



Canadian Association of MAiD
Assessors and Providers



Association canadienne des évaluateurs
et prestataires de l'AMM

Protocoles médicamenteux pour l'AMM par voie intraveineuse au Canada

Avril 2020

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.

| | |
|--|-----------|
| Résumé exécutif des recommandations..... | 4 |
| Contexte..... | 7 |
| Expérience Internationale..... | 8 |
| Pays-Bas..... | 8 |
| Belgique..... | 8 |
| Luxembourg..... | 9 |
| Colombie..... | 9 |
| Australie (État de Victoria)..... | 10 |
| Expérience nationale..... | 11 |
| Canada atlantique (Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard, Terre-Neuve-et-Labrador)..... | 11 |
| Québec..... | 12 |
| Ontario..... | 12 |
| Manitoba..... | 13 |
| Saskatchewan..... | 14 |
| Alberta..... | 14 |
| Colombie-Britannique..... | 14 |
| Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut..... | 15 |
| Pharmacologie et physiologie..... | 17 |
| Médicaments courants..... | 17 |
| 1. Agents inducteurs de coma..... | 17 |
| 2. Anesthésiques directs – lidocaïne..... | 20 |
| 3. Agents de blocage neuromusculaire..... | 21 |
| Adjuvants..... | 22 |
| 1. Anxiolytiques..... | 22 |
| 2. Opioïdes..... | 23 |
| Autres médicaments..... | 24 |
| 1. Agents antiémétiques..... | 24 |
| 2. Agents inducteurs d’arrêt cardiaque – bupivacaïne..... | 25 |
| Recommandations..... | 27 |
| Sécurité des médicaments..... | 27 |
| Administration des médicaments..... | 28 |
| Médicaments essentiels..... | 29 |

| | |
|--|-----------|
| 1. Induction du coma..... | 29 |
| Adjuvants avec bénéfice potentiel..... | 30 |
| 1. Agent de blocage neuromusculaire..... | 30 |
| 2. Benzodiazépines..... | 31 |
| 3. Anesthésiques locaux (agent pré-coma)..... | 32 |
| 4. Anesthésiques locaux (Arrêt cardiaque)..... | 33 |
| Adjuvants sans bénéfice potentiel..... | 33 |
| 1. Opioïdes..... | 33 |
| 2. Agents antiémétiques..... | 33 |
| Adjuvants pouvant être nocifs..... | 34 |
| 1. Insuline..... | 34 |
| 2. Chlorure de potassium..... | 34 |
| Recommandation du protocole..... | 34 |
| Médicaments optionnels..... | 35 |
| À propos des auteurs commissionés..... | 36 |
| Références..... | 37 |

Résumé exécutif des recommandations

Voici un résumé des recommandations de cette revue :

1. Les erreurs médicamenteuses sont évitables et peuvent être minimisées en appliquant les stratégies suivantes :
 - Utilisation de seringues préremplies ou de flacons à usage unique pour prélever les médicaments.
 - Étiquetage clair des médicaments avec indication du contenu et du dosage dans la seringue.
 - Utilisation de seringues de tailles différentes pour chaque médicament.
 - Mise en place d'étiquettes de couleur pour chaque médicament.
 - Utilisation d'étiquettes de haute alerte pour les médicaments à haut risque comme le rocuronium et le cisatracurium.
 - Élimination des seringues non étiquetées ou retour à la pharmacie.
2. Un bon accès intraveineux est essentiel dans le cadre de l'AMM. Pour minimiser le risque de compromis veineux et la nécessité d'utiliser de la lidocaïne pour atténuer l'inconfort lié aux médicaments, l'accès veineux doit être établi dans une veine aussi large que possible. À moins qu'un patient ait un accès veineux central (ex. : CCIP), il est fortement recommandé d'utiliser deux sites de cathéters intraveineux de gros calibre (éviter les cathéters 24 gauge et les ensembles à ailettes). Les deux cathéters intraveineux doivent être vérifiés pour s'assurer de leur bon positionnement dans la lumière de la veine avant d'administrer l'AMM. Cette vérification peut se faire par un rinçage unique avec une solution saline ou par l'utilisation d'une perfusion à écoulement gravitationnel.
3. Pour simplifier le protocole, tous les médicaments doivent être administrés en bolus intraveineux selon le site IV périphérique et la taille du cathéter IV. L'avantage principal d'une administration plus rapide en succession rapide est la réduction des effets secondaires indésirables et une mort plus rapide. Le principal risque d'une administration rapide est l'intégrité veineuse, qui doit être surveillée pendant toute l'injection.
4. Les rinçages à la solution saline entre les médicaments compliquent inutilement le protocole lorsqu'un verrou IV est utilisé. Il n'existe aucune interaction ou précipitation entre les médicaments recommandés nécessitant un rinçage à la solution saline entre les doses (les médicaments suivants servent de rinçage aux précédents). Un rinçage à la solution saline peut être envisagé après l'administration de tous les médicaments lorsque des tubulures IV de longueur et de volume significatifs sont utilisées.

5. Si un médicament essentiel ne produit pas l'effet désiré/thérapeutique, il est fort probable que l'intraveineuse soit passée en interstitiel. Les mêmes doses recommandées de la deuxième trousse doivent être administrées dans le même ordre via une autre intraveineuse. Toute alternative ou déviation des médicaments essentiels est inutile et introduit un risque significatif. Se référer aux lignes directrices de l'ACEPA sur « L'échec de l'AMM dans la communauté au Canada » pour une approche en cas de perte d'accès vasculaire.
6. Tous les médicaments sont stables à température ambiante. Bien que le rocuronium doive être conservé au réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être entreposés jusqu'à 90 jours à température ambiante.
7. La simplification et la standardisation des médicaments et des doses minimisent le risque d'erreurs médicamenteuses. Les doses doivent être administrées en totalité et dans l'ordre recommandé afin de minimiser les erreurs et maximiser les effets souhaités. Il n'existe aucun bénéfice prouvé, et même un risque potentiel, à fractionner les doses de médicaments.
8. Les médicaments essentiels et les dosages recommandés pour induire la mort sont basés sur une dose équivalente à 4 à 10 fois l'ED95 de chaque médicament pour un individu de 70 kg. Cela garantit un effet thérapeutique et une durée d'action prolongée pour une large population de patients (âges et poids différents). L'ED95 est la dose requise pour obtenir l'effet désiré chez 95 % de la population. Les doses suggérées ont été ajustées en fonction de ces objectifs et des dosages par flacon fournis par les compagnies pharmaceutiques afin d'éviter tout gaspillage inutile de médicaments. Aucune référence n'est faite à la demi-vie des médicaments dans ce document, car le métabolisme des médicaments est sans importance dans le contexte de l'AMM en raison de l'administration rapide et séquentielle des médicaments, entraînant une mort efficace et opportune.

| Ordre d'administration | Agent | Objectif | ED95 (mg/kg) | Dosage suggéré pour l'AMM |
|------------------------|-----------|---|--------------|---------------------------|
| #1 | Midazolam | Anxiolyse / sédation / amnésie à la douleur induite par le propofol | 0,033 | 10 mg |
| #2 | Propofol | Induction du coma | 2,56 | 1000 mg |

| | | | | |
|----|--------------------------------|----------------------------------|-------|--------|
| #3 | Rocuronium <u>OU</u> | Agent de blocage neuromusculaire | 0,305 | 200 mg |
| | Cisatracurium | | 0,04 | 40 mg |

Médicaments optionnels : lidocaïne et bupivacaïne.

| Agent | Objectif | Dosage suggéré pour l'AMM |
|-------------|---|---------------------------|
| Lidocaïne | Réduction de la douleur à l'injection du propofol | 40 mg |
| Bupivacaïne | Arrêt cardiaque | 500 mg |

9. Les patients ne sont pas tenus d'être à jeun (rien par voie orale).
Le protocole proposé présente un risque minimal de nausées ou de vomissements. Si une inquiétude existe en raison de l'état médical sous-jacent du patient, un positionnement en position assise peut être envisagé.

Contexte

L'aide médicale à mourir (AMM) a été légalisée pour la première fois au Canada dans la province de Québec le 10 décembre 2015 (Gouvernement du Canada, 2016). Elle a ensuite été légalisée dans les autres provinces et territoires en 2016 (Gouvernement du Canada, 2019). Outre le Canada, l'AMM par administration intraveineuse est actuellement légale aux Pays-Bas, en Belgique, au Luxembourg, en Colombie et dans l'État de Victoria en Australie (Emanuel, Onwuteaka-Philipsen, Urwin & Cohen, 2016; Smith, 2017).

Santé Canada a publié quatre rapports fédéraux intérimaires depuis la légalisation de l'AMM. Le quatrième et dernier rapport couvre la période du 1er janvier 2018 au 31 octobre 2018. Le pourcentage de décès attribuables à l'AMM dans ce dernier rapport intérimaire était de 1,12 %, et la majorité des patients avaient reçu l'AMM par la voie intraveineuse (Gouvernement du Canada, 2019). La forte adoption de l'administration intraveineuse justifie l'élaboration d'une ligne directrice nationale pour les cliniciens.

Les principaux avantages de l'option intraveineuse pour l'AMM sont la facilité d'administration en présence d'un accès intraveineux fonctionnel, son efficacité à provoquer la mort et sa fiabilité lorsque les médicaments sont administrés par des cliniciens. Elle permet également de répondre aux demandes d'AMM chez les patients incapables ou intolérants à l'ingestion de médicaments oraux, ainsi que dans les cas où les médicaments oraux se révèlent inefficaces.

Des études antérieures ont également montré que les prestataires de soins sont moins à l'aise avec la voie orale pour l'AMM, en raison de préoccupations liées à la capacité des patients à s'auto-administrer efficacement les médicaments, ce qui pourrait entraîner des complications (Kouwenhoven et al., 2013). L'inconvénient principal de l'option intraveineuse est qu'elle nécessite la présence d'un clinicien qualifié, ce qui peut potentiellement réduire l'autonomie et l'agentivité du patient dans les derniers moments de sa vie. De plus, cette méthode peut être perçue comme plus clinique que naturelle.

L'objectif de ce document est d'examiner les pratiques actuelles en matière d'administration intraveineuse de l'AMM à l'échelle nationale et internationale, afin de formuler des recommandations en vue d'un protocole canadien standardisé. Un tel protocole viserait à fournir un régime médicamenteux fondé sur des données probantes, pouvant être utilisé de manière fiable par les cliniciens dans le cadre de l'AMM.

Expérience Internationale

Pays-Bas

Aux Pays-Bas, l'AMM (orale et intraveineuse) est pratiquée depuis 1973 et a été légalisée en 2002 (KNMP & KNMG, 2012).

Les lignes directrices les plus récentes concernant l'AMM ont été publiées par l'Association médicale royale néerlandaise (KNMG) et l'Association royale des pharmaciens néerlandais (KNMP). Le protocole prévoit l'induction du coma avec 2000 mg de thiopental ou 1000 mg de propofol, accompagnés de 2 mL de lidocaïne 1 % sans épinéphrine, administrés par injection, perfusion ou pompe élastomérique. L'administration doit être effectuée en moins de 5 minutes, quelle que soit la méthode employée. Cette étape est suivie de l'administration d'un agent de blocage neuromusculaire, généralement 150 mg de rocuronium. Des alternatives incluent 100 mg d'atracurium ou 30 mg de cisatracurium. Une pré-médication optionnelle consiste en 2,5 mg de midazolam intraveineux (KNMP & KNMG, 2012).

Seul un médecin est autorisé à administrer l'AMM intraveineuse. Avant l'administration de l'agent de blocage neuromusculaire, le médecin doit confirmer la présence d'un coma médicalement induit, défini par KNMP & KNMG (2012) comme suit :

Absence de réponse aux stimuli verbaux
Dépression circulatoire (pouls lent et faible)
Dépression ventilatoire (respiration lente et superficielle)
Absence de réflexes protecteurs (ex. : réflexe ciliaire)

Une fois l'agent bloquant neuromusculaire administré, la mort survient généralement rapidement, bien que l'intervalle entre l'arrêt respiratoire et l'arrêt cardiaque puisse aller jusqu'à 20 minutes.

