

2020-04-29 08:30

29 AVRIL 2020

**Réponse
rapide**

**COVID-19 et Aide médicale à
mourir**
Constitution des trousseaux lors d'une
pénurie de propofol

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé, de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et du Bureau – Méthodologies et éthique de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Suivant l'évolution de la situation, les constats pourraient être appelés à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN 978-2-550-86441-7 INESSS (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Aide médicale à mourir : Constitution des trousseaux lors d'une pénurie de propofol. Québec, Qc : INESSS; 2020. 20 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et Aide médicale à mourir

Constitution des troussees lors d'une pénurie de propofol

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire de données dans la documentation publiée et la littérature grise pour informer les décideurs publics et les professionnels de la santé. Vu la nature rapide de cette recension, les constats qui en découlent ne reposent pas sur une recherche exhaustive de la littérature et une évaluation des études avec une méthode systématique. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier sa position.

CONSTATS DE L'INESSS

- L'importance d'atteindre un niveau de coma profond avant l'administration de bloqueur neuromusculaire est primordiale;
- Pour l'instant, l'option intraveineuse (IV) de rechange au propofol recommandée dans la littérature consultée et dont l'utilisation serait envisageable au Québec est le phénobarbital IV. En revanche, ce produit est également à risque de rupture;
- Parmi les options parentérales pouvant être considérées, l'étomidate, bien que plus difficile d'accès (Programme d'Accès spécial à Santé Canada pour autres indications), possède un mécanisme d'action semblable au propofol et permet l'instauration d'un coma profond sans activité cérébrale persistante, ce que la kétamine et les benzodiazépines, quant à elles, ne permettraient pas. Pour ces trois produits, les doses à utiliser pour l'induction du coma seraient des hautes doses, mais celles-ci ne sont pas connues pour l'instant;
- En raison d'incertitudes liées à la variabilité du délai d'action, des effets indésirables incommodes et à la complexité de la prise, la voie orale n'est pas à privilégier;
- Les autres voies d'administration (intramusculaire, sous-cutanée, rectale et intraosseuse) ne sont pas recommandées dans la littérature consultée.
- Dans le contexte de la pandémie, certains médicaments en pénurie utilisés dans le contexte de l'AMM sont aussi des médicaments très utilisés dans un contexte de soins palliatifs. Tous les efforts doivent être consentis afin de préserver ces médicaments, afin d'assurer un contrôle optimal de la douleur ainsi que des autres symptômes.

PRÉSENTATION SOMMAIRE DE LA DEMANDE

Le propofol fait partie de médicaments administrés dans le cadre de l'aide médicale à mourir (AMM) au Québec. Après l'usage d'un anxiolytique, le propofol instaure un coma artificiel profond et est suivi de l'administration d'un bloqueur neuromusculaire. Ce médicament est aussi largement utilisé comme sédatif aux soins intensifs. Le contexte actuel de pandémie et l'anticipation d'un nombre croissant d'admissions aux soins intensifs laissent présager à brève échéance une difficulté d'approvisionnement de ce médicament notamment. Dans ce contexte, le MSSS a demandé à l'INESSS d'identifier des médicaments alternatifs au propofol actuellement utilisé dans la constitution des trousseaux d'AMM tout en tenant compte des ruptures de stock actuelles et anticipées des médicaments de remplacement.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation : Quelles sont les alternatives à l'instauration d'un coma profond par le propofol pour l'administration d'une aide médicale à mourir?

Critères de sélection :

Population: Personnes de 18 ans ou plus ayant recours à l'AMM

Intervention: Médicament pouvant instaurer un coma artificiel profond

Résultat d'intérêt: Efficacité, innocuité, modalités d'utilisation

Types de documents retenus: Tout document contenant des informations pertinentes, que ce soit de la littérature scientifique ou de la littérature grise.

Méthodes de recension : Dates de recherche: 28 mars et 2 avril 2020. Une recherche rapide a été effectuée en utilisant les bases de données Pubmed, Medline, Embase, EBM Reviews et le moteur de recherche Google avec les mots-clés suivants: Euthanasia, assisted suicide, aid in dying, medical assistance in death, MAiD, mercy killing, withdrawing life-sustaining treatment, deep sedation, drug-induced coma, barbiturates, barbituric, phenobarbital. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires, d'agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec le thème des travaux.

En plus de la documentation concernant l'AMM, la recherche de la littérature a aussi ciblé les documents comprenant des recommandations de médicaments pouvant être utilisés pour l'euthanasie ou le suicide assisté. Trois documents contenant de telles recommandations ont été repérés, soit les lignes directrices pharmacologiques du Collège des médecins du Québec (CMQ) et collaborateurs [CMQ, 2019], le guide de la *Royal Dutch Medical Association* (KNMG) et de la *Royal Dutch Pharmacists Association* (KNMP) des Pays-Bas [KNMG/KNMP, 2012], ainsi que le guide de la *Canadian Association of MAiD Assessors and Providers* (CAMAP) [Harty *et al.*, 2018]. De plus, 2 analyses rétrospectives de cas de suicides assistés et d'euthanasie en Suisse [Bosshard *et al.*, 2003] et aux Pays-Bas [Willems *et al.*, 1999] ont été repérées de même que les

rapports des euthanasies effectuées en Belgique [CFCEE, 2019] et en Oregon, aux États-Unis [Oregon Health Authority, 2019] (Tableaux 1 et 2 en annexes).

Comité de collaborateurs externes (processus consultatif) :

L'équipe de l'INESSS a consulté un comité diversifié de trois professionnels de la santé et des services sociaux, pour recueillir des informations et des perspectives sur la question d'évaluation et son contexte. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres du comité sont des membres du Collège des médecins du Québec (CMQ) et de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Ces experts ont également été consultés pour recueillir leur avis sur la version partagée du document.

Un anesthésiste du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) ainsi qu'un pharmacien de la Commission sur les soins de fin de vie ont également été consultés de façon ad hoc.

ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Il a été souligné par les experts consultés que l'atteinte d'un niveau de coma profond avant l'administration de bloqueur neuromusculaire était capitale. En effet, l'injection d'un bloqueur neuromusculaire en dehors d'un coma profond serait intolérable pour le patient.

