



Apnoeic oxygenation during airway management in infants for elective endotracheal intubation (OXYNEO Trial)

Thomas Costilles

► To cite this version:

Thomas Costilles. Apnoeic oxygenation during airway management in infants for elective endotracheal intubation (OXYNEO Trial): A protocol for a randomized double-blind controlled trial. Life Sciences [q-bio]. 2019. dumas-02441038

HAL Id: dumas-02441038

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02441038>

Submitted on 15 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

COSTILLES Thomas, Michel, Jean

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2019

Apnoeic oxygenation during airway management in infants for elective endotracheal intubation (OXYNEO Trial) :
A protocol for a randomized double-blind controlled trial.

Directeur de thèse : Madame GERST Adeline, Médecin, CHU de Clermont-Ferrand
(Anesthésie Pédiatrique)

Président du jury : Monsieur BAZIN Jean-Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur FUTIER Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame COSTE Karen, Maître de Conférence des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

COSTILLES Thomas, Michel, Jean

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2019

Apnoeic oxygenation during airway management in infants for elective endotracheal intubation (OXYNEO Trial) :
A protocol for a randomized double-blind controlled trial.

Directeur de thèse : Madame GERST Adeline, Médecin, CHU de Clermont-Ferrand
(Anesthésie Pédiatrique)

Président du jury : Monsieur BAZIN Jean-Etienne, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur FUTIER Emmanuel, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame COSTE Karen, Maître de Conférence des Universités, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'Auvergne

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENALT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation
	Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique

M.	BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M.	CLAVELOU Pierre	Neurologie
M.	DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne

M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel
Mlle GOURMY Carole
Mme FOGLI Anne
Mlle GOUAS Laetitia
M. MARCEAU Geoffroy
Mme MINET-QUINARD Régine
M. ROBIN Frédéric
Mlle VERONESE Lauren
M. DELMAS Julien
Mlle MIRAND Andrey
M. OUCHCHANE Lemlih

M. LIBERT Frédéric
Mlle COSTE Karen
M. EVRARD Bertrand
Mlle AUMERAN Claire
M. POIRIER Philippe
Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Biophysique et Traitement de l'Image
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Biochimie Biologie Moléculaire
Biochimie Biologie Moléculaire
Bactériologie
Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Bactériologie
Bactériologie Virologie
Biostatistiques, Informatique Médicale
et Technologies de Communication
Pharmacologie Médicale
Pédiatrie
Immunologie
Hygiène Hospitalière
Parasitologie et Mycologie
Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie – Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mlle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

A MON PRESIDENT DE THESE

A Monsieur le Professeur Jean-Etienne BAZIN,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Dès la fin de mon externat, vous avez su trouver les mots pour me convaincre de rester à Clermont. Vous avez toujours répondu présent à mes sollicitations durant ces 5 années d'anesthésie-réanimation au CHU ou lors de missions plus lointaines. Veuillez trouver dans ce rôle de président de jury toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A MON JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur Emmanuel FUTIER,

Votre dynamisme et votre esprit critique sont des moteurs pour nous. Merci d'avoir pris le temps de nous transmettre ces connaissances, quelle que soit l'heure du jour ou de la nuit. Vous avez joué un rôle majeur dans la conception et la mise en place de cette étude et avez toujours été à nos côtés pour faciliter les choses, et je vous en remercie. J'espère que ces liens ne feront que se renforcer avec les années. Merci pour tout.

A Madame la Maître de Conférence Karen COSTE,

Merci d'avoir accepté d'être juge de ce travail et d'y apporter votre expertise. Cette étude est encore une fois le reflet de la complémentarité de l'anesthésie et de la réanimation. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

A ma directrice de thèse, Adeline GERST,

Merci d'avoir accepté de me suivre et de m'encadrer dans cette idée saugrenue de vouloir monter une étude interventionnelle chez l'enfant... Ton dynamisme et ta disponibilité ont joué un rôle majeur dans l'aboutissement de ce protocole après tous ces rebondissements et dans sa réalisation actuelle. Reçois ici, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

A Meggy, Clément, Marie Hélène et Thierry pour avoir toujours été là au cours de ces nombreuses années et pour m'avoir permis d'être à cette place aujourd'hui.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales rencontrées au CHU de Clermont-Ferrand, au CH du Puy-en-Velay et au Centre Jean Perrin pour tous ces moments riches en émotions au cours de ces 5 ans d'internat.