Belgique

La Belgique a légalisé l'AMM par voie orale et intraveineuse en 2002 (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans & Coupez, 2018).

Il n'existe aucune directive nationale formalisée pour l'ensemble de la Belgique, car le pays est divisé en trois régions hautement autonomes : la Flandre (nord), la Wallonie (sud) et la Région de Bruxelles-Capitale (Fédération Bruxelloise de Soins Palliatifs et Continus, s. d.). Toutefois, dans le cadre d'une initiative de la Fédération des soins palliatifs de Flandre, des directives ont été publiées pour la région flamande en 2018. Ces directives flamandes décrivent l'induction du coma par l'administration de 2000 mg de thiobarbital dilués dans 20 mL de solution saline normale, suivie d'un agent de blocage neuromusculaire, le plus souvent 100 mg d'atracurium ou

20 mg de cisatracurium. Les alternatives pour l'induction du coma incluent le propofol 1000 mg, et pour le blocage neuromusculaire, 20 mg de mivacurium ou 100 mg de rocuronium. Une prémédication optionnelle comprend 5 à 15 mg de midazolam intraveineux (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans, & Coupez, 2018).

Luxembourg

Les options de l'AMM orale et intraveineuse sont disponibles au Luxembourg depuis 2009 (Ministère de la Santé & Ministère de la Sécurité sociale, 2010). La Commission luxembourgeoise de l'euthanasie publie des rapports semestriels pour résumer les statistiques de l'AMM et formuler des recommandations pour l'avenir. Dans son cinquième rapport global en 2019, la Commission luxembourgeoise de l'euthanasie a rapporté un total de 71 cas d'AMM orale et intraveineuse en une décennie depuis sa légalisation (Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation, 2019). Parmi ces 71 patients, 68 ont opté pour l'administration intraveineuse plutôt qu'orale. Selon le rapport, la majorité des patients ont reçu une combinaison d'un agent inducteur de coma, le plus souvent du thiopental, et d'un agent neuromusculaire pour l'option intraveineuse de l'AMM. Aucune précision supplémentaire concernant les dosages médicamenteux n'a été fournie.

Colombie

La dépénalisation initiale de l'AMM en Colombie a eu lieu en 1997, mais ce n'est qu'en 2014/2015 que la Cour constitutionnelle a légiféré pour que le ministère de la Santé et de la Protection sociale publie des directives nationales sur l'administration de l'AMM. La modification législative la plus récente a eu lieu en 2018, lorsque l'AMM a été légalisée pour les enfants (Patients Rights Council, s. d.).

Les directives nationales de 2015 du ministère de la Santé et de la Protection sociale décrivent la procédure de l'AMM, de la demande initiale jusqu'au décès du patient, font des recommandations sur la détermination du pronostic de la maladie, détaillent les dosages médicamenteux suggérés et fournissent une justification fondée sur des preuves pour les protocoles oraux et intraveineux d'AMM. Pour l'option intraveineuse, la directive recommande l'administration de lidocaïne (2 mg/kg sur 10 secondes), de midazolam (1 mg/kg sur 30 secondes), de fentanyl (25 mcg/kg sur 30 à 45 secondes), de propofol (20 mg/kg sur 30 à 45 secondes) ou de thiopental (30 mg/kg sur 30 à 45 secondes), suivi de vécuronium (1 mg/kg sur 90 secondes) (Ministro de Salud y Protección Social, 2015). Si, cinq minutes après l'administration initiale des médicaments ci-dessus, le patient présente toujours un pouls central et une pression artérielle détectée par des mesures non invasives, une nouvelle administration de midazolam, fentanyl et propofol à la même dose est suggérée (Ministro de Salud y Protección Social, 2015).

Australie (État de Victoria)

L'État de Victoria en Australie a récemment légalisé l'AMM en 2019. Aucun protocole formalisé n'a encore été établi, et les détails disponibles sont limités.

Selon Greg Mewett, médecin en soins palliatifs à Ballarat, Victoria (communication personnelle, 13 août 2019), l'administration orale comprend généralement 15 000 mg de pentobarbital, dissous dans 100 mL avec une solution de mélange et un édulcorant. Pour les patients incapables de s'auto-administrer ou d'ingérer la solution par voie orale, le médecin responsable peut demander un « Practitioner Administration Permit », permettant une administration intraveineuse avec un agent inducteur de coma tel que le propofol et un agent de blocage neuromusculaire tel que le rocuronium, ou, en alternative, l'administration d'une solution de pentobarbital par sonde nasogastrique ou par gastrostomie endoscopique percutanée.

Expérience nationale

L'option orale ainsi que l'option intraveineuse pour l'AMM ont été légalisées dans toutes les provinces et tous les territoires du Canada en 2016 (Gouvernement du Canada, 2019). Bien que la méthode d'administration intraveineuse de l'AMM soit largement utilisée au Canada, il n'existe aucun protocole national, ce qui a entraîné une pratique hétérogène entre les provinces et territoires.

Canada atlantique (Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick, Île-du-Prince-Édouard, Terre-Neuve-et-Labrador)

La Nouvelle-Écosse dispose d'un formulaire de prescription préimprimé pour l'AMM par administration intraveineuse, qui est administrée selon la séquence suivante (Nova Scotia Health Authority, 2016) :

- 20 mg de midazolam, un anxiolytique, sur 2 minutes
- Anesthésique local lidocaïne (2 %) à une dose de 40 mg sur 30 secondes
- Si le patient est allergique à la lidocaïne, 1000 mg de sulfate de magnésium lui sont administrés.
- 1000 mg de propofol en injection lente OU 3000 mg de phénobarbital sur 5 minutes pour induire le coma
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %
- 200 mg de bromure de rocuronium en injection rapide
- Si indisponible, 30 mg de bésilate de cisatracurium en injection rapide
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %

La perte de conscience doit survenir dans les 1 à 2 minutes suivant l'induction du coma. Le coma doit être confirmé avant l'administration d'un agent de blocage neuromusculaire, en utilisant les mêmes critères que les directives néerlandaises. Si le coma ne peut être confirmé après la première dose de l'agent inducteur, une dose supplémentaire de 500 mg de propofol (si utilisation de propofol) ou 3000 mg de phénobarbital (si utilisation de phénobarbital) peut être administrée. Afin d'assurer l'injection complète de la dose et de prévenir la précipitation de l'agent de blocage neuromusculaire après l'usage de phénobarbital, la ligne est rincée avant l'administration rapide du blocage neuromusculaire par voie intraveineuse.

Le Nouveau-Brunswick, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve-et-Labrador semblent suivre des protocoles similaires comprenant des anxiolytiques, de la lidocaïne, un agent inducteur de coma et un agent de blocage neuromusculaire.

Le protocole du Nouveau-Brunswick suggère ce qui suit :

- 20 mg de midazolam IV lentement sur 4 minutes (possibilité d'une deuxième dose si nécessaire)

- Propofol à la même dose que celle utilisée en Nouvelle-Écosse OU 1500 mg de phénobarbital sur 5 minutes pour induire le coma
- Si le coma ne peut être confirmé, une deuxième dose de 1000 mg de propofol (si utilisation de propofol) ou une deuxième dose de 1500 mg de phénobarbital (si utilisation du barbiturique) peut être administrée conformément à ce protocole (Horizon Health Network, 2017).

La seule différence entre la Nouvelle-Écosse et l'Île-du-Prince-Édouard est :

- Midazolam dans une fourchette de 2,5 à 10 mg IV, avec une dose de 10 mg étant la plus couramment utilisée selon le Dr Baglole à l'Île-du-Prince-Édouard (communication personnelle, 14 novembre 2019; Health PEI, 2016).

La différence entre les protocoles de la Nouvelle-Écosse et de Terre-Neuve est la suivante (McKim, 2018) :

- Midazolam 2,5-10 mg IV sur 1-2 minutes avec une option de répétition unique (dose plus faible de midazolam qu'en Nouvelle-Écosse)
- Répétition de 1000 mg de propofol IV au lieu de 500 mg IV si une deuxième dose est nécessaire

Québec

Étant donné que l'AMM a été légalisée au Québec en 2015 avant le reste du Canada, le protocole québécois a été le premier disponible au pays. Seule l'option intraveineuse de l'AMM est actuellement autorisée au Québec (Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, 2017) :

- Midazolam à une dose de 5-10 mg IV sur 2 minutes
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %
- 40 mg de lidocaïne à 2 % sur 30 secondes
- En cas d'allergie à la lidocaïne, 1000 mg de sulfate de magnésium IV sur 5 minutes
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %
- Propofol à une dose de 1000 mg IV sur 5 minutes pour induire le coma
- En cas d'allergie au propofol, l'alternative est le phénobarbital à une dose de 3000 mg IV sur 5 minutes
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %
- 30 mg de cisatracurium après l'induction du coma
- Si le cisatracurium n'est pas disponible, 200 mg de rocuronium IV est administré.
- Rinçage avec 10 mL de solution saline à 0,9 %

Ontario

Il n'existe pas de protocole standardisé en Ontario. L'échantillonnage de quelques protocoles à travers la province a révélé l'utilisation de médicaments standards à des doses et des moments d'administration variables :

- L'anxiolytique midazolam à des doses de 2,5 à 20 mg en injection IV directe ou sur 1

minute

- L'anesthésique local lidocaïne 2 % à des doses allant de 40 à 60 mg IV sur 30 secondes
En cas d'allergie à la lidocaïne, le sulfate de magnésium 1000 mg IV sur 5 minutes est utilisé dans certains protocoles
- Propofol 1000 mg IV sur 2 à 5 minutes ou en injection IV directe OU phénobarbital 3000 mg IV sur 5 minutes pour induire le coma
- L'agent de blocage neuromusculaire cisatracurium 30-40 mg IV sur 10 à 30 secondes
OU rocuronium 200 mg

En plus des médicaments standards, des opioïdes sont inclus dans plusieurs protocoles.

Certains des opioïdes suggérés ou recommandés et leurs dosages comprennent :

- Morphine 5-10 mg IV toutes les 10 minutes au besoin pour l'analgésie ou la détresse respiratoire
- Fentanyl 100 mcg IV sur 5-10 secondes
- Fentanyl 200-500 mcg IV
- Hydromorphone 4-10 mg IV en injection directe ou toutes les 10 minutes au besoin

Un autre aspect d'un des protocoles en Ontario est l'utilisation optionnelle de bupivacaïne 400 mg IV sur 1 minute pour induire l'asystolie.