Voies d'administration et produits de remplacement

Voie parentérale

Premier choix :

- **Phénobarbital 3000 mg IV :** Le phénobarbital administré par voie parentérale est recommandé par le protocole du Collège des médecins du Québec (CMQ) comme option de deuxième intention après le propofol en cas d'allergie ou si ce dernier n'est pas disponible [CMQ, 2019]. La dose doit être complétée à 50 ml avec du NaCl 0,9% et donnée en injection lente en 2 à 5 minutes. Le délai d'action du phénobarbital IV est de 5 minutes, son pic d'action dans le système nerveux central est de 45 à 50 minutes. Il est aussi mentionné que la dose du médicament peut être augmentée au moindre doute sur l'instauration du coma. Tout comme pour le propofol, l'injection de phénobarbital peut être douloureuse et devrait être précédée d'une injection de lidocaïne 2% parentérale sans épinéphrine ou de sulfate de magnésium 1000 mg. Le guide mentionne par ailleurs que l'injection serait moins douloureuse si effectuée dans une veine antébrachiale, du pli du coude ou une veine de bon calibre, y compris celles des membres inférieurs. En revanche, la préparation en seringues de ce médicament pour les troussees d'AMM requiert 100 ampoules de phénobarbital 120 mg/ml [CMQ, 2019]. Selon certains experts, le phénobarbital serait un choix intéressant vu son mécanisme d'action sur les récepteurs GABA, qui est similaire à celui du propofol. Il est à noter qu'il semble qu'actuellement les stocks de ce médicament sont relativement limités.

Autres alternatives :

- **Thiopenthal 2000 mg par voie intraveineuse (IV) :** Ce médicament est recommandé par le guide des Pays-Bas comme option pour induire le coma, mais n'est pas disponible au Canada [KNMG/KNMP, 2012].
- **Kétamine :** Le rapport des euthanasies effectuées en 2016 et 2017 en Belgique fait état d'une utilisation, quoique rare, de la kétamine en euthanasie. Aucun autre détail n'est fourni quant aux modalités d'utilisation ou aux doses utilisées [CFCEE, 2019]. Les doses à utiliser ne sont pas connues pour ce soin. Une dose excessive de chlorhydrate de kétamine ou un débit d'administration trop rapide peut provoquer une dépression respiratoire. La kétamine possède une grande marge de sécurité. Dans plusieurs cas, l'administration involontaire de doses excessives de chlorhydrate de kétamine (jusqu'à 10 fois la dose habituelle requise) a été suivie d'une récupération prolongée, mais complète.

Médicaments non recommandés :

- **Remifentanil** et autres opiacés : aucun usage n'a été recensé en AMM. Selon certains experts, ces médicaments n'entraîneraient pas le coma artificiel profond recherché pour une AMM puisqu'il y aurait une activité cérébrale persistante suite à leur administration.
- **Methotriméprazine (antipsychotique) et lorazépam, midazolam (benzodiazépines) :** aucun usage n'a été recensé en AMM. De plus, selon certains experts, les benzodiazépines telles que le midazolam ont un effet sédatif, mais n'entraînent pas de coma profond.
- **Insuline :** L'insuline ne constitue pas un médicament de remplacement au propofol. Le guide des Pays-Bas se prononce en défaveur de l'administration parentérale de hautes doses d'insuline causant un coma hypoglycémique puis la mort. La vitesse à laquelle le décès se produit est dépendante de l'état de santé du patient, pouvant prendre entre quelques heures et s'étaler jusqu'à quelques jours. La profondeur même du coma varie et peut même être réduite pendant un certain temps [KNMG/KNMP, 2012].

Selon certains experts, les autres options à considérer pour l'induction et l'instauration du coma sont l'étomidate IV à haute dose, la kétamine IV ainsi que les benzodiazépines IV à haute dose. Ils ont toutefois précisé certains éléments liés à l'usage potentiel des produits proposés :

- **Étomidate IV à haute dose :** la dose n'est pas connue pour l'AMM. L'étomidate serait une alternative que privilégieraient certains experts en remplacement du propofol puisqu'il possède un mécanisme d'action similaire au niveau des récepteurs GABA et permet l'instauration d'un coma profond sans possibilité d'activité cérébrale persistante. Il serait aussi irritant pour les veines, mais certains experts soutiennent néanmoins que l'étomidate ne le serait pas davantage que le

propofol. L'utilisation de l'étomidate nécessite néanmoins une autorisation de Santé Canada (Programme d'Accès spécial à Santé Canada).

- Kétamine IV à haute dose: la dose n'est pas connue pour l'AMM. La dose pour une anesthésie standard est de 1 à 4.5 mg/kg. À haute dose, il y a un risque d'effets indésirables (effets psychotiques, hypersalivation, stimulation adrénergique transitoire), dont certains demeurent inconnus. Ce produit est intéressant si de gros volumes sont nécessaires en raison de sa concentration de 50 mg/ml. Il n'est de plus pas reconnu comme étant un médicament irritant pour les veines. Il est aussi à noter que selon certains experts, ce produit antalgique peut être associé à un risque de persistance de l'activité cérébrale, et ce, même avec l'administration de doses élevées.
- Benzodiazépines IV à haute dose (telles que le midazolam): la dose n'est pas connue pour l'AMM. L'utilisation de cette classe demeure une option, et ce, même si non-recommandé par le GPC des Pays-Bas et par le CAMAP. Ce produit peut être un irritant pour les veines. Selon certains experts, les benzodiazépines n'entraîneraient toutefois pas un coma assez profond pendant le temps nécessaire à l'injection et à l'effet du bloqueur neuromusculaire administré à la suite.

Voie orale

Alors que les guides du KNMG/KNMP et du CAMAP proposent des options de médicaments par voie orale pour l'induction du coma, le CMQ mentionne que la voie intraveineuse est la seule voie acceptable pour administrer une AMM [CMQ, 2019]. Plusieurs aspects sont soulevés dans les guides consultés quant à l'administration orale, entre autres le fait que la voie orale possède une action plus lente et imprévisible que la voie IV. Le temps jusqu'au décès est la plupart du temps de moins de 30 minutes, mais peut aller jusqu'à 2 ou 3 heures. Les patients doivent aussi être en mesure d'avaler un volume suffisant de liquide, ne pas être nauséux ou déshydratés, ni présenter de désordre du transit gastro-intestinal [KNMG/KNMP, 2012]. Le guide des Pays-Bas mentionne que les patients ayant utilisé des opioïdes pour un certain temps ont un transit gastro-intestinal ralenti, ce qui peut prolonger le temps avant l'induction du coma par un médicament pris par voie orale. Le patient doit aussi être assis dans son lit lors de la prise de médicaments par voie orale. Les guides des Pays-Bas et du CAMAP recommandent d'ailleurs de procéder à une euthanasie IV si le décès n'est pas survenu dans les 2 heures suivant l'administration. Ces deux guides mentionnent aussi des contre-indications à l'utilisation d'un régime oral dans le contexte d'une AMM, soit : l'incapacité d'avaler une quantité suffisante de liquide, des nausées sévères, une œsophagite ou gastrite préexistante, une déshydratation sévère et un désordre gastro-intestinal pouvant interférer avec l'absorption de médicaments [Harty et al., 2018; KNMG/KNMP, 2012].