A toutes les personnes ayant contribué à la réalisation de ce travail et de mon travail de mémoire : IADEs, étudiants IADEs, Attachés de Recherche Cliniques qui sont un soutien formidable (**Dominique M.** et **Lucile B.** tout particulièrement), à **Bruno P.** pour son extraordinaire travail et sa disponibilité inégalable.

A toute ma famille, mes amis et cointernes qui ont ensoleillé ces années.

« Le succès n'est pas la clé du bonheur. Le bonheur est la clé du succès. Si vous aimez ce que vous faites, vous réussirez. »

*Albert Schweitzer, musicien, philosophe et médecin.
Prix Nobel de la Paix 1952*

Table of Contents

<i>List of tables, figures and appendices</i>	12
<i>List of abbreviations</i>	13
I. ABSTRACT	14
1. Introduction	14
2. Methods and analysis.....	14
3. Strengths and limitations of this study	15
4. Keywords	16
II. BACKGROUND	17
III. METHODS	20
1. Study design and setting.....	20
2. Participants	20
3. Randomization	21
4. Intervention	21
5. Study outcomes.....	24
6. Sample size.....	26
7. Statistical analysis plan.....	26
8. Time frame	28
9. Harms.....	28
10. Auditing.....	29
11. Current status of trial	29
12. Significance and expected benefits.....	29
IV. ETHICS AND DISSEMINATION	30
1. Acknowledgments.....	30
2. Patient consent for publication	30
3. Contributors	30
4. Funding	31
5. Competing interests	31
6. Ethics approval	31
7. Provenance and peer review	31
V. CONCLUSION	32
<i>References</i>	33
<i>Appendices and figures.....</i>	36
<i>Serment d'Hippocrate</i>	53

List of tables, figures and appendices

TABLES :

Table I. Inclusion and exclusion criteria	20
--	----

FIGURES :

Figure 1. Standardized anaesthesia protocol of the OXYNEO Study	52
--	----

APPENDICES :

Appendix I. Parental information note about the OXYNEO study	37
Appendix II. Parental consent form for the OXYNEO study.....	43
Appendix III. Data and Safety Monitoring Board (DSMB) Charter of the OXYNEO study	45
Appendix IV. SPIRIT Checklist of OXYNEO study protocol submission.....	48

List of abbreviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

DSMB : Data and Safety Monitoring Board

ETT : Endotracheal Tube

EtCO₂ : End-tidal Carbon dioxide partial pressure

MAEs : Major Adverse Events

O₂ : Oxygen

PaCO₂ : Partial Pressure of Carbon dioxide in arterial blood

HF : High Flow

IQR : Interquartile Range

LF : Low Flow

PEEP : Positive End Expiratory Pressure

PSV : Pressure Support Ventilation

RT : Rescue Therapy

SC : Standard Care

THRIVE : Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange

I. ABSTRACT

1. Introduction

Hypoxemia is the leading cause of morbidity and mortality in paediatric anaesthesia. It can be major during induction for general anaesthesia at the time of intubation especially in case of difficult access to the airways or repeated attempts. Preoxygenation has been used to maximize oxygen reserves in patients and to prolong the safe apnoeic time during laryngoscopy and intubation phases. Nevertheless, safe apnoea duration remains less than 2 minutes for infants. Apnoeic oxygenation by high flow oxygen delivery from nasal cannula has already shown its effectiveness by increasing apnoea duration in adult patients in intensive care units or in operating room for patients at risk of difficult intubation (bariatric population) and in children. We designed a clinical trial to test the hypothesis that apnoeic oxygenation reduces the incidence and severity of hypoxemia and also decrease adverse events during intubation in infants compared with standard care.

2. Methods and analysis

The OXYNEO trial is a monocenter randomized controlled trial performed in paediatric center in the University Hospital of Clermont-Ferrand, France. 72 infants aged under 24 months requiring intubation for scheduled surgery will be enrolled and allocated to High Flow oxygenation (HF), Low Flow oxygenation (LF) or standard care (SC) in a 1:1:1 allocation with stratification by age (0-6, 6-12 and 12-24 months). Infants allocated to High Flow apnoeic oxygenation receive 1L/Kg bodyweight transnasal oxygen, infants allocated to Low Flow apnoeic oxygenation receive 0,2L/Kg bodyweight transnasal oxygen whereas children in the control arm will not receive any transnasal oxygen

insufflation during apnoea. The primary outcomes is defined as the time in seconds between the onset of apnoea and : 1) Airway management complete or 2) desaturation ($\text{SpO}_2 < 95\%$) Analyses will be conducted on an intention-to-treat basis.