Manitoba

Le Manitoba applique une prescription standardisée pour l'AMM par administration intraveineuse :

- L'anxiolytique midazolam à une dose de 10 mg en injection IV directe
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- 100 mg de lidocaïne 2 % en injection IV directe (En cas d'allergie à la lidocaïne : sulfate de magnésium 1000 mg dilué à 10 mL avec solution saline normale, injection IV lente sur 5 minutes)
- Propofol 500 mg administré en injection IV directe pour induire le coma (En cas d'allergie au propofol : phénobarbital 300 mg dilué à 50 mL avec solution saline, injection IV lente sur 5 minutes)
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- 300 mg de rocuronium IV après l'induction du coma (En cas d'allergie au rocuronium : pancuronium 16 mg en injection IV rapide)
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Une deuxième dose de propofol 500 mg IV sur 10 minutes peut être administrée (sauf en cas d'allergie, voir ci-dessus)
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Une troisième dose de propofol 500 mg IV peut être utilisée si jugée nécessaire par le professionnel de la santé (sauf en cas d'allergie, voir ci-dessus)

Saskatchewan

Le protocole d'administration IV de l'AMM en Saskatchewan est le suivant (Saskatchewan Health Authority, 2019) :

- Midazolam 10 mg IV sur 30 secondes
- Lidocaïne 2 % 40 mg sur 30 secondes
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Propofol 1000 mg lentement administré
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Rocuronium 200 mg en administration rapide
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Bupivacaïne 400 mg IV peut être administrée au besoin en cas de risque d'arrêt cardiaque retardé

Alberta

Un protocole médicamenteux pour l'AMM est en place en Alberta (Alberta College of Pharmacy, 2017) :

- Midazolam 2,5-10 mg sur 2 minutes
- Lidocaïne 1 % ou 2 % 40 mg IV sur 30 secondes
- En cas d'allergie à la lidocaïne, sulfate de magnésium 1000 mg administré sur 5 minutes Propofol sur 2,5 minutes à une dose de 1000 mg, deux minutes après l'administration de la lidocaïne ou du magnésium
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Une deuxième dose de propofol 500 mg IV peut être administrée si nécessaire. En cas d'allergie au propofol, injection de phénobarbital 3000 mg IV sur 5 minutes. Une dose additionnelle de 3000 mg de phénobarbital peut être administrée si nécessaire
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Rocuronium 200 mg IV en injection rapide
- Si indisponible, cisatracurium 30 mg IV en injection rapide

Les opioïdes sont optionnels dans le protocole. Les options de prémédication comprennent : fentanyl 25-500 mcg IV sur 1-2 minutes, sufentanil 10-50 mcg IV sur 1-2 minutes ou rémifentanyl 10-1000 mcg IV sur 1-2 minutes.

Colombie-Britannique

En Colombie-Britannique, un protocole provincial standardisé est utilisé. L'administration intraveineuse de l'AMM utilise un anxiolytique, un anesthésique local, un agent inducteur du coma et un agent de blocage neuromusculaire en séquence sous forme d'injections IV directes (Daws & Reggler, 2016) :

- Midazolam 2,5-10 mg sur 2 minutes
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Lidocaïne 40 mg sur 30 secondes

- Pas d'alternative à la lidocaïne. Une deuxième dose de midazolam 2,5-10 mg peut être administrée avant la lidocaïne si nécessaire
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Propofol 1000 mg
- Une deuxième dose de 1000 mg de propofol peut être administrée si la première dose ne suffit pas pour induire un coma médical. Alternative : phénobarbital 3000 mg dans 30 mL de solution saline sur 5 minutes
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- Rocuronium 200 mg
- 10 mL de solution saline 0,9 % en rinçage
- En 2019, la bupivacaïne a été ajoutée comme option dans les protocoles de la Colombie-Britannique à une dose de 400 mg sur 30-60 secondes (College of Physicians and Surgeons of British Columbia, 2019).

Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut

Au Yukon, le protocole consiste est le suivant :

- Midazolam IV 2,5-10 mg sur 2 minutes
- Lidocaïne 40 mg IV sur 30 secondes
- En cas d'allergie à la lidocaïne, 1000 mg de sulfate de magnésium est administré sur 5 minutes
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %
- Propofol à une dose de 1000 mg IV par injection lente sur 5 minutes
- Si le coma ne peut être confirmé, une dose additionnelle de 500 mg peut être administrée par injection lente sur 5 minutes. En cas d'allergie au propofol, le phénobarbital est injecté à une dose de 3000 mg IV sur 5 minutes. Une dose additionnelle de 3000 mg de phénobarbital peut être administrée si nécessaire.
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %
- Rocuronium 200 mg par injection rapide
- Si le rocuronium n'est pas disponible, 30 mg de cisatracurium peuvent être injectés rapidement
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %

Les Territoires du Nord-Ouest reconnaissent les Protocoles intérimaires d'aide médicale à mourir pour les Territoires du Nord-Ouest comme norme pour tous les médicaments utilisés dans l'AMM (Gouvernement des Territoires du Nord-Ouest, 2018). Ce protocole est actuellement disponible pour les praticiens impliqués dans l'administration de l'AMM ainsi que pour les pharmacies agréées :

- L'anxiolytique midazolam à une dose de 2,5-10 mg en injection IV directe sur 2 minutes, avec possibilité de dose répétée

- Lidocaïne 40 mg IV sur 30 secondes, avec possibilité de dose répétée OU en cas d'allergie, sulfate de magnésium 1000 mg (dilué avec une solution saline) IV sur 5 minutes
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %
- Propofol 1000 mg IV sur 5 minutes, avec une dose additionnelle de 500 mg IV sur 2,5 minutes OU en cas d'allergie, phénobarbital 3000 mg (dilué avec une solution saline) IV sur 5 minutes, avec possibilité de dose répétée
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %
- Rocuronium 200 mg par injection IV rapide, avec possibilité de dose répétée OU en cas d'allergie, cisatracurium 30 mg par injection IV rapide, avec possibilité de dose répétée
- Rinçage avec 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %

Pour le Nunavut, plusieurs protocoles ont été examinés puis adaptés aux besoins du territoire, selon Donna Mulvey, directrice territoriale de la pharmacie au ministère de la Santé (communication personnelle, 2 octobre 2019) :

- L'anxiolytique midazolam à une dose de 10 mg en injection IV directe sur 5-10 secondes
- Après un délai de 3 à 5 minutes, lidocaïne 60 mg en injection IV directe sur 5-10 secondes
- Après un délai de 10 à 15 secondes, propofol 1000 mg en injection IV directe sur 2-3 minutes
- Rocuronium 200 mg en injection IV directe sur 30 secondes
- Bupivacaïne 0,5 % 400 mg peut également être administrée en injection IV directe sur 30-60 secondes, mais cela reste optionnel.

Pharmacologie et physiologie

Les médicaments courants comprennent un anxiolytique (midazolam), un anesthésique local (lidocaïne), un agent inducteur de coma (propofol ou barbiturique) et un agent de blocage neuromusculaire (rocuronium, cisatracurium, atracurium, vécuronium). Les adjuvants utilisés comprennent des opioïdes (morphine, fentanyl, hydromorphone) pour la sédation et la dépression respiratoire. D'autres médicaments utilisés incluent la bupivacaïne pour l'induction de l'asystolie et le métoclopramide pour les nausées.

Pour ces agents pharmacologiques, les mécanismes d'action, les effets physiologiques, les doses thérapeutiques et la vitesse d'injection, les doses utilisées pour l'AMM, et les effets secondaires seront discutés.

Médicaments courants

1. Agents inducteurs de coma

Propofol

Le propofol est un anesthésique général intraveineux à courte durée d'action. Son mécanisme d'action proposé est une dépression généralisée du SNC résultant de l'agonisme des récepteurs GABAA et possiblement de l'inhibition des récepteurs NDMA (Kotani, Shimazawa, Yoshimura, Iwama, & Hara, 2008).

Ses effets peuvent être résumés comme suit (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017) :

a. Système nerveux central

Comme mentionné ci-dessus, le propofol entraîne une dépression généralisée du SNC. Il possède des propriétés neuroprotectrices et anticonvulsivantes. Il réduit le flux sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le taux de consommation d'oxygène par le cerveau. Le propofol entraîne également une suppression des ondes de l'EEG.

b. Système cardiovasculaire

Le propofol diminue significativement la résistance vasculaire systémique, le débit cardiaque ainsi que le volume systolique.

c. Système respiratoire

Le propofol entraîne une dépression respiratoire dose-dépendante (allant d'une diminution du volume courant et d'une augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à l'apnée) et est un puissant bronchodilatateur. Il atténue également la réponse de l'organisme à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

Le propofol est un médicament très polyvalent qui peut être utilisé comme sédatif pour l'induction de l'anesthésie ainsi que pour l'induction du coma chez les patients en soins

intensifs. La posologie dépend du contexte. Pour l'induction de l'anesthésie générale, la dose thérapeutique suggérée en milieu clinique habituel est de 2-2,5 mg/kg pour les adultes en bonne santé avec un score ASA de 1-2 et les patients de moins de 55 ans (Pharmascience, 2017). La vitesse d'injection recommandée est de 40 mg de propofol toutes les 10 secondes, avec un délai d'action correspondant au temps de circulation entre le bras et le cerveau, soit environ 40 secondes en moyenne (Pharmascience, 2017; Liew, Joffe, & Coursin, 2012). Le profil pharmacocinétique du propofol est caractérisé par une apparition rapide de l'effet et une demi-vie contextuelle prévisible (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017). L'ED95 (dose nécessaire pour obtenir l'effet désiré chez 95 % de la population) du propofol est d'environ 2,56 mg/kg, calculée sur la base de la masse tissulaire maigre (Leslie & Crankshaw, 1990). La dose pour l'AMM est 5 à 10 fois la dose normale pour l'induction de l'anesthésie générale.

Les effets indésirables courants comprennent une douleur à l'injection chez environ 60-70 % des patients (si le propofol est le seul médicament administré par voie périphérique), une hypotension dose-dépendante, une apnée et des mouvements involontaires du corps (Jalota et al., 2011; Marik, 2004; Pharmascience, 2017). Un autre effet indésirable est le développement de phénomènes pseudo-convulsifs induits par le propofol, estimés à une incidence de 1 sur 47 000 (Hickey, Martin, & Chuidian, 2005).

Un effet indésirable rare du propofol est l'anaphylaxie, observée surtout avec les formulations contenant du métabisulfite (Marik, 2004). Un effet associé à l'allergie au métabisulfite ou à l'administration de fortes doses de propofol est un ensemble de signes cliniques appelé « syndrome de respiration haletante ». Ce syndrome inclut une dépression du SNC, une acidose métabolique, des respirations haletantes, et des niveaux élevés d'alcool benzylique et de ses métabolites dans l'urine et le sang (Liew, Joffe, & Coursin, 2012). Les respirations haletantes peuvent inquiéter la famille du patient et constituent donc un effet indésirable que les cliniciens doivent connaître.

Un autre effet indésirable rare de l'administration du propofol est le syndrome d'infusion au propofol (PRIS), qui n'est pas pertinent dans le contexte de l'AMM (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017).

Barbituriques (Phénobarbital, Thiopental)

Les effets des barbituriques incluent la sédation, l'hypnose et la prévention des convulsions (Sandoz Canada, 2015). Les barbituriques agissent sur le récepteur GABAA, entraînant une dépression généralisée du système nerveux central (SNC) (Lewis & Adams, 2019).

Leurs effets peuvent être résumés comme suit (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017) :

a. Système nerveux central

Comme mentionné ci-dessus, les barbituriques entraînent une dépression généralisée du SNC. Ils possèdent également des propriétés anticonvulsivantes et neuroprotectrices. Ils réduisent le flux sanguin cérébral, la pression intracrânienne et le taux de consommation d'oxygène du cerveau. Le thiopental est aussi connu pour induire une suppression en salves de l'EEG.

d. Système cardiovasculaire

Les barbituriques diminuent la pression artérielle moyenne, le tonus vasculaire veineux et le débit cardiaque.

b. Système respiratoire

Les barbituriques entraînent une dépression respiratoire dose-dépendante.

La dose thérapeutique pour la sédation avec le barbiturique à action prolongée phénobarbital est de 30 à 120 mg/jour en 2 à 3 prises divisées, avec un maximum de 400 mg/jour (Gennaro, 1995, cité dans l'Organisation mondiale de la santé, 2001). L'effet débute 5 minutes après l'administration intraveineuse (IV) et atteint son pic après 15 minutes (West-Ward Pharmaceuticals Corp., 2018). La posologie pour l'AMM au Canada pour le phénobarbital varie entre 1000 et 3000 mg IV, administrés sur une période de 5 minutes.