- **Pentobarbital et secobarbital (barbituriques oraux):** ces barbituriques lipophiles sont donnés par voie orale et traversent la barrière hématoencéphalique assez rapidement. À hautes doses, les barbituriques peuvent causer un arrêt respiratoire puis un arrêt cardiaque [Harty et al., 2018; KNMG/KNMP, 2012]. Le pentobarbital

n'est pas disponible au Canada pour usage chez l'humain, alors que le secobarbital est disponible sous forme de poudre. L'administration par tube entéral avec une bonne efficacité a été rapportée dans quelques cas, mais le guide des Pays-Bas recommande de bien rincer le tube pour éviter qu'il ne se bloque avant que le barbiturique n'atteigne l'estomac ou les intestins [KNMG/KNMP, 2012]. Le guide des Pays-Bas recommande une dose de 15 g de pentobarbital ou secobarbital. Selon ce guide, l'expérience avec une dose de 9 g (qui était antérieurement recommandée) donnait 70% de décès en 30 minutes et 87% en 60 minutes, alors qu'avec la dose de 15 g, 98% des patients décèdent en 30 minutes. Par ailleurs, une analyse de 261 et 15 patients ayant utilisé 10-15 g de pentobarbital et 10-15g de secobarbital, respectivement, entre les années 1990 et 2000 aux Pays-Bas a montré une grande variabilité dans le temps nécessaire au décès (soit entre 7 et 1075 minutes pour le pentobarbital et 11 et 626 minutes pour le secobarbital) [Bosshard *et al.*, 2003]. Ce médicament est servi sous forme de solution à boire (figure 1 en annexes). Le mauvais goût peut causer des vomissements même si des antiémétiques ont été administrés, ce qui amène un risque que la dose totale ne soit pas administrée [KNMG/KNMP, 2012]. Une date limite d'utilisation de 72 heures est suggérée dans le protocole de la Colombie-Britannique [Harty *et al.*, 2018].

- **Phénobarbital (oral)** : Vu le délai prolongé avant la sédation et le décès avec la forme *per os* (plus d'une heure), ce médicament donné par voie orale n'est pas considéré idéal pour induire un coma [Harty *et al.*, 2018]. Il est aussi associé à l'hydrate de chloral et à la morphine dans une combinaison utilisée en AMM. Cette combinaison a été associée à des brûlures à la muqueuse orale dues à l'hydrate de chloral. De plus, puisque cette combinaison inclut un opioïde, la morphine, il est possible que le niveau de sédation et de dépression respiratoire obtenues suite à la dose ne soit pas suffisant chez cette population avec un haut taux d'utilisation d'opiacés pour les douleurs chroniques [Harty *et al.*, 2018].
- **Opiïdes** : Le mécanisme par lequel les opioïdes pourraient produire un coma est par une dépression respiratoire centrale provoquant un arrêt respiratoire puis un arrêt cardiaque [Harty *et al.*, 2018]. Les patients utilisant des opioïdes depuis un certain temps peuvent être résistants à cet effet de dépression respiratoire. De plus, les effets indésirables de nausées et de vomissements peuvent limiter l'absorption complète de la dose. Les opioïdes peuvent aussi ralentir la motilité gastrique et retarder l'absorption des médicaments co-administrés. Les guides consultés ne supportent pas l'utilisation de cette classe de médicaments pour induire le coma. Le guide des Pays-Bas mentionne toutefois que l'utilisation d'un opioïde IV à un patient naïf causerait une dépression respiratoire majeure, une période de respiration de Cheyne-Stokes et un décès rapide [KNMG/KNMP, 2012].
- Le guide de la CAMAP rapporte aussi l'utilisation de deux formulations orales, soit le **DDMP1** (Digoxin 25mg, diazepam 0.5g, morphine 10g et propranolol 2g) et le **DDMP2** (Digoxine 50 mg, diazepam 1g, morphine 15g, et propranolol 2g). Avec le DDMP1, le temps moyen jusqu'au décès est de 187 minutes, mais quelques décès

rapportés ont eu lieu après 1860 minutes. Il semble toutefois qu'aucun patient ne se soit réveillé suite à la prise du DDMP1. Suite à ces résultats, la formulation DDMP2 a été développée et a donné un temps moyen jusqu'au décès de 145 minutes, avec des décès pouvant prendre jusqu'à 450 minutes [Harty *et al.*, 2018]. La formulation DDMP2 doit être préparée à partir des 4 médicaments sous forme de poudre mélangée à 100-125 ml d'eau, de jus clair ou de boisson alcoolique et brassée jusqu'à obtention d'un liquide laiteux. Aucune donnée sur la stabilité de cette préparation n'étant disponible, elle doit donc être préparée juste avant l'administration et consommée dans les 1 à 2 minutes suivantes. Puisque le goût de la préparation est amer, les patients pourraient avoir de la difficulté à boire l'entièreté du volume et risquent donc de recevoir une dose incomplète du médicament, un temps prolongé jusqu'au décès ou même un échec du décès.

- La formulation orale **DDMA** est une combinaison de diazepam, de digoxine, de morphine et d'amitriptyline. Cette combinaison est rapportée dans le rapport 2019 de l'Oregon Death with Dignity Act. La durée médiane entre l'ingestion et le décès est de 58 minutes (étendue entre 1 minute et 19 heures). Aucune information n'a toutefois été repérée quant aux doses et formulations utilisées [Oregon Health Authority, 2019].
- **Benzodiazépines** (sauf en prémédication) : Les guides des Pays-Bas et CAMAP ne recommandent pas l'utilisation des benzodiazépines pour l'induction du coma, vu les très hautes doses qui seraient nécessaires et la diminution de conscience imprévisible.

