétron	Paralysie supranucléaire progressive
8	Phénobarbital, morphine seulement	90 minutes*	Aucun	Carcinome hépatocellulaire

Les barbituriques sont considérés comme des agonistes des récepteurs GABAA. Leur liaison directe au récepteur à plusieurs sites de liaison entraîne une action anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivante 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 garantir un produit stable et agréable au goût. Il n'existe pas de littérature évaluée par des pairs pour guider les meilleures pratiques dans la préparation de ces médicaments. Un effort conjoint aux Pays-Bas entre leur organisme national de médecins et pharmaciens a permis de développer une formule pour la « Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital », qui peut être applicable à tous les barbituriques. Les composants de cette formule sont les suivants :

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

Les instructions de préparation sont les suivantes :

1. Mélanger l'eau purifiée, le propylène glycol et l'alcool.
2. Dissoudre le Pentobarbital sodique (ou le Sécobarbital) dans ce mélange tout en agitant.
3. Dissoudre la saccharine sodique dans ce mélange.
4. Mélanger avec le sirop de sucre et l'huile d'anis étoilé.

#### *Sécobarbital*

Le sécobarbital est récemment devenu disponible pour une utilisation au Canada et est actuellement l'un des barbituriques les plus utilisés pour l'AMM orale en Oregon, Washington et aux Pays-Bas. L'intérêt pour cet agent réside dans son début rapide d'endormissement et d'arrêt respiratoire, comparativement à d'autres barbituriques comme le phénobarbital. En raison de problèmes de tarification ces 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 extrêmes au Canada et il est actuellement disponible sous forme de poudre auprès d'un seul fournisseur. Le sécobarbital est disponible depuis 1929, mais plusieurs changements de droits de fabrication ont eu lieu au 21<sup>e</sup> siècle et les droits sont maintenant détenus par 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 l’ont plus disponible pour une utilisation en Amérique du Nord (Shankaran, 2017). La Suisse, qui permet le suicide assisté pour les Suisses et les non-Suisses de tous âges, utilise souvent le pentobarbital à des doses de 10-15g en tant que seul barbiturique (Gauthier, Mausbach, Reisch & Bartsch, 2015). Les Pays-Bas continuent également de promouvoir le pentobarbital comme barbiturique de choix, à une dose de 15g (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 d’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 administration du DDMP2. La préparation appropriée de ces régimes combinés est essentielle pour maximiser leur efficacité.

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

#### *Opioides*

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
Diazépam	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 cloral	10-20	0,5-1	Non disponible	8-10

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

### **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 léthal 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 (Aide médicale à mourir) 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 minimales.

### *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 chimio-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 métoclopramide, 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 chimio-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 D1 et D2 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. contrindiquée 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	29,3	-	-	-	-	-	-	-	-
	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, d'hydrate de chloral 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 à l'hydrate de chloral (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 d'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'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 métopropramide 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 métopropramide 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 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. 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) Personal communication.
- 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.