Le thiopental n'est actuellement pas disponible en Amérique du Nord. Le thiopental est un analogue du thiobarbital. La dose thérapeutique pour l'induction de l'anesthésie générale avec le thiopental est de 3 à 6 mg/kg (Yoo et al., 2015). La variabilité interindividuelle influence la dose nécessaire à l'induction. La posologie pour l'AMM aux Pays-Bas est de 2000 mg IV administrés sur 5 minutes, tandis qu'en Colombie, elle est de 30 mg/kg sur 30 à 45 secondes (Ministro de Salud y Protección Social, 2015). Le thiobarbital est actuellement utilisé uniquement en Belgique pour l'AMM à une dose de 2000 mg de thiobarbital dilués dans 20 mL de solution saline normale (De Laat, De Coninck, Derycke, Huysmans et Coupeze, 2018).

Les effets indésirables des barbituriques utilisés dans le cadre de l'AMM incluent l'hypotension, la somnolence, la dépression respiratoire et le coma (Lewis et Adams, 2019). Une administration accidentelle de thiopental dans une artère peut entraîner la formation de cristaux, provoquant un vasospasme, la formation de thrombus, de la douleur et une nécrose tissulaire (Abola, Geralemou, Szafran et Gan, 2017). Bien que le thiopental ne soit plus disponible en Amérique du Nord, il est important de noter que tous les barbituriques peuvent précipiter en présence d'un agent de blocage neuromusculaire si le rinçage adéquat de la ligne intraveineuse avec une solution saline n'a pas été effectué (KNMP et KNMG, 2012). Les directives néerlandaises pour l'AMM mentionnent également la douleur à l'injection comme un effet indésirable des barbituriques. Selon Abola, Geralemou, Szafran et Gan (2017), le méthohexital provoque souvent une douleur, tandis que le thiopental est surtout douloureux lorsqu'il est injecté hors de la veine, dans les tissus sous-cutanés.

2. Anesthésiques directs – lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local de type amide qui inhibe l'initiation et la conduction des influx nerveux en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants sur les membranes neuronales (Lin & Liu, 2017).

Ses effets peuvent être résumés comme suit (Lin & Liu, 2017) :

a. *Système nerveux central*

Les anesthésiques locaux traversent facilement la barrière hémato-encéphalique. Leurs effets sur le SNC sont déterminés par leur concentration plasmatique. De légers troubles sensoriels peuvent survenir à de faibles concentrations plasmatiques.

b. *Système cardiovasculaire*

Les effets cardiovasculaires peuvent inclure une hypotension, des dysrythmies et une dépression myocardique. Tous les anesthésiques locaux affectent le système de conduction cardiaque par une inhibition dose-dépendante des canaux sodiques.

c. *Système respiratoire*

Une augmentation de la concentration d'anesthésique local peut entraîner une hypertension de l'artère pulmonaire. Cela ne survient qu'à des doses toxiques et n'est pas pertinent aux doses cliniques usuelles ou dans le cadre de l'AMM.

Aux faibles doses utilisées, les effets indésirables des anesthésiques locaux sont extrêmement rares. La toxicité des anesthésiques locaux est dose-dépendante et se manifeste par des étourdissements, des acouphènes, un engourdissement périoral, pouvant aller jusqu'à des crises convulsives, une sédation excessive, un coma, ainsi qu'un arrêt respiratoire et cardiaque (Yin & Liu, 2017).

La lidocaïne est souvent utilisée pour réduire la douleur associée à l'injection d'agents comme le propofol ou le phénobarbital. Cependant, une revue systématique en 2011 par Joleta et al. a indiqué que l'une des méthodes les plus efficaces pour réduire la douleur à l'injection était d'utiliser une veine plus grande ou de prétraiter avec de la lidocaïne uniquement en combinaison avec un bloc modifié de Bier pour les petites veines de la main. Une méta-analyse Cochrane ultérieure par Euasobhon et al. en 2016, incluant plus de 10 000 patients, a confirmé que l'administration de lidocaïne sous quelque forme que ce soit pour réduire ou prévenir la douleur induite par le propofol est plus efficace que l'absence de lidocaïne. Dans le cadre de l'AMM au Canada, 20-100 mg de lidocaïne sont administrés soit en injection IV rapide, soit sur 30 secondes.

3. Agents de blocage neuromusculaire

Les agents de blocage neuromusculaire de choix sont des myorelaxants non dépolarisants, inhibant efficacement les récepteurs de l'acétylcholine sur la membrane post-synaptique afin de paralyser les muscles squelettiques (Naguib, Lien & Meistelman, 2014).

Leurs effets peuvent être résumés comme suit (Brull, 2017; Cheong & Wong, 2000) :

a. *Système nerveux central*

Aucun effet sur le SNC n'est rapporté.

b. *Système cardiovasculaire*

Le rocuronium et le cisatracurium, tous deux utilisés en AMM, ont un effet cardiovasculaire minimal. Des effets vagolytiques et sympathomimétiques directs ne sont observés qu'avec le pancuronium.

c. *Système respiratoire*

Tous les agents de blocage neuromusculaire paralysent les muscles squelettiques, entraînant une apnée.

d. *Autre*

Le rocuronium est associé à une douleur à l'injection.

Tous les agents de blocage neuromusculaire utilisés dans le cadre de l'AMM sont considérés comme intermédiaires en termes de durée d'action (20-50 minutes) (Naguib & Lien, 2004). Les doses thérapeutiques en mg/kg sont de 0,6-1 pour le rocuronium et de 0,15-0,2 pour le cisatracurium. En Amérique du Nord, le rocuronium ou le cisatracurium sont les plus couramment utilisés en AMM. L'ED95 du rocuronium est de 0,305 mg/kg et celui du cisatracurium est de 0,04 mg/kg (Naguib, Lien & Meistelman, 2014).

Les doses suggérées pour l'AMM sont environ 10 fois l'ED95 pour une personne de 70 kg, soit 200 mg de rocuronium, 30 mg de cisatracurium et 100 mg d'atracurium. La Colombie utilise le vécuronium à raison de 1 mg/kg en 90 secondes pour l'AMM (Naguib, Lien & Meistelman, 2014; Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, 2015). La Belgique utilise également le mivacurium à courte durée d'action comme alternative, avec une dose thérapeutique de 0,2-0,25 mg/kg, et une dose de 20 mg pour l'AMM (Naguib, Lien & Meistelman, 2014; De Laat et al., 2018).

Effets indésirables des agents de blocage neuromusculaire selon l'agent choisi (Naguib, Lien & Meistelman, 2014) :

- a. Hypotension avec l'administration d'atracurium et de mivacurium due à une libération d'histamine
- b. Bradycardie ou, rarement, asystolie après administration de vécuronium ou d'atracurium
- c. Risque rare d'anaphylaxie avec le rocuronium et l'atracurium

Adjuvants

1. Anxiolytiques

Bien que les lignes directrices néerlandaises ne recommandent pas l'utilisation des benzodiazépines pour induire l'inconscience dans l'AMM, elles discutent de leur utilisation comme anxiolytiques et comme prémédication dans l'AMM intraveineuse (KNMP & KNMG, 2012). Le médicament le plus couramment utilisé à cette fin est le midazolam, une benzodiazépine à courte durée d'action. Les benzodiazépines se lient à des récepteurs stéréospécifiques sur les neurones GABA post-synaptiques du SNC et entraînent une augmentation de l'effet inhibiteur du GABA (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017).

Les effets peuvent être résumés comme suit (Abola, Geralemou, Szafran et Gan, 2017) :

a. *Système nerveux central*

Les benzodiazépines produisent plusieurs effets cliniquement souhaitables dans le contexte de l'AMM, y compris la sédation et l'anxiolyse. L'effet dépressur du SNC des benzodiazépines est dose-dépendant, avec une occupation des récepteurs de 30 à 50 % nécessaire pour induire la sédation, tandis qu'une occupation de 20 % suffit pour l'anxiolyse. En raison de l'effet plafond des benzodiazépines, la suppression des décharges neuronales ou un EEG isoélectrique ne peuvent pas être obtenus. Les benzodiazépines possèdent également des propriétés anti-convulsivantes.

b. *Système cardiovasculaire*

Les benzodiazépines entraînent une diminution minime de la résistance vasculaire systémique. Cet effet est mineur, car les réflexes homéostatiques sont préservés avec l'administration de benzodiazépines.

c. *Système respiratoire*

Les benzodiazépines dépriment le centre respiratoire et réduisent les réflexes des voies aériennes supérieures.

La dose habituelle de midazolam pour l'anxiolyse est de 0,5 à 2 mg IV sur 2 minutes avec une titration lente selon l'effet recherché (Waring et al., 2003). À cette dose, le midazolam entraîne rarement une dépression respiratoire. Dans l'AMM, les doses varient de 2,5 à 20 mg IV. Dans ces cas, le midazolam IV est administré soit en bolus IV, soit sur une durée de 2 minutes. Son début d'action, lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, est rapide, avec un effet maximal en 2 à 3 minutes (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017).

Les effets indésirables incluent la bradypnée due à la dépression du centre respiratoire, la somnolence et la diminution du volume courant. Cet effet peut être complémentaire au propofol dans le cadre de l'AMM et ne devrait pas affecter négativement le patient

lorsque les médicaments sont administrés en succession rapide. Malgré sa solubilité dans l'eau, le midazolam peut également provoquer une douleur à l'injection en raison de sa formulation acide (Abola, Geralemou, Szafran, & Gan, 2017). Des effets indésirables rares incluent l'anaphylaxie.

2. Opioïdes

Les opioïdes comprennent la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, le sufentanil et le rémifentanyl.

Les opioïdes agissent sur les récepteurs spécifiques aux opioïdes dans le SNC et les tissus périphériques pour produire des effets analgésiques. Les agonistes purs des opioïdes, tels que la morphine, le fentanyl et l'hydromorphone, stimulent les récepteurs mu et ont les effets analgésiques les plus puissants (Trescot, Datta, Lee, & Hansen, 2008).

Les effets des opioïdes peuvent être résumés comme suit (Dahan, Niesters, Smith, & Overdyk, 2017) :

a. *Système nerveux central*

Les opioïdes peuvent entraîner divers effets sur le SNC, notamment des étourdissements, de l'euphorie ou de la dysphorie, de la sédation, de la somnolence, des hallucinations et une altération des fonctions cognitives (perte de mémoire, incapacité à se concentrer).

b. *Système cardiovasculaire*

Les opioïdes affectent le système cardiovasculaire à la fois de manière centrale et périphérique. Centralement, cet effet est lié à l'activation des noyaux vagues et à la dépression des zones vasomotrices du tronc cérébral. Périphériquement, les opioïdes peuvent entraîner une hypotension orthostatique, une bradycardie légère et une diminution de la résistance systémique et pulmonaire lorsqu'ils sont administrés à des doses cliniques usuelles. À des doses supra-cliniques, les opioïdes peuvent entraîner une dépression myocardique directe et une vasodilatation artérielle et veineuse.

c. *Système respiratoire*

Les opioïdes entraînent une dépression respiratoire centrale et une diminution du tonus musculaire des voies aériennes supérieures en raison de la suppression des neurones impliqués dans le tronc cérébral (Dahan, Niesters, Smith, & Overdyk, 2017). De plus, les opioïdes dépriment les réflexes chimio-sensibles et d'éveil, entraînant une réponse retardée et affaiblie à une obstruction des voies respiratoires supérieures. L'administration rapide de doses élevées d'opioïdes puissants dans un contexte anesthésique peut également provoquer une rigidité musculaire squelettique, contribuant ainsi à une insuffisance respiratoire.

Pour les opioïdes IV, le dosage thérapeutique dépend de l'indication. Le début d'action de la morphine IV survient en 5 minutes, avec un pic d'effet en 20 minutes (Aubrun, Mazoit, & Riou, 2012). Pour le fentanyl IV, l'effet est immédiat et dure entre 0,5 et 1 heure (Sandoz Canada Inc., 2018). L'hydromorphone IV a un début d'action en 5 minutes avec un pic en 10 à 15 minutes (Ganzberg & Haas, 2017). Le rémifentanyl IV a un début d'action de 1 à 2 minutes, avec une concentration sanguine réduite de 50 % en 3 à 6 minutes (Abbott, 2001). Le sufentanyl a un début d'action rapide avec une récupération plus rapide par rapport au fentanyl (Akorn Inc., 1995).