Selon certains experts consultés, les options de médicaments par voie orale ne représentent pas une solution adéquate, en raison notamment des délais d'action qui sont très variables et de la condition des patients qui ne permet pas toujours la déglutition et la prise complète de la dose. Dans un contexte de pénurie de propofol et de phénobarbital, la poursuite de l'AMM pourrait être remise en question. Ces experts préconiseraient d'ailleurs la prudence, plutôt que l'introduction d'options orales empreintes d'incertitudes.

Autres voies d'administration

- **Voie d'administration rectale**: Selon les guides du KNMG/KNMP et du CMQ, la voie rectale n'est pas recommandée pour l'administration de barbituriques dans le cadre d'une AMM. Les raisons invoquées sont multiples. D'abord, la biodisponibilité du médicament administré par cette voie sera fortement dépendante de l'habileté du patient à garder le suppositoire, ce qui risque d'être d'autant plus difficile vu l'effet irritant de hautes doses de médicaments. Vu l'effet laxatif de ceux-ci, il est possible que l'ingrédient actif soit alors libéré trop lentement. Le taux d'absorption est donc très imprévisible et l'efficacité, aléatoire [CMQ, 2019; KNMG/KNMP, 2012]. De plus, les doses létales de barbituriques, qu'elles soient administrées sous forme liquide ou de suppositoire, correspondraient à un volume trop important à administrer par voie rectale. Enfin,

si une administration répétée était nécessaire, celle-ci pourrait aussi s'avérer plus complexe chez un patient déjà comateux [KNMG/KNMP, 2012].

- **Voies d'administrations sous-cutanée et intramusculaire:** Selon les guides du KNMG/KNMP et du CMQ, ces voies d'administration ne sont pas recommandées. L'administration du thiopental ou du phénobarbital par l'une de ces voies serait très douloureuse, en plus de montrer une efficacité aléatoire [CMQ, 2019; KNMG/KNMP, 2012].
- **Voie intraosseuse :** Selon le guide du CMQ, l'utilisation de cette voie est bien documentée en urgence et aux soins intensifs, mais elle est à proscrire dans le contexte de l'AMM vu le manque de données [CMQ, 2019].

Enjeux à considérer

Dans un contexte de pénurie de produits, il est envisageable que des demandes d'AMM aient à être reportées ou les soins palliatifs, prolongés. Cette situation soulève certains enjeux éthiques notamment liés à la distribution juste et équitable des médicaments dans un contexte de rupture en temps de pandémie, le partage des fardeaux et des bénéfices, ainsi que la responsabilité. Il existe peu de littérature sur l'allocation de produits pour lesquels une pénurie est pressentie dans le contexte de l'AMM. Les principes proposés pour gérer une pénurie de produits dans d'autres contextes peuvent néanmoins être éclairants. Ces principes incluent le fait de baser les décisions d'allocation des produits en visant d'abord leur utilisation efficace, ensuite l'optimisation des bénéfices et finalement l'équité d'accès [Flynn *et al.*, 2015]. Le choix d'un produit alternatif devrait ainsi être guidé par la recherche de la plus grande efficacité clinique, le plus grand bénéfice pour les personnes et la minimisation des inconvénients, ainsi que par la capacité de soutenir une offre du produit alternatif qui permet de répondre aux besoins de tous de manière égale en AMM. Ce choix devrait notamment être expliqué pour assurer la transparence de la décision et veiller à préserver la confiance du public quant aux produits proposés pour l'AMM [Lipworth et Kerridge, 2013](). Notons que l'AMM vise à soulager une personne qui souffre de manière intolérable en entraînant son décès. Le protocole médicamenteux d'AMM doit respecter la dignité des personnes et avoir pour impératif d'éviter toute souffrance supplémentaire à cette personne et conduire à son décès en un temps limité. Le choix d'un produit alternatif au propofol et de la voie d'administration appropriée devrait tenir compte de ces mêmes considérations. Par conséquent, les médicaments dont la preuve thérapeutique est documentée ainsi que la voie d'administration intraveineuse sont à privilégier.

ANNEXES

Figure 1 : Recette de Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital [KNMG/KNMP, 2012].

Instead of pentobarbital sodium, secobarbital sodium can be used.

MIXTURA NONTHERAPEUTICA PENTOBARBITAL (150MG/ML)

Formula - see also the 'Comments' section

pentobarbital sodium	15	g
alcohol 96% V/V	16.2	g (20 ml)
purified water	15	g
propylene glycol	10.4	g (10 ml)
saccharin sodium	250	mg
syrup simplex	65	g
star anise oil	1	drop
	121.85	g (100 ml)

Preparation - See LNA procedure 'Solution for oral use', preparation (Fo6-4) and the 'Comments' section.

- Mix the purified water, propylene glycol and the alcohol.
- Dissolve the pentobarbital sodium in this mixture whilst stirring.
- Dissolve the saccharin sodium in this mixture.
- Mix with the sugar syrup and the star anise oil.

Packaging

Bottle that protects the contents from the effects of light.

Storage

Unopened bottle:

- patient's bottle: 1 month: store under 25°C, but not in the refrigerator or freezer.

Labelling

Shelf life and storage temperature of an unopened bottle.

Comments

Pentobarbitone sodium dissolves effectively in water, although the large quantity can mean it takes some time to do so. The eventual solution has a pH of between 10.0 and 10.5. Under the influence of CO₂ in the air, the pH level can gradually reduce, which can result in crystallisation of free pentobarbital. This has been shown to be preventable by adding propylene glycol and alcohol in the stated quantities. These additives also work as preservatives.