3. Strengths and limitations of this study

- This is the first study investigating the use of apnoeic oxygenation by High Flow nasal cannula during infants airway management in current practice and its effects on hypoxemia's frequency and gravity.
- High Flow oxygenation will be compared at Low Flow oxygenation, as recent study suggest Low Flow is not inferior.
- Apart from the application of apnoeic oxygenation, all other aspects of the intubation process are standardized according to the actual standard of care, ensuring that bias and confounding are minimized and any observed effect can be more reliably attributed to the intervention applied.
- Because knowing apnoea time duration to secure the airway is an important factor of bias for the airway management rapidity, we develop a standardized double-blinded protocol that not allow anaesthesia team to know the apnoeic oxygenation group allowed. It is the first randomized double-blinded study in this population.
- In this study, apnoeic oxygenation by High Flow nasal cannula is only evaluated for infants because this population has the most important risk of hypoxemia and respiratory adverse events due to anatomical and physiological particularity (lower apnoea duration).

4. Keywords

- Apnoeic oxygenation
- Airway management
- Oxygen insufflation
- Paediatric general anaesthesia
- High Flow Nasal Oxygen Therapy

II. BACKGROUND

Compared to adults, infants exhibit reduced apnoea tolerance as a result of increased oxygen consumption, reduced functional residual capacity (1) and greater closing capacity which precipitates airway collapse (2). This leads to higher rates and faster onset of hypoxaemia after cessation of spontaneous or assisted ventilation during the induction of general anaesthesia. Even when infants can be ventilated easily with a face mask (3), respiratory complications are more common than in adults (4), and is actually the most common cause of perioperative morbidity in paediatric elective surgery (5).

The most critical phase of airway management is the period when clinicians attempt to secure the airway with an endotracheal tube (ETT); during this phase, the child is apnoeic and residual oxygen capacity of the lung is being depleted. To improve child-related factors, preoxygenation prior to induction of anaesthesia has been described since 1955 as a mechanism for maximizing oxygen reserves and therefore prolonging the safe apnoeic time available for intubation (6). Without proper preoxygenation, apnoea leads to hypoxaemia within seconds in 1 year old infants (7).

Notwithstanding the increases time of safe apnoea induced by pre-oxygenation, the time frame between the beginning of apnoea and the desaturation may be insufficient to secure airway specially in paediatric anaesthesia. Apnoeic oxygenation is a way of augmenting preoxygenation and aims to extend the duration of safe apnoea by delivering oxygen with high fraction of inspired O₂ during intubation attempts. Apnoeic oxygenation is based on the physiological principle that during apnoea, O₂ is continuously being taken up by the pulmonary circulation at a rate of approximately 3-4 mL/kg per minute to meet metabolic requirements, while only 0.5-0.7 mL/kg per minute carbon dioxide is excreted to the alveoli due to different solubility of carbon dioxide and O₂ in blood and different affinity to haemoglobin. This creates

a negative pressure in the alveoli and subsequently draws gas from the pharynx into the alveoli by a phenomenon called “mass flow”(8). In adults, oxygenation can be maintained for one hour without desaturation, but with an increase in PaCO₂ (9).

A study have recently shown that the safe apnoeic time in healthy infants and children undergoing elective intubation can be substantially extended with a new technique, called Transnasal Humidified Rapid Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) (10,11). THRIVE provides high-flow humidified oxygen through nasal cannula and allows continued peri-laryngoscopy oxygen delivery during apnoea. The benefit of THRIVE in allowing more time for safe intubation is thus likely beneficial to reduce reventilating necessity and thus, the number of laryngoscopies. However, it is a dedicated device, not available in all operating rooms and whose cost, especially the consumables, is important. This is why new high flow nasal cannula has been developed to fit to actual anaesthesia workstations and leading apnoeic oxygenation by High Flow nasal cannula to an interesting concept, available in common practice. Furthermore, recent study suggest that THRIVE is not superior to Low flow apnoeic oxygenation by nasal cannula in a population of children from 1 to 6 years old (12). Only few studies are studying Low Flow apnoeic oxygenation in infants and they have conflicting result about increasing apnea duration (13,14).

There are currently no published randomized studies investigating the use of apnoeic oxygenation by High Flow Nasal cannula during ETT placement for general anaesthesia on incidence and severity of hypoxemia in infants under 24 months in current practice (15) and thus, it is not recommended in pediatric french guidelines (16). In the adult literature, there have been a number of systematic reviews