Les doses utilisées dans l'AMM varient :

- Morphine : 5-10 mg IV en bolus ou 5-10 mg IV toutes les 10 minutes au besoin.
- Fentanyl : 25-500 mcg IV sur quelques secondes ou minutes.
- Sufentanyl : 10-50 mcg IV sur 1-2 minutes.
- Rémifentanyl : 10-1000 mcg IV sur 1-2 minutes (au Canada) ou 25 mcg/kg de fentanyl sur 30-45 secondes (en Colombie, selon la publication du Ministro de Salud y Protección Social, 2015).
- Hydromorphone : 4-10 mg IV en bolus ou 4-10 mg IV toutes les 10 minutes au besoin.

Les effets indésirables incluent la dépression respiratoire, la sédation et les nausées/vomissements. Dans le cadre de l'AMM, ces médicaments sont utilisés pour leurs effets sédatifs et dépresseurs respiratoires. L'administration d'opioïdes affecte également la musculature lisse du tractus gastro-intestinal, retardant la vidange gastrique et pouvant provoquer constipation, distension intestinale et iléus paralytique. De plus, ils peuvent causer une rétention urinaire aiguë (Dahan, Niesters, Smith, & Overdyk, 2017). Toutefois, ces effets indésirables gastro-intestinaux et urinaires ne sont pas préoccupants dans le cadre de l'AMM.

Autres médicaments

1. Agents antiémétiques

Le métoclopramide inhibe les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine dans la zone de déclenchement des chimiorécepteurs du SNC et renforce la réponse à l'acétylcholine dans les tissus du tractus gastro-intestinal supérieur (Zabirowicz & Gan, 2019).

Les effets du métoclopramide peuvent être résumés comme suit (Zabirowicz & Gan, 2019) :

a. Système nerveux central

Le métoclopramide peut entraîner de la somnolence et de l'agitation.

b. Système gastro-intestinal

Le métoclopramide prévient et traite les nausées et les vomissements. Il améliore également la motilité gastro-intestinale et accélère la vidange gastrique.

Dans le protocole néerlandais, il est inclus comme l'antiémétique de choix (KNMP & KNMG, 2012). En Ontario, le métoclopramide n'a été mentionné que dans un seul protocole, où il est administré avant les opioïdes, probablement pour en réduire les effets secondaires. La posologie thérapeutique est de 10 à 20 mg IV en une seule dose, avec un début d'action en 1 à 3 minutes, un pic d'effet en 1 à 2 heures chez l'adulte et une durée d'action de 1 à 2 heures (Baxter Healthcare Corporation, 2009). Cependant, plusieurs études n'ont montré aucun effet antiémétique cliniquement significatif à une dose de 10 mg. Une étude publiée dans le *BMJ* en 2003 a soutenu l'utilisation efficace du métoclopramide à une dose de 25 à 50 mg avec des effets secondaires minimes, dont des effets extrapyramidaux comme la dystonie (Wallenborn et al., 2006; Zabirowicz & Gan, 2019).

2. Agents inducteurs d'arrêt cardiaque – bupivacaïne

Dans certains protocoles en Ontario, l'anesthésique local bupivacaïne est utilisé en option pour induire une asystolie. En 2019, il a été ajouté comme option facultative dans le protocole de la Colombie-Britannique, à la discrétion du prescripteur, en tant qu'agent inducteur d'arrêt cardiaque à une dose de 400 mg. La bupivacaïne est un anesthésique local de type amide qui inhibe l'initiation et la conduction des influx nerveux en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants des membranes neuronales (Lin & Liu, 2017). La bupivacaïne est largement utilisée en pratique courante pour l'anesthésie locale et régionale.

Les effets des anesthésiques locaux ont déjà été résumés dans la section sur la lidocaïne et ne seront pas repris ici. Toutefois, il est important de noter que la bupivacaïne possède plusieurs caractéristiques pouvant potentialiser sa cardiotoxicité et prédisposer à des arythmies et à un collapsus cardiovasculaire. La cardiotoxicité de la bupivacaïne est accrue en raison de sa plus grande affinité pour les canaux sodiques par rapport à la lidocaïne et de sa dissociation lente des canaux sodiques pendant la diastole. Elle a également un effet dépresseur myocardique direct plus marqué (Lin & Liu, 2017).

La bupivacaïne a également été associée à des complications du SNC (p. ex. anxiété, étourdissements, convulsions). En pratique clinique courante, son utilisation

intraveineuse est contre-indiquée en raison de rapports faisant état d'arrêts cardiaques et/ou de décès (Pfizer Canada, 2019). Toutefois, c'est précisément cet effet qui justifie son utilisation dans certains protocoles d'AMM à une dose de 400 mg IV, administrée sur 30 à 60 secondes.

Recommandations

Comme l'AMM au Canada est et continuera d'être fournie par une variété de cliniciens, il est d'une importance primordiale d'avoir une ligne directrice nationale fondée sur des données probantes, facile à utiliser et garantissant de manière fiable une mort rapide du patient. Avant d'aborder nos recommandations en matière de protocoles médicamenteux, une discussion sur la sécurité des médicaments et l'administration des médicaments suit.

Sécurité des médicaments

Wahr et coll. (2017), dans un article du *British Journal of Anesthesia*, ont indiqué que dans 5,3 % des administrations de médicaments en chirurgie, des erreurs médicamenteuses se produisent, dont plus de 70 % sont jugées évitables. Les erreurs courantes incluent un mauvais dosage dû à une erreur de calcul ou à une mauvaise concentration, ainsi que la substitution de médicaments en raison d'un échange de seringues ou de fioles. Peu d'essais cliniques randomisés démontrent qu'une technique spécifique est plus efficace qu'une autre pour réduire les erreurs médicamenteuses. Cet article de 2017 a formulé 35 recommandations basées sur leur revue systématique, qui a également pris en compte une ligne directrice canadienne de l'Institut pour des pratiques sécuritaires des médicaments (Institute for Safe Medication Practices, 2015). Ces recommandations comprenaient, sans s'y limiter :

1. Étiqueter chaque médicament avec le nom, la date et la concentration.
2. Jeter immédiatement les seringues non étiquetées.
3. Privilégier l'utilisation de fioles à usage unique.
4. Utiliser des étiquettes d'alerte élevée pour les médicaments concentrés ou à haut risque.
5. Les seringues préparées par le prestataire à partir de fioles du fabricant, avec les meilleures pratiques susmentionnées, constituent le moyen le plus sûr d'atténuer les erreurs médicamenteuses, mais cette approche ne devrait être envisagée que si elle est pratiquée régulièrement. Les seringues préparées par le fabricant ou la pharmacie sont une alternative appropriée pour les prestataires non habitués à cette pratique.
6. Avoir une politique de gestion des médicaments inutilisés.

Bien que ces recommandations aient été formulées pour le milieu opératoire, les meilleures pratiques dicteraient d'incorporer certaines de ces recommandations aux environnements hors salle d'opération. Nous recommandons un étiquetage clair des seringues afin d'éviter des scénarios tels que l'administration d'un agent de blocage neuromusculaire avant la sédation dans le contexte de l'AMM. De plus, une étiquette d'alerte élevée pour l'agent de blocage neuromusculaire facilitera la sécurité des médicaments. Les seringues préremplies et étiquetées par la pharmacie réduiraient les erreurs des prestataires et diminueraient le risque d'administration d'une mauvaise dose ou d'une dose inefficace. Si des seringues préremplies sont incluses dans les trousse d'AMM, nous encourageons à coller les fioles vides des médicaments clairs sur leurs seringues respectives pour une identification et une sécurité accrues. Selon l'expertise des spécialistes, nous recommandons également d'utiliser des

seringues de tailles différentes pour les divers médicaments du protocole, ce qui ajouterait un repère visuel supplémentaire en plus de l'étiquetage des médicaments.

Dans la plupart des provinces, il est recommandé qu'un approvisionnement supplémentaire de tous les médicaments IV soit disponible au moment de l'administration. Ainsi, deux trousse d'AMM sont souvent fournies au clinicien. De plus, les médicaments inutilisés doivent être retournés à une pharmacie ou éliminés et ne doivent pas être réutilisés. Nous encourageons cette pratique pour des raisons de sécurité. Lorsque c'est possible, la deuxième trousse ne devrait pas être préparée à l'avance afin d'éviter tout gaspillage si elle n'est pas requise. Ce protocole vise également à fournir des directives claires et précises sur les médicaments à utiliser et leur mode d'administration afin de faciliter l'application du protocole pour tous les prestataires d'AMM au Canada. Ainsi, nous avons éliminé les fourchettes de doses médicamenteuses et la division des médicaments en plusieurs doses.

Administration des médicaments

Un bon accès intraveineux est essentiel dans le contexte de l'AMM. À moins que le patient ne dispose d'un accès veineux central (p. ex. cathéter PICC), il est fortement recommandé d'utiliser deux cathéters IV de gros calibre (éviter les cathéters de calibre 24 et les ensembles d'aiguilles papillon). Les deux cathéters IV doivent être vérifiés pour s'assurer qu'ils sont bien positionnés dans la lumière de la veine avant de procéder à l'AMM. Cette vérification peut être effectuée à l'aide d'un rinçage unique à solution saline ou par l'utilisation d'une perfusion IV en gravité.

Dans toutes les circonstances où un médicament essentiel n'a pas l'effet thérapeutique souhaité, il est fort probable que le cathéter IV se soit déplacé dans l'espace interstitiel. Les mêmes doses recommandées de la deuxième trousse doivent alors être administrées dans le même ordre par un autre accès intraveineux. Il est inutile de modifier ou d'ajouter des médicaments essentiels, car cela introduit un risque important. Consultez les lignes directrices de l'ACEPA sur les « échecs d'AMM en communauté au Canada » pour une approche en cas de perte d'accès vasculaire.

La plupart des protocoles recommandent un rinçage des lignes IV périphériques, des tubulures d'extension ou des adaptateurs avec 10 mL de solution saline après chaque administration de médicament, en insistant particulièrement sur le rinçage entre l'agent inducteur du coma et l'agent de blocage neuromusculaire. Le but du rinçage est d'éviter le mélange de solutions incompatibles ou d'éliminer l'accumulation de sang dans la lumière du cathéter (RNAO, 2005). Toutefois, dans le contexte de l'AMM, cette dernière préoccupation n'est pas pertinente. Bien qu'il soit connu que la précipitation des barbituriques et des agents de blocage neuromusculaire se produit en raison d'interactions acido-basiques, il est important de noter que cela ne s'applique pas au propofol et aux agents de blocage neuromusculaire (Vuyk, Sitsen, & Reekers,

2014). Il en découle que le rinçage entre les différents médicaments préconisé dans ces recommandations à cette fin n'est pas nécessaire.

Il semble que le rinçage avant et après l'administration de médicaments trouve également son origine dans les lignes directrices publiées en soins infirmiers. Le rinçage avant l'administration d'un médicament permet de confirmer la perméabilité et d'assurer une surface intraluminale propre, tandis que le rinçage après l'administration d'un médicament empêche les dépôts de médicaments dans la ligne périphérique (Goossens, 2015). En anesthésie, l'administration de médicaments pour l'induction par des lignes intraveineuses périphériques nécessite une ligne ouverte, mais n'implique pas l'utilisation de solution saline entre chaque médicament. Pour une utilisation unique de tubulures/adaptateurs dans le cadre de l'AMM, le rinçage pour les raisons mentionnées dans les lignes directrices en soins infirmiers ne s'applique pas et ajoute des étapes supplémentaires inutiles. Si une ligne droite n'est pas utilisée, un rinçage avec de la solution saline peut être envisagé après l'administration de tous les médicaments lorsque des tubulures IV d'une longueur et d'un volume significatifs sont employées.