Tableau 1. Caractéristiques des publications retenues sans recommandations rapportant les médicaments utilisés pour induire le coma

Auteurs (date)	Pays	Devis d'études	Nombre de participants	Intervention	Résultat
Bosshard (2003)	Suisse	Analyse rétrospective des cas de suicides assistés entre 1990-2000	748	n=300 (antiémétique + barbiturique) oral chez 276 et IV chez n=22 <ul style="list-style-type: none"> • 261 pentobarbital 10-12 g po • 15 avec 10-15g secobarbital po 	IV : 10–15 g pentobarbital was administered intravenously and caused death after a median time of 16 minutes (range 4–45 minutes) Oral : 10-12 g pentobarbital : the median interval before death was 23 minutes (range 7–1075 minutes) 10-15g secobarbital : median time to death was 25 minutes (range 11–626 minutes)
Groenewoud (2000)	Pays-Bas	Analyse rétrospective de cas d'euthanasie et de suicide assisté entre 1990-1991 et 1995-1996	649 (114 où l'intention était le suicide assisté, 535 où l'intention était l'euthanasie)	Barbiturique (euthanasie : n=56; suicide assisté : n=81) Opioïde (euthanasie : n=70; suicide assisté : n=9) bloqueur neuromusculaire (euthanasie : n=367; suicide assisté : n=16)	Assisted suicide was more frequently associated with technical problems, complications and problems with completion of problem than was euthanasia (P=0.03, P=0.03, and P=0.001, respectively). Oral or rectal administration of medications was more likely than parenteral administration to be associated with technical problems (P=0.003) and problems with completion (P<0.001)
Commission fédérale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie	Belgique	Rapport des euthanasies (2016-2017)	n=2309 (2017) n=2028 (2016)	Thiopental par voie IV + curare (n=1615 en 2017, n=1425 en 2016) Thiopental par voie IV (seul) (n=516 en 2017, n=485 en 2016)	Dans la majorité de ces cas, le décès s'est produit rapidement sans autre intervention; dans certains cas, un paralysant

(CFCEE) (2018)				<p>Propofol + curare IV : (n=127 en 2017, n=82 en 2016) Morphinique et/ou anxiolytique seuls + curare par voie intraveineuse (n=32 en 2017, n=22 en 2016)</p> <p>Barbituriques par voie orale (n=22 en 2017, n=12 en 2016) L'induction de l'inconscience par administration d'un barbiturique par voie orale a été utilisée pour 54 euthanasies (moins de 1% des euthanasies). Plusieurs documents d'enregistrement indiquaient que la technique utilisée pour l'euthanasie avait consisté en l'administration d'une dose létale d'un barbiturique en potion que le malade a déglutit lui-même.</p> <p>On utilise rarement la kétamine. Les curares généralement utilisés sont le cisatracurium, le rocurium, l'atracurium, le mivacurium et le vécuronium.</p> <p>L'utilisation de morphine, de diazépam et de chlorure de potassium ne relève pas d'une bonne pratique clinique.</p>	<p>neuromusculaire a été injecté après la perte de conscience. Une telle manière d'agir peut être qualifiée de « suicide médicalement assisté ».</p>
-------------------	--	--	--	--	--

Tableau 2. Publications retenues avec recommandations sur les médicaments à utiliser pour l'induction du coma en alternative au propofol

Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
KNMG/KNMP, 2012	Pays-Bas	<p>- The doctor bears final responsibility for the practice of euthanasia or physician-assisted suicide, including the selection of the medication used and the dosages administered. Only the doctor is permitted to administer the of euthanatic agents or assist the patient in taking them. During the practice of euthanasia or physician-assisted suicide, the doctor must remain present. For the oral method (physician-assisted suicide), this can take several hours.</p> <p>- Even for the most experienced doctors, things can sometimes go wrong. For this reason, the doctor must bring an extra set of intravenous euthanatic agents and materials for the preparation and administration of the agents.</p> <p>- In order to eliminate the risk of medication errors that could result in underdoses, the guidelines are based on standard dosages. It is well-known that calculation errors are regularly made with regard to dosages of medication. Furthermore, using individual dosages can result in only part of the whole standard container being used rather than the whole container. This can also result in mistakes being made. Furthermore, the dosage required in order to induce a coma is only dependent on body weight to a limited degree. The peak concentration of euthanatic agents in the bloodstream, and therefore also the peak concentration in the brain, is the decisive factor. In addition to the quantity of medication, this concentration is also dependent on the blood volume. The blood volume correlates to the normal body weight. The normal body weight is the ideal body weight of an individual patient with a normal state of health. The patient's actual body weight often differs from this weight. In all cases, the dosages stated in these guidelines are safe to use for patients with a body weight of up to 150 kg. For patients with a body weight in excess of 150 kg, consultation with an anaesthesiologist is required.</p> <p>Coma induction</p> <p>It is of the utmost importance that the patient is not conscious of the effects of the neuromuscular blockers administered. Therefore, the patient's consciousness must be diminished to an adequately low level. The previously used term 'coma' regularly caused confusion, mainly due to a lack of clarity regarding how to determine when a patient is in a coma. The expert group uses the term 'medically induced coma'. The term 'medically induced coma' means that there is sufficient reduction of consciousness that can be determined without performing any major procedures on the patient. Before the neuromuscular blocker is administered, it must be determined that the patient is in a medically induced coma. This prevents the patient from being conscious of the effects of the neuromuscular blocker. The medication and dosages included in these guidelines ensure that the risk of an insufficiently deep and insufficiently long-term reduction of consciousness is extremely low. However, the possibility exists that the coma induction medication has unknowingly been administered partly perivenously, which will result in a failure to achieve the desired effect.</p> <p>The characteristics of a medically induced coma are as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> •• The patient does not respond to verbal stimuli. •• Serious depression of circulation, evidenced by a slow and weak pulse. •• Serious depression of ventilation, evidenced by slow, shallow breathing. 	<p>RECTAL ADMINISTRATION</p> <p>- The coma induction medication must not be administered rectally. The availability of suppositories is heavily dependent on the patient's ability to keep the suppository in. Suppositories can have a laxative effect and there is also the risk that the active ingredient will only be released slowly. Furthermore, the lethal dose of barbiturates cannot be contained in a single suppository, so multiple suppositories are required. Furthermore, the patient's body temperature can drop, preventing the suppositories from melting. When administering the medication in one go, the absorption rate is unpredictable and the large dose of medication causes extreme irritation, making it likely that the patient will not be able to keep in the suppository. Repeated administration has the psychological disadvantage of having to administer suppositories to an already comatose patient. Due to the position the patient is required to adopt and maintain in order to administer it, an enema is not ethically acceptable.</p> <p>INTRAMUSCULAR AND SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION</p> <p>- Intramuscular and subcutaneous administration are very painful and unreliable methods of administering thiopental. These methods must therefore not be applied. The intramuscular and subcutaneous administration of neuromuscular blockers must also not be applied. Oral or rectal administration of neuromuscular blockers are also not suitable methods. Neuromuscular blockers are ionised molecules and are therefore scarcely absorbed when administered using these methods. No data is known to exist on the intramuscular or subcutaneous administration of propofol.</p>

Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
		<p>•• No protective reflexes, such as the eyelash reflex.</p> <p>MEDICATION FOR COMA INDUCTION (Euthanasia) Thiopental (2000 mg) or propofol (1000 mg) is used for the induction of the coma. Both medications can cause pain when injected intravenously. Due to this pain, 2 ml of lidocaine 1% is injected intravenously. With thiopental, a lethal effect cannot be guaranteed, although it is suitable for inducing a deep coma. Propofol, as well as respiratory depression and vasodilation, also causes cardiac depression. The deep coma results in respiratory depression, which causes respiratory acidosis. The vasodilation results in a drop in blood pressure, causing relative hypovolaemic shock coupled with metabolic acidosis. The cardiac depression causes a drop in cardiac output, which further increases the acidosis.</p> <p>METHOD OF ADMINISTRATION The coma induction medication can be administered by injection, elastomeric pump (not to be used for propofol) or by intravenous infusion. All of the aforementioned methods are equally effective. It is important that the coma induction medication is administered within no more than 5 minutes. If the infusion is administered too slowly, then the coma induction medication can redistribute itself within the body – like into the fatty tissues – presenting a risk that the desired coma depth or coma duration will not be achieved. The (high) standard dosage can result in an abrupt completion of the dying process, with the patient dying during the administration of the coma induction medication. In such cases, it is vital that you inform the persons present of the accelerated dying process. For a less abrupt completion of the dying process, the decision can be made to administer a premedication and/or more gradual administration of the coma induction medication over a time period of 5 minutes at most.</p> <p>PAS : With physician-assisted suicide, the patient takes the of euthanatic agents him/herself (orally). A sufficiently high dose of an orally administered barbiturate results in depression of the respiratory system, causing respiratory acidosis. This, coupled with vascular and or cardiogenic shock, results in death. For oral administration, a lipophilic barbiturate is used such as pentobarbital or secobarbital. These barbiturates pass through the blood-brain barrier relatively quickly and therefore have a quick effect. If this method is used, the patient must be capable of swallowing the sufficient volume, and he/she must not be nauseous or dehydrated and/or have any gastrointestinal transit disorders. Patients that have been using opioids for a period of time have slower gastrointestinal transit, which lengthens the period of time required before the patient lapses into a coma and dies. The patient must be sitting up and in bed when he/she takes the barbiturate – this prevents a situation in which he/she is unable to make it back to the bed in time.</p> <p>ADMINISTRATION METHOD Induction of a coma followed by death is conducted by taking 15 grams of barbiturate (pentobarbital or secobarbital) in the form of a drink (mixture of non-therapeutics, see Appendix VI for the formula). The possibility that the drink tastes bad cannot be ruled out.</p> <p>PROCESS AND DURATION UNTIL DEATH Once the patient drinks the drink, the barbiturate is resorbed by the gastrointestinal tract. The faster the resorption, the higher the peak level. If the resorption rate is too slow, then a redistribution of the barbiturate will take place, resulting in an insufficient peak level. As a result, the patient fails to lapse into a coma or can come out</p>	<p>BENZODIAZEPINES - It is extremely difficult to induce an adequate reduction of consciousness via oral administration of a benzodiazepine. Intravenous administration also offers no guarantees. Cases have been documented in which even a high dose of intravenous benzodiazepines proved insufficient. Benzodiazepines must therefore not be used as a coma induction medication. Midazolam can be used as premedication.</p> <p>OPIOIDS - Terminal patients who have used opioids for a prolonged period are more tolerant of the respiratory depressant effect. Sometimes it is not possible to induce death in these patients using opioids, even if high doses are used. If a patient has not been treated with opioids beforehand, then intravenous administration of a high dose will cause a major depression of the respiratory centre and a period of Cheyne-Stokes respiration, which quickly result in death. In addition, certain opiates such as buprenorphine and pentazocine can have antagonistic effects in addition to agonistic effects. Their use can induce acute abstinence symptoms. The use of opioids is therefore unpredictable.</p> <p>INSULIN - Parenteral administration of sufficiently high doses of insulin causes a hypoglycaemic coma, resulting in death. The speed at which this occurs depends on the patient's state of health. Whatever happens, death occurs within hours at the earliest and can sometimes take days. The depth of the coma varies and can even reduce over time, in which case it is necessary to administer an extra dose. During a shallow coma, the patient can become restless and suffer from cramp.</p> <p>POTASSIUM CHLORIDE - Cardiac arrest can be induced by administering a high dose of potassium chloride (KCl). Injection of KCl is</p>

Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
		<p>of a deep coma. Even when anti-emetics are administered, the foul taste of the drink can sometimes cause vomiting. As a result, the whole dose is not taken. Another possible problem is that many patients use opioids at the end of their lives. Opioids result in slower gastrointestinal transit, which can mean it takes the patient longer to lapse into a coma. Due to the aforementioned unpredictability, this method is not the preferred method. The period of time between administration and the time of death varies from person to person, but in the vast majority of cases, it takes less than 30 minutes. However, sometimes it can take longer (2-3 hours). Long periods such as these can result in uncomfortable situations. It is advisable to agree a maximum period of 2 hours with the patient and any next of kin. If the patient has not died by this time, then euthanasia should be administered (intravenously). Beforehand, it is not possible to predict which patients will or will not die within 2 hours. An infusion needle should be inserted in advance as standard for every patient.</p>	<p>very painful. Furthermore, KCl also causes muscle spasms, even if a neuromuscular blocker has been administered.</p> <p>ADMINISTRATION VIA A TUBE Some cases have been reported in which administration of the drink via a tube worked well. It is essential to thoroughly rinse out the tube to prevent it from becoming blocked before the barbiturate reaches the stomach or intestines.</p>
CAMAP 2018 (Part 1 and Part 2)	Canada	<p>Single agent coma-inducing medications : Barbiturates are believed to work as GABAA receptor agonists. Direct binding to the receptor at multiple binding sites leads to its action as an anxiolytic, hypnotic, anticonvulsant and can induce total anesthesia. In large doses, barbiturates will result in respiratory arrest and subsequent cardiac arrest. Safe compounding of these medications is critical to ensure a stable and palatable product. There is no peer reviewed literature to guide best practice in compounding these medications. A joint effort in the Netherlands between their national body of physicians and pharmacists has developed a formula for "Mixtura Nontherapeutica Pentobarbital", which can be applicable to all barbiturates.</p> <p>Secobarbital : Secobarbital has recently become available for use in Canada and is currently one of the most widely used barbiturates for oral MAiD in Oregon, Washington and the Netherlands. The reason for the interest in this agent is its favourable fast onset of sleep and respiratory arrest as compared with other barbiturates such as phenobarbital. Due to issues with pricing in the last several years in the United States, Secobarbital has become increasingly difficult to obtain for patients. These pricing issues are less extreme in Canada and it is currently available from a single supplier in powder form. Secobarbital has been available since 1929, however, several trades of manufacturing rights have taken place in the 21st century and now the rights are owned by Valeant Pharmaceuticals.</p> <p>Pentobarbital Pentobarbital was historically used with much success under Oregon's Death with Dignity program. However, due to its use and association with capital punishment, manufacturers no longer have it available for use in North America (Shankaran, 2017). Switzerland, which does allow assisted suicide for Swiss and non-Swiss persons of all ages does often use pentobarbital in doses of 10-15g as a sole barbiturate (Gauthier, Mausbach, Reisch & Bartsch, 2015). The Netherlands also continues to advocate Pentobarbital as a barbiturate of choice as well in 15g dose (KNMP-KNMG, 2012). Mean onset of action : 10-15 min. Time to peak concentration : 2-4 hours. Bioavailability : 90%. Half life elimination : 15-40h.</p> <p>Phenobarbital Phenobarbital has also been used for MAiD purposes in several regions as a single agent. However, issues with longer times to sleep and death do not make this medication an ideal MAiD coma-inducing agent. Drug databases quote time to onset as being >1 hour. Time to peak concentration : 0.5-4 hours. Bioavailability : 95%. Half life elimination : 53-118h.</p>	<p>To optimize absorption, patients should refrain from eating 6 hours prior to taking the coma-inducing medications. Clear, non-carbonated fluids can be continued.</p> <p>Clinicians should witness the ingestion of the medication. The patient should assume a standard Fowler's position (60 degrees) when consuming the medication and remaining sitting for at least 20 minutes, even if unconscious, to optimize absorption and prevent regurgitation.</p> <p>The patient should consume all of the medication within 4 minutes. Use of a straw should be avoided as its use can slow the rate of consumption. Clear fluids between swallows are allowed as long as it does not prolong duration of consumption. After consuming all the medication, the aftertaste can be mitigated by consumption of a strong liquor (1/4 cup of vodka or whiskey), or a room temperature non-carbonated beverages (1/2 cup). Creamy and milky liquors or beverages should be avoided.</p> <p>Relative contraindications to an oral regimen for the purposes of MAiD</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incapable of swallowing sufficient volumes of liquids (i.e. 120 mL) - Pre-existing severe nausea, esophagitis, or gastritis - Severe dehydration

Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
		<p>Combination regimens Phenobarbital/chloral hydrate/morphine This combination has been used in British Columbia for oral MAiD with some success. However there have been complaints about the use of chloral hydrate in mixtures because of associated oral mucosal burning. As previously explained, phenobarbital is also not an ideal medication to induce a coma because of the longer mean time to onset of action after taking it orally. Finally, because of the high rates of opioids use for chronic pain in MAiD patients, morphine would not consistently offer the same level of sedation and respiratory depression across this population. The chloral hydrate is quite soluble in water, but easily volatilizes when exposed to air, and decomposes when exposed to light. Therefore, it is recommended to dispense this formulation in an amber glass bottle with minimal air space at the top. Since this formulation is a suspension, it must be shaken well prior to administration. Based on the US Pharmacopeia (2016) approach of aqueous preparations of moderate compounding complexity. It advises that water containing oral formulation could have a 'beyond use date' of 14 days from preparation if stored at controlled cold temperatures and 7 days if stored at room temperature. The British Columbia MAiD protocols have opted for a 72-hour expiry date to ensure the stability and potency of the preparation and discourage the dispensing of the preparation too far ahead of the schedule date of the assisted death (MAiD BC Pharmacy, 2018)</p> <p>DDMP1 and DDMP2 Developed in Washington, the DDMP1 mixture consisted of Digoxin 25 mg, Diazepam 0.5g, Morphine 10g, and Propanolol 2g. This was an effort to develop an oral regime that would be more affordable after increases in the price of Secobarbital. The average time to sleep and death were 9 minutes and 187 minutes respectively (n=70) (Wood, 2017). Some deaths were as long as 1860 minutes, however, no patient has woken up from the DDMP1 mixture. This prompted increasing doses to Digoxin 50 mg, Diazepam 1g, Morphine 15g, and Propanolol 2g, which is known as the DDMP2 mixture. This gave an average time to sleep and death of 8 and 145 minutes respectively (n=14) (Wood, 2017). Still some deaths with this mixture are as long as 450 minutes, but again, no person has awoken after the DDMP2 mixture. Appropriate compounding of these combination regimens is critical to maximize efficacy. There has been no formulation that guides the compounding of this into a suspension or solution. Therefore it is dispensed as a mixture of the four drug powders with directions to mix powder into 100-125 mL of water, clear juice, or alcoholic beverages. The mixture must be shaken or stirred well until smoothly mixed and milk like. The entire contents should be consumed within 1-2 minutes. The requirement to mix it immediately prior to consumption makes this option less desirable in that the powders can be aerosolized and inhaled by providers or surrounding family and friends. The patient also may have trouble consuming the full amount in 1-2 minutes as it also has a bitter taste. This increases the risk of incomplete dosing, extended dying periods and/or failure to achieve death.</p> <p>Cardiotoxic adjuvants Digoxin</p>	<p>- Pathology of the gastrointestinal tract to likely interfere with absorption</p> <p>The large doses that are required in MAiD provision make it necessary to dispense the barbiturate-containing product in a solution or suspension, rather than as capsules and this format further amplifies the bitter taste.</p> <p>Many patients who are opting for an assisted death are frail with multiple co-morbid conditions that affect their ability to tolerate and absorb the medications. Patients at the end of their lives may be on opioids, which slow gastrointestinal transit, thereby affecting the absorption of the medication. While the risk of experiencing adverse effects with a single dose of an anti-emetic prior to MAiD provision is low, the effects may be additive in patients who are frail, elderly and on other medications that have similar effects and contribute to unnecessary symptoms or suffering at time of MAiD provision. Some patients may already be on antiemetic or prokinetic agents and the decision of an appropriate regimen should consider specific patient factors.</p> <p>Chloral hydrate A general CNS depressant that also depresses cardiac contractility, and has sedative and antianxiety effects. Its exact mechanism of action is unknown but is thought to be mediated through its active metabolite, trichloroethanol. This medication has been used in multiple jurisdictions with varying degrees of success but several features make it less attractive to use as single agent or in combination with other agents for MAiD. Specifically, it is known to be toxic to oral and gastric mucosa and causes significant burning. : 10-20 min. onset of action, Time to peak concentration : 0,5-1h, 8-10h half life</p>


Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
		<p>Digoxin is a cardiotonic glycoside that is primarily used in the treatment of heart failure, atrial fibrillation or flutter, and paroxysmal atrial tachycardia (LexiComp Online®, 2018). Digoxin in large enough doses will produce lethal arrhythmia and/or conduction block, which will lead to cardiac arrest. Digoxin was examined as part of a MAiD regime in Washington in an effort to create a death inducing mixture that was affordable and could replace secobarbital. An effort between several internal medicine specialists, an anesthesiologist and a toxicologist in Washington found data through the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System that doses of digoxin greater than 25 mg had a 100% mortality rate (Parrott, 2017). As such it was included as part of a multidrug solution. Mean onset of action 60-120 min, 1-3h to peak concentration, 60-80% bioavailability, 36-48 half-life elimination,</p> <p>Propranolol Propranolol is a non-selective beta blocking agent and it is clinically used to control arterial hypertension, in post-infarct prophylaxis, and in several forms of cardiac arrhythmia. One of the pharmacologic effects of this compound is the reduction of cardiac conduction and contractility. There are a few case reports of its potential for inducing cardiac arrest (Srettabunjong, 2017; Dabek et al., 2013; Amundson, 1988) in doses ranging from 2.4-6g. Currently it is being used as part of a mixture in some areas of the United States in doses of 2g. Mean onset of action 60-120 min, 1-4h to peak concentration 25% bioavailability, 3-6 half-life elimination.</p> <p>Opioids The mechanism by which opioids would produce a coma is through central respiratory depression inducing a respiratory arrest and subsequent cardiac arrest. Patients at the end of their life often experience a degree of pain and suffering for which they commonly are taking opioids. These patients are often resistant to the respiratory depressant effect of the opioid that one is hoping to take advantage of for induction of a coma and so there is a subsequent lack of certainty from using these drugs to achieve reliable and quick time to sleep and coma. Additionally, there is a known side effect of nausea associated with opioids that may make them likely to cause vomiting or regurgitation of the MAiD medications prior to these drugs being fully absorbed from the gastrointestinal tract. It is also well documented that opioids cause slowing of gastric motility which may delay the absorption of co-administered medications. There is currently no data or experience with more potent opioids (i.e. fentanyl, sufentanil, remifentanil) administered orally for MAiD. However, the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the medications support future exploration for their use in MAiD. - Morphine : Mean onset of action 30 min, 1h to peak concentration, 17-33% bioavailability, 2-4h half-life elimination, - Hydromorphone : Mean onset of action 15-30 min, less than 1h to peak concentration, 24% bioavailability, 2-3h half-life elimination</p> <p>Benzodiazepines</p>	

Auteurs (date)	Pays	Induction du coma	Complications liées à l'utilisation des médicaments/précautions
		Benzodiazepines have been used as premedication with success in several cases of induction of MAiD, but because of the incredibly high doses and unpredictable reduction in consciousness, the Dutch do not recommend benzodiazapines as a primary medication for induction of a medically assisted death.	
CMQ (2019)	Canada	Phénobarbital 120 mg/ml: 3000 mg (25 ml) (compléter ad 50 ml avec NaCl 0,9 %) Au moindre doute, poursuivre l'induction du coma, en augmentant la dose du médicament. Donner en 2 à 5 minutes. La solution de phénobarbital peut être conservée dans une seringue pendant 24 heures à température ambiante.	Voie orale: Efficacité aléatoire, Risque d'action,lente et de durée imprévisibl Effets secondaires pénibles (vomissements, etc.)

RÉFÉRENCES

- Bosshard G, Ulrich E, Bar W. 748 cases of suicide assisted by a Swiss right-to-die organisation. *Swiss Med Wkly* 2003;133(21-22):310-7.
- CFCEE. Commission fédérale de Contrôle et d'Évaluation de l'Euthanasie: Huitième rapport aux Chambres législatives années 2016 - 2017. 2019. Disponible à : https://organesdeconcertation.sante.belgique.be/sites/default/files/documents/8_rapport-euthanasie_2016-2017-fr.pdf (consulté le 29 mars 2020).
- MQ. L'aide médicale à mourir: guide d'exercice et lignes directrices pharmacologiques. 2019.
- Flynn J, Chubbs K, Gladney-Martin S, Singleton R, Pullman D. Triage in times of drug shortage. *Healthcare Management Forum* 2015;28(5):202-5.
- Harty C, Chaput AJ, Buna D, Trouton K, Naik VN. The Oral MAiD Option in Canada. Part 1: Medication Protocols. Review and Recommendations. CAMAP; 2018.
- NMG/KNMP. Guidelines for the Practice of Euthanasia and Physician-Assisted Suicide. 2012. Disponible à : <https://www.knmp.nl/downloads/guidelines-for-the-practice-of-euthanasia.pdf> (consulté le 29 mars 2020).
- Lipworth W et Kerridge I. Why drug shortages are an ethical issue. *Australas Med J* 2013;6(11):556-9.
- Oregon Health Authority. Oregon Death with Dignity Act. 2019 Data Summary. Public Health Division; 2019. Disponible à : <https://www.oregon.gov/oha/PH/PROVIDERPARTNERRESOURCES/EVALUATIONRESEARCH/DEATHWITHDIGNITYACT/Documents/year22.pdf> (consulté le 29 mars 2020).
- Willems DL, Groenewoud JH, van der Wal G. Drugs Used in Physician-Assisted Death. *Drugs & Aging* 1999;15(5):335-40.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