L'Institut pour des pratiques sécuritaires des médicaments, dans ses lignes directrices pour les médicaments IV en bolus (IV push medications, 2015), recommande d'administrer ces médicaments conformément aux indications du fabricant, aux données probantes publiées dans la littérature biomédicale évaluée par des pairs ou aux lignes directrices institutionnelles approuvées. Comme toutes les recommandations et lignes directrices ont été formulées pour un contexte clinique et non pour l'AMM, afin de simplifier et de faciliter l'application du protocole, nous recommandons d'administrer tous les médicaments par bolus intraveineux.

Médicaments essentiels

Les aspects essentiels de l'AMM comprennent l'induction du coma, suivie d'un arrêt respiratoire, puis d'un arrêt cardiaque. Selon le KNMP et le KNMG (2012), le délai entre l'arrêt respiratoire et l'arrêt cardiaque peut s'étendre jusqu'à 20 minutes. Afin d'éviter ce délai, les médicaments administrés par voie intraveineuse pour l'AMM devraient agir à la fois sur les systèmes respiratoire et cardiaque, et inclure ainsi un agent inducteur de coma ainsi qu'un agent pouvant provoquer un arrêt cardiaque.

1. Induction du coma

Pour induire un coma médicalement provoqué, il est essentiel de sélectionner un agent (et une posologie) qui réduira significativement la conscience. Les caractéristiques d'un coma médicalement provoqué, telles que décrites par le KNMP et le KNMG (2012), sont les suivantes :

- Aucune réponse aux stimuli verbaux
- Dépression circulatoire (pouls lent et faible)
- Dépression ventilatoire (respiration lente et superficielle)
- Absence de réflexes protecteurs (ex. : réflexe palpébral)

Les agents les plus courants pour l'induction du coma sont le propofol et les barbituriques. Ces deux agents peuvent causer de la douleur lors de l'injection (KNMP & KNMG, 2012). De plus, les barbituriques peuvent former un précipité avec un agent de blocage neuromusculaire si la ligne intraveineuse n'est pas adéquatement rincée avec une solution saline (KNMP & KNMG, 2012). Par ailleurs, selon le KNMP et le KNMG (2012), un effet léthal ne peut être garanti avec le thiopental, contrairement à la fiabilité du propofol pour induire un coma. Le temps de récupération après une dépression respiratoire était aussi beaucoup plus court avec le thiopental qu'avec le propofol (Abola, Geralemou, Szafran, Gan, 2017). Les effets du propofol sur l'induction du coma sont dose-dépendants et, aux doses recommandées pour l'AMM, le coma devrait persister jusqu'à l'arrêt respiratoire et circulatoire.

Selon Graham, Myles, Leslie, Chan, Paech, Peyton et Dawlatly (2011), le propofol était également beaucoup plus économique que le thiopental, bien qu'aucune comparaison n'ait été faite avec d'autres barbituriques. Le propofol semble être le médicament le plus familier de la plupart des anesthésistes, des urgentologues et des cliniciens en soins intensifs, par rapport aux barbituriques, tandis que l'inverse est vrai pour les médecins généralistes.

Néanmoins, les barbituriques sont des substances contrôlées, nécessitant une documentation supplémentaire, des démarches administratives et un stockage sécurisé.

Ainsi, nous recommandons que le propofol soit le médicament de premier choix et l'unique option pour induire le coma dans un protocole intraveineux d'administration de l'AMM. Le débat sur une véritable allergie au propofol comme contraindication et raison de se tourner vers un barbiturique peut être remis en question pour deux raisons : 1) Une véritable allergie au propofol est extrêmement rare, avec une incidence de 1:60 000 cas (Asserhøj, Mosbech, Krøigaard, & Garvey, 2016), et 2) Dans les rares cas où une allergie surviendrait, le patient serait vraisemblablement déjà fortement sédaté et/ou amnésique après l'administration de midazolam.

Adjuvants avec bénéfice potentiel

1. Agent de blocage neuromusculaire

L'ajout d'un agent de blocage neuromusculaire peut être sujet à débat. Un agent de blocage neuromusculaire ne peut être administré qu'une fois le patient déjà plongé dans un coma médicalement induit. Une variété d'agents non dépolarisants sont utilisés dans l'AMM, y compris le rocuronium et le cisatracurium. Si l'AMM est administrée par un anesthésiologiste ou un clinicien en soins intensifs, la préférence pour l'un ou l'autre semble être liée à l'agent de blocage neuromusculaire le plus couramment utilisé et donc à celui avec lequel les professionnels médicaux sont le plus à l'aise (KNMP & KNMG, 2012).

L'administration de vécuronium dans le protocole colombien repose sur l'opinion d'experts citée dans un article de Lossignol (2008). Le texte intégral de cet article n'est pas disponible et ne peut donc pas être discuté davantage. Cependant, le choix du rocuronium ou du cisatracurium plutôt que du vécuronium au Canada est certainement influencé par la disponibilité de ces médicaments.

Aux doses de propofol et de barbituriques utilisées dans l'AMM, un arrêt respiratoire surviendra probablement même sans administration d'un agent de blocage neuromusculaire. Certains patients n'auront plus de circulation efficace avant l'administration d'un agent de blocage neuromusculaire. On peut également soutenir que le délai entre l'arrêt respiratoire et l'arrêt cardiaque (même avec des agents de blocage neuromusculaires) est d'environ 20 minutes, rendant ainsi un agent induisant un arrêt cardiaque plus important qu'un agent de blocage neuromusculaire. Cela dit, inclure un agent de blocage neuromusculaire pourrait offrir un bénéfice et une sécurité supplémentaires en confirmant et maintenant l'arrêt respiratoire au-delà de 20 minutes. Bien que le retour de la respiration avant l'arrêt cardiaque soit quasi inexistant, il ne peut pas être étudié éthiquement pour justifier la suppression de ce médicament bien établi dans la plupart des protocoles.

2. Benzodiazépines

Comme mentionné précédemment, les lignes directrices néerlandaises ne recommandent pas l'utilisation de benzodiazépines pour induire l'inconscience dans l'AMM. Cependant, les benzodiazépines peuvent être utilisées comme anxiolytiques et en prémédication dans l'AMM intraveineuse (KNMP & KNMG, 2012). Le midazolam est la benzodiazépine la plus couramment utilisée à cette fin. Nous remettons en question la notion de limiter l'utilisation du midazolam à ses propriétés anxiolytiques, notamment aux doses utilisées dans certains protocoles canadiens, qui sont beaucoup plus élevées que dans les lignes directrices néerlandaises. Néanmoins, la population de patients et l'utilisation antérieure de benzodiazépines influenceront cette décision, notamment à la lumière d'un article de Morita, Tei et Inoue (2016) discutant du développement d'une tolérance au midazolam en soins palliatifs avec une administration prolongée.

L'ED90 du midazolam à des fins de sédation est actuellement en cours d'étude, mais encore en phase de recrutement, comme l'indique un essai clinique enregistré sur ClinicalTrials.gov (2019). L'ED95 du midazolam pour l'amnésie est d'environ 0,044 mg/kg (Yan, Gao & Yue, 2016). L'ED95 du midazolam nécessaire pour effacer la mémoire de la douleur induite par le propofol à l'injection était de 0,061 mg/kg chez les patients de 30 à 40 ans, de 0,049 mg/kg chez les patients de 40 à 50 ans, de 0,033 mg/kg chez les patients de 50 à 60 ans, et de 0,033 mg/kg chez les patients de 60 à 70 ans (Boku et al., 2016). Comme l'un des principaux arguments de ce document est

d'inclure le midazolam pour ses effets sédatifs et amnésiques, et que la grande majorité des patients ont plus de 50 ans, l'ED95 retenue ici est de 0,033 mg/kg.

3. Anesthésiques locaux (agent pré-coma)

Selon KNMP & KNMG (2012), le propofol et les barbituriques peuvent provoquer de la douleur à l'injection. Le rocuronium peut également causer une douleur significative à l'injection (Zhang, Wang, Wang & Wang). L'anesthésique local le plus couramment utilisé pour atténuer la douleur à l'injection est la lidocaïne.

Comme mentionné précédemment, une revue systématique de Jalota et al. (2011) a noté que l'utilisation d'une veine de plus grand diamètre, comme la veine antécubitale, était l'une des méthodes les plus efficaces pour réduire la douleur à l'injection du propofol. Une méta-analyse Cochrane d'Euasobhon et al. (2016) a révélé qu'il n'y avait pas de différence entre une faible dose (≤ 20 mg ou $\leq 0,2$ mg/kg) et une forte dose (> 20 mg ou $> 0,2$ mg/kg) de lidocaïne utilisée en prétraitement seul, en prétraitement avec occlusion veineuse, ou en mélange avec du propofol. Cependant, en examinant leur analyse de sous-groupes, il y avait une différence statistiquement significative pour les groupes prétraités (faible/forte dose et avec/sans occlusion veineuse), avec une suggestion que le prétraitement avec une faible dose de lidocaïne (≤ 20 mg ou $\leq 0,2$ mg/kg) semblait être le moins efficace. Bien que cette différence soit statistiquement significative pour les groupes prétraités, l'hétérogénéité de ce calcul était assez élevée, ce qui empêche de tirer une conclusion définitive, soutenant ainsi les conclusions des auteurs. Aucun effet indésirable significatif n'a été observé à des doses inférieures à 1 mg/kg.

Puisque la conclusion tirée est que l'administration de lidocaïne, quelle qu'en soit la méthode, pour réduire ou prévenir la douleur induite par le propofol est préférable à l'absence de lidocaïne, celle-ci restera un élément optionnel de notre ligne directrice nationale proposée. Bien que l'occlusion veineuse ait montré un grand bénéfice, le confort des patients subissant l'AMM doit rester une priorité. L'ajout de lidocaïne au propofol peut être complexe pour les professionnels de santé en milieu communautaire. De plus, une étude *in vitro* a rapporté une coalescence des gouttelettes d'huile dépendante de la dose et du temps, 30 minutes après l'ajout de 40 mg de lidocaïne au propofol, avec un risque potentiel d'embolie pulmonaire. Par ailleurs, une diminution potentielle de la concentration de propofol après 3 heures de mélange avec 40 mg de lidocaïne a été soulevée (Masaki, Tanaka, & Nishikawa, 2003).

Compte tenu de ces inconvénients, nous recommandons l'utilisation de la lidocaïne en prétraitement plutôt qu'en mélange. Étant donné que la dose élevée semble présenter peu d'effets secondaires lorsqu'elle n'est pas utilisée avec une occlusion veineuse, nous recommandons une dose élevée de lidocaïne si elle est administrée. Le dosage suggéré dans une étude de Xing et al. (2018) est de 40 mg.

De plus, l'utilisation d'une veine de plus gros calibre contribuera également à réduire la douleur induite par le propofol.

4. Anesthésiques locaux (Arrêt cardiaque)

La bupivacaïne, bien qu'elle soit contre-indiquée en tant que médicament intraveineux dans l'usage clinique de routine, est utilisée dans l'AMM à une dose de 500 mg IV sur 1 minute afin d'induire un arrêt cardiaque. Comme mentionné précédemment, la bupivacaïne permettrait également de réduire le délai entre l'arrêt respiratoire et l'arrêt cardiaque. El-Boghdadly, Pawa et Chin (2018) indiquent que des doses aussi faibles que 1,6 mg/kg de bupivacaïne, lorsqu'elles sont utilisées pour une anesthésie régionale intraveineuse ou un bloc de Bier, entraînent un arrêt cardiaque si la bupivacaïne atteint la circulation centrale. Cela signifie qu'une dose potentiellement aussi faible que 112 mg pourrait provoquer un arrêt cardiaque chez une personne moyenne de 70 kg. Étant donné que des doses d'au moins 4 à 5 fois l'ED95 pour l'effet recherché sont généralement utilisées dans la pratique de l'AMM, cela impliquerait une dose minimale de 560 mg. Comme la concentration de bupivacaïne disponible est souvent de 5 mg/mL, cela nécessiterait un volume total de 100 mL pour une injection de 500 mg. Il est important de prendre en compte les défis liés à l'administration d'un volume aussi important.

Adjuvants sans bénéfice potentiel

1. Opioïdes

Le protocole des Pays-Bas déconseille l'utilisation des opioïdes dans les protocoles de l'AMM, qu'ils soient oraux ou intraveineux, en raison de l'incertitude quant à leur capacité à induire de manière fiable un coma. Une préoccupation majeure est que les patients en phase terminale développent souvent une tolérance aux opioïdes et à leurs effets déprimeurs respiratoires (KNMP & KNMG, 2012). De plus, les opioïdes peuvent entraîner des effets secondaires importants, notamment des nausées et des vomissements (KNMP & KNMG, 2012). Par ailleurs, ils ne sont pas nécessaires dans l'AMM pour leurs propriétés analgésiques. Les opioïdes devraient également être évités en raison du risque de détournement, du besoin de stockage sécurisé – particulièrement dans le contexte actuel de crise des opioïdes – ainsi que des défis réglementaires et administratifs associés.

2. Agents antiémétiques

Comme mentionné précédemment, la métoclopramide a principalement été incluse dans les protocoles qui intègrent également des opioïdes pour traiter les nausées ou vomissements induits par ces derniers. Dans le protocole intraveineux, étant donné que tous les médicaments sont administrés en injection IV rapide, le patient sera inconscient avant de ressentir des symptômes significatifs de nausée ou de vomissement.

Adjuvants pouvant être nocifs

1. Insuline

Des doses suffisamment élevées d'insuline peuvent entraîner la mort par induction d'un coma hypoglycémique. Toutefois, la profondeur du coma ainsi que le délai jusqu'au décès varient considérablement en fonction de l'état de santé du patient (KNMP & KNMG, 2012). Pendant les phases superficielles du coma, le patient peut devenir agité et souffrir de crampes. Nous déconseillons donc l'utilisation de l'insuline pour l'AMM.

2. Chlorure de potassium

Bien que le chlorure de potassium puisse induire un arrêt cardiaque à fortes doses, son administration par voie veineuse périphérique est très douloureuse lorsqu'il est utilisé seul. De plus, il peut provoquer des spasmes musculaires qui ne sont pas soulagés par les agents bloquants neuromusculaires (KNMP & KNMG, 2012). Le chlorure de potassium à haute dose est considéré comme un médicament à « haut risque » et n'est donc disponible que de manière restreinte.

Nous recommandons de ne pas inclure le chlorure de potassium dans notre protocole d'AMM. Cependant, bien que cela ne fasse pas partie de cet article en particulier, le don d'organes après l'AMM est devenu un sujet de discussion important au Canada ces dernières années (Downar et al., 2019). Étant donné les règles strictes encadrant le don d'organes, la viabilité des organes et la règle du donneur décédé dans le contexte de l'AMM (Downar et al., 2019), le chlorure de potassium peut être envisagé pour raccourcir le délai avant l'arrêt circulatoire. Comme mentionné précédemment, la bupivacaïne pourrait être une alternative pour induire un arrêt cardiaque, bien qu'elle présente des défis considérables en raison du volume nécessaire pour obtenir une dose adéquate.

Recommandation du protocole

Le tableau ci-dessous résume le protocole recommandé par l'ACEPA pour l'administration intraveineuse des médicaments dans le cadre de l'AMM, selon l'ordre d'administration. Les médicaments essentiels et leurs dosages pour induire le décès sont établis sur la base de 4 à 10 fois l'ED95 de chaque médicament pour un individu de 70 kg, afin de garantir un effet thérapeutique et une durée d'action prolongée sur une large population de patients (âges et poids différents). L'ED95 correspond à la dose nécessaire pour obtenir l'effet souhaité chez 95 % de la population. Les doses suggérées ont été ajustées en tenant compte des volumes fournis par l'industrie pharmaceutique, afin d'éviter tout gaspillage inutile de médicaments. Il est important de noter que l'ED95 du propofol est basé sur la masse corporelle maigre, qui pour un individu de 70 kg correspond à une masse corporelle maigre de 50 kg pour les femmes et 54 kg pour les hommes, selon l'équation de Boer (Boer, 1984).

Tous les médicaments sont stables à température ambiante. Bien que le rocuronium doive être conservé au réfrigérateur, les flacons non ouverts peuvent être stockés à température ambiante pendant 90 jours. Si le flacon est perforé, le rocuronium doit être utilisé dans un délai de 30 jours (Sandoz Canada, 2015). Enfin, il est important de noter que les patients ne sont pas tenus d'être à jeun avant l'AMM.

| Ordre d'administration | Agent | Objectif | ED95 (mg/kg) | Dosage suggéré pour l'AMM |
|------------------------|-------------------------|---|--------------|---------------------------|
| #1 | Midazolam | Anxiolyse / sédation / amnésie à la douleur induite par le propofol | 0,033 | 10 mg |
| #2 | Propofol | Induction du coma | 2,56 | 1000 mg |
| #3 | Rocuronium OU | Agent de blocage neuromusculaire | 0,305 | 200 mg |
| | Cisatracurium | | 0,04 | 40 mg |

Médicaments optionnels

Le dosage de la lidocaïne est basé sur 0,2 mg/kg pour un individu de 70 kg, avec une posologie pratique. Une dose de bupivacaïne de 1,6 mg/kg a entraîné un arrêt cardiaque lorsqu'elle était utilisée pour une anesthésie régionale intraveineuse ou un bloc de Bier, si la bupivacaïne pénétrait dans la circulation centrale.

| Agent | Objectif | Dosage suggéré pour l'AMM |
|-------------|---|---------------------------|
| Lidocaïne | Réduction de la douleur à l'injection du Propofol | 40 mg |
| Bupivacaïne | Arrêt cardiaque | 500 mg |

À propos des auteurs commissionés

Franziska Miller MD : La Dre Miller a obtenu son diplôme de premier cycle et son diplôme en médecine à l'Université McMaster. Elle est résidente en anesthésiologie à l'Université Dalhousie et poursuit actuellement une maîtrise en éducation à l'Université de Dundee.

Janice Chisholm MD FRCPC : La Dre Chisholm est professeure agrégée au département d'anesthésiologie, de gestion de la douleur et de médecine périopératoire de l'Université Dalhousie. Impliquée dans l'aide médicale à mourir (AMM) depuis sa légalisation, elle a contribué au développement des soins d'AMM en Nouvelle-Écosse. Elle est actuellement membre du comité consultatif sur l'AMM de la Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse (NSHA) et membre du conseil d'administration de l'ACEPA.

Alan Chaput BScPhm PharmD MD MSc FRCPC CCPE : Le Dre Chaput est professeur agrégé en anesthésiologie et en médecine de la douleur à l'Université d'Ottawa et participe à l'AMM en tant qu'évaluateur et prestataire depuis 2016. Avant d'entreprendre des études en médecine, il a travaillé comme pharmacien en milieu communautaire et hospitalier et a participé à des recherches en pharmacoéconomie dans l'industrie pharmaceutique.

Bill I. Wong MD FRCPC : Le Dr Wong est chef de programme et directeur médical en anesthésiologie au Trillium Health Partners à Mississauga, en Ontario. Il est impliqué dans l'AMM depuis l'adoption de la législation et occupe les fonctions de coprésident et directeur médical de l'équipe d'assistance à mourir de THP, offrant l'AMM dans toute la région du Grand Toronto. Il est professeur adjoint au département d'anesthésiologie et de médecine de la douleur de l'Université de Toronto.

Viren N. Naik MD MEd MBA FRCPC : Dr Naik est professeur d'anesthésiologie et de médecine de la douleur et titulaire de la chaire R.S. McLaughlin en éducation médicale à l'Université d'Ottawa. Il est responsable médical de l'AMM dans l'est de l'Ontario, une pratique reconnue comme chef de file par Agrément Canada et l'Organisation des normes en santé, et est membre du conseil d'administration de l'ACEPA.

Références

- Abbot. (2001). Remifentanyl. Extrait le 12 novembre 2019 de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/20630se5-005_ultima_lbl.pdf
- Abola, R., Geralemou, S., Szafran, M., Gan, T.J. (2017). Intravenous Anesthetics. In: Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, C., Ortega, R., ... Holt, N., *Clinical Anesthesia* (8th ed., pp. 751-778). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Akorn Inc. (1995). Sufentanyl Citrate Injection. Extrait le 12 novembre 2019 de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019050s032lbl.pdf
- Alberta College of Pharmacy. (2017, February 15). Protocole médicamenteux pour l'AMM mis à jour, disponible en ligne. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://abpharmacy.ca/articles/updated-maid-medication-protocol-available-online>
- Asserhøj, L. L., Mosbech, H., Krøigaard, M., & Garvey, L. H. (2016). No evidence for contraindications to the use of propofol in adults allergic to egg, soy or peanut. *British Journal of Anaesthesia*, 116(1), 77–82.
- Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. (2017). Aide médicale à mourir (AMM) : l'expérience québécoise. Présenté au Séminaire de Banff, Banff, Alberta, Canada. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/Events/Banff%202017/MAID-Quebec%20Banff%20Seminar%202017-final.pdf>
- Aubrun, F., Mazoit, J.-X., & Riou, B. (2012). Postoperative intravenous morphine titration. *British Journal of Anaesthesia*, 108(2), 193–201.
- Baxter Healthcare Administration. (2009). Metoclopramide injection. Extrait le 11 novembre 2019 de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017862s061lbl.pdf
- Boer, P. (1984). Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in man. *American Journal of Physiology*, 247. 632-635.
- Boku, A., Inoue, M., Hanamoto, H., Oyamaguchi, A., Kudo, C., Sugimura, M., & Niwa, H. (2016). Effective Dosage of Midazolam to Erase the Memory of Vascular Pain During Propofol Administration. *Anesthesia Progress*, 63(3), 147–155.
- Brull, S. (2017). Neuromuscular Blocking Agents. In: Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, C., Ortega, R., ... Holt, N., *Clinical Anesthesia* (8th ed., pp. 811-858). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Brussels Federation for Palliative and Continuing Care. (s. d.) Organisation of Palliative Care in Belgium. Extrait le 27 Septembre 2019, de <https://www.fbsp-bfpz.org/palliative-care-in-belgium>

- Cheong, K. F., & Wong, W. H. (2000). Pain on injection of rocuronium: Influence of two doses of lidocaine pretreatment. *British Journal of Anaesthesia*, 84(1), 106–107.
- ClinicalTrials.gov. (2019). The 90% Effective Sedation Dose Of Midazolam. Extrait le 13 janvier 2020, de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03813043>
- Cohen-Almagor, R. (2009). Euthanasia Policy and Practice in Belgium: Critical Observations and Suggestions for Improvement. *Issues in Law & Medicine*, 24(3), 32.
- College of Physicians and Surgeons of British Columbia. (2019). Minor updates made to MAiD. Extrait le 11 novembre 2019 de <https://www.cpsbc.ca/for-physicians/college-connector/2019-V07-02/05>
- Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation. (2019). Commission Nationale de Contrôle et d'Évaluation de l'application de la loi du 16 mars 2009 sur l'euthanasie et l'assistance au suicide -Cinquième rapport à l'attention de la Chambre des Députés.
- Commission sur les soins de fin de vie. (2019). Rapport sur la situation des soins de fin de vie au Québec. Extrait le 26 Septembre 2019 de http://www.assnat.qc.ca/Media/Process.aspx?MediaId=ANQ.Vigie.BII.DocumentGenerique_144177&process=Original&token=ZyMoxNwUn8ikQ+TRKYwPCjWrKwg+vIv9rjj7p3xLGTZDmLVSmJLoqe/vG7/YWzz
- Dahan, A., Niesters, M., Smith, T., & Overdyk, F. (2017). Opioids. In: Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, C., Ortega, R., ... Holt, N., *Clinical Anesthesia* (8th ed., pp. 779-810). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Daws, T., & Reggler, J. (2016). Medical Assistance in Dying (MAiD). Extrait le 26 septembre 2019 de <https://divisionsbc.ca/sites/default/files/ljennings/Medical%20Assistance%20in%20Dying%20-%20Protocols%20and%20Procedures%20Version%209%20-%2020160920.pdf>
- De Laat, M., De Coninck, C., Derycke, N., Huysmans, G., & Coupeuz, V. (2018). Richtlijn Uitvoering Euthanasie. Extrait le 25 août 2019 de www.pallialine.be.
- Dierickx, S., Deliens, L., Cohen, J., & Chambaere, K. (2016). Euthanasia in Belgium: Trends in reported cases between 2003 and 2013. *CMAJ*, 188(16), E407–E414.
- Downar, J., Shemie, S. D., Gillrie, C., Fortin, M.-C., Appleby, A., Buchman, D. Z., Shoesmith, C., Goldberg, A., Gruben, V., Lalani, J., Ysebaert, D., Wilson, L., & Sharpe, M. D. (2019). Deceased organ and tissue donation after medical assistance in dying and other conscious and competent donors: Guidance for policy. *CMAJ*, 191(22), E604–E613.
- Emanuel, E. J., Onwuteaka-Philipsen, B. D., Urwin, J. W., & Cohen, J. (2016). Attitudes and Practices of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide in the United States, Canada, and Europe. *JAMA*, 316(1), 79–90.
- Euasobhon, P., Dej-arkom, S., Siriussawakul, A., Muangman, S., Sriraj, W., Pattanittum, P., Lumbiganon, P. (2016). Lidocaine for reducing propofol-induced pain on induction of

- anaesthesia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007874.pub2>
- Ganzberg, S. I., & Haas, D. A. (2017). General Anesthesia. In: Dowd, F.J., Johnson, B. S., & Mariotti, A. J. (Eds.), *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry* (Seventh Edition) (pp. 221–240).
- Goossens, G. A. (2015). Flushing and Locking of Venous Catheters: Available Evidence and Evidence Deficit. *Nursing Research and Practice*, 2015, 15.
- Gouvernement du Canada. (2016). À propos de l'aide médicale à mourir. Extrait le 11 novembre 2019 de <https://www.justice.gc.ca/eng/cj-jp/ad-am/about- apropos.html>
- Gouvernement du Canada (2019). Aide médicale à mourir : Aperçu. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/medical-assistance-dying.html>
- Government of Northwest Territories (2018, November). Medical Assistance in Dying Interim Guidelines for the Northwest Territories. Extrait le 26 septembre 2019 de https://www.hss.gov.nt.ca/sites/hss/files/maid_interim_guidelines_-_in_force_november_1_2018_-_english.pdf
- Graham, A. M., Myles, P. S., Leslie, K., Chan, M. T. V., Paech, M. J., Peyton, P., & Dawlatly, A. A. E. (2011). A Cost-Benefit Analysis of the ENIGMA Trial. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 115(2), 265–272.
- Health PEI. (2016). Medical Assistance in Dying Guidance Document.
- Hickey, K. S., Martin, D. F., & Chuidian, F. X. (2005). Propofol-induced seizure-like phenomena. *The Journal of Emergency Medicine*, 29(4), 447–449.
- Horizon Health Network. (2017). Prescription for Medical Assistance in Dying. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). (2015). Safe Practice Guidelines for Adult IV push medications. Extrait le 8 décembre 2019 de [https:// www.ismp.org/guidelines/iv-push](https://www.ismp.org/guidelines/iv-push)
- Jalota, L., Kalira, V., George, E., Shi, Y.-Y., Hornuss, C., Radke, O., ... Apfel, C. C. (2011). Prevention of pain on injection of propofol: Systematic review and meta- analysis. *BMJ*, 342, d1110. <https://doi.org/10.1136/bmj.d1110>
- KNMP & KNMG. (2012). Guidelines for the Practice of Euthanasia and Physician- assisted Suicide. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://www.knmg.nl/web/file?uuid=bc11990b-d37a-4fa9-9e36-69d34bd229db&owner=5c945405-d6ca-4deb-aa16-7af2088aa173&contentid=223&elementid=2003770>
- Kotani, Y., Shimazawa, M., Yoshimura, S., Iwama, T., & Hara, H. (2008). The Experimental and Clinical Pharmacology of Propofol, an Anesthetic Agent with Neuroprotective Properties. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(2), 95–106.

- Kouwenhoven, P. S. C., Thiel, G. J. M. W. van, Raijmakers, N. J. H., Rietjens, J. A. C., Heide, A. van der, & Delden, J. J. M. van. (2014). Euthanasia or physician- assisted suicide? A survey from the Netherlands. *European Journal of General Practice*, 20(1), 25–31.
- Leslie, K., & Crankshaw, D. P. (1990). Potency of Propofol for loss of consciousness after a single dose. *British Journal of Anaesthesia*, 64(6), 734–736.
- Lewis, C. B., & Adams, N. (2019). Phenobarbital. StatPearls. Extrait de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/>
- Liew, E. C.-L., Joffe, A. M., & Coursin, D. B. (2012). Propofol. In J.-L. Vincent & J. B. Hall (Eds.), *Encyclopedia of Intensive Care Medicine* (pp. 1854–1858). Springer.
- Lin, Y., & Liu, S. (2017). Local Anesthetics. In: Barash, P., Cullen, B., Stoelting, R., Cahalan, M., Stock, C., Ortega, R., ... Holt, N., *Clinical Anesthesia* (8th ed., pp. 859-886). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Lossignol, D. (2008). [Euthanasia: Medications and medical procedures]. *Revue Medicale De Bruxelles*, 29(4), 435–440.
- Marik, P. E. (2004). Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(29), 3639–3649.
- McKim, A. (2018, April). MAiD in Newfoundland [online presentation]. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://arnnl.ca/sites/default/files/MAiD%20in%20Newfoundland-%20ARNNL%202.0%20April%202011%202018%20teleconference.pdf>
- Masaki, Y., Tanaka, M., & Nishikawa, T. (2003). Physicochemical Compatibility of Propofol-Lidocaine Mixture: *Anesthesia & Analgesia*, 97(6), 1646–1651.
- Ministère de la Santé & Ministère de la Sécurité sociale. (2010). L'euthanasie et l'assistance au suicide. Extrait le 27 septembre 2019 de <http://sante.public.lu/fr/publications/e/euthanasie-assistance-suicide-questions-reponses-fr-de-pt-en/euthanasie-assistance-suicide-questions-fr.pdf>
- Ministro de Salud y Protección Social. (2015). Protocolo para la aplicación del procedimiento de euthanasia en Colombia. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/Protocolo-aplicacion-procedimiento-eutanasia-colombia.pdf>
- Morita, T., Tei, Y., & Inoue, S. (2003). Correlation of the Dose of Midazolam for Symptom Control with Administration Periods: The Possibility of Tolerance. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(4), 369–375.
- Naguib, M., Lien, C., & Meistelman, C. (2014). Chapter 34 – Pharmacology of Blocking Drugs. In: R. Miller (Eds.), *Miller's Anesthesia* (8th ed., pp. 958-994). London: Elsevier Health Sciences.

- Nova Scotia Health Authority. (2016). Pre-printed order Medical Assisted Dying – Physician Administered IV Protocol.
- Patients Rights Council. (s. d.). Colombia. Extrait le 26 septembre 2019 de <http://www.patientsrightscouncil.org/site/colombia/>
- Pfizer Canada. (2019). Product Monograph – Marcaine. Extrait le 11 novembre 2019 de https://www.pfizer.ca/sites/default/files/201908/Marcaine_and_Marcaine_Spinal_PM_E_L3_04Feb2019.pdf
- Pharmascience. (2017). Propofol – Product Monograph. Extrait le 11 novembre 2019 de from https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00041122.PDF
- Regionale Toetsingscommissies Euthanasie. (2018). Jaarverslag 2018. Extrait le 26 septembre 2019 de <https://derechoamorrir.org/wp-content/uploads/2019/04/2019-informe-anual-NL-2018-neer.pdf>
- RNAO. (2005). Nursing Best Practice Guideline – Care and Maintenance to reduce vascular access complications. Extrait le 8 décembre 2019 de https://rnao.ca/sites/rnao-ca/files/Care_and_Maintenance_to_Reduce_Vascular_Access_Complications.pdf
- Sandoz Canada Inc. (2014). Product monograph – metoclopramide. Extrait le 11 novembre 2019 de <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Metoclopramide%20HCl%20PMe%200141118.pdf>
- Sandoz Canada Inc. (2015). Product monograph – rocuronium bromide. Extrait le 20 janvier 2020 de https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Rocuronium_INJ_Product_Monograph.pdf
- Sandoz Canada Inc. (2018). Product monograph – fentanyl citrate injection. Extrait le 11 novembre 2019 de <https://www.sandoz.ca/sites/www.sandoz.ca/files/Fentanyl%20Citrate%20Product%20Monograph.pdf>
- Saskatchewan Health Authority. (2019). Provincial Medical Assistance In Dying (MAID) Program Intravenous Prescription Protocol.
- Smith, P. (2017). State of Victoria will allow voluntary euthanasia from mid 2019. *BMJ*, 359.
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133-153.
- Vuyk, J., Sitsen, E., & Reekers, M. (2014). Chapter 30 – Intravenous Drugs. In: R. Miller (Eds.), *Miller's Anesthesia* (8th ed., pp. 821-863). London: Elsevier Health Sciences

- Wahr, J. A., Abernathy, J. H., Lazarra, E. H., Keebler, J. R., Wall, M. H., Lynch, I., ... Cooper, R. L. (2017). Medication safety in the operating room: Literature and expert-based recommendations. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 118(1), 32–43.
- Wallenborn, J., Gelbrich, G., Bulst, D., Behrends, K., Wallenborn, H., Rohrbach, A., ... Olthoff, D. (2006). Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: Randomised double blind multicentre trial. *BMJ*, 333(7563), 324.
- Waring, J. P., Baron, T. H., Hirota, W. K., Goldstein, J. L., Jacobson, B. C., Leighton, J. A., ... American Society for Gastrointestinal Endoscopy, Standards of Practice Committee. (2003). Guidelines for conscious sedation and monitoring during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 58(3), 317–322.
- West-Ward Pharmaceuticals Corporation. (2018). PHENOBARBITAL SODIUM- phenobarbital sodium injection. Extrait le 11 novembre 2019 de <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=ffcaa218-ed6a-4557-9645-b9a91128a214&type=display>
- World Health Organization. (2001). Phenobarbital and its sodium salt. In: World Health Organization (Eds.), *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans* (pp. 161-289). Lyon: IARC.
- Xing, J., Liang, L., Zhou, S., Luo, C., Cai, J., & Hei, Z. (2018). Intravenous Lidocaine Alleviates the Pain of Propofol Injection by Local Anesthetic and Central Analgesic Effects. *Pain Medicine*, 19(3), 598–607.
- Yan, J., Gao, C., & Yue, Y. (2016). Abstract PR636: Ed50 For Intravenous Midazolam- Induced Amnesia And Its Duration in Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*, 123(3S), 819.
- Yoo, K. Y., Jeong, C. W., Jeong, H. J., Lee, S. H., Na, J. H., Kim, S. J., ... Lee, J. (2012). Thiopental dose requirements for induction of anesthesia and subsequent endotracheal intubation in patients with complete spinal cord injuries. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(6), 770–776.
- Zabirowicz, E. S., & Gan, T. J. (2019). Pharmacology of Postoperative Nausea and Vomiting. In: Hemmings, H.C, & Egan, T.D. (Eds.), *Pharmacology and Physiology for Anesthesia (Second Edition)* (pp. 671–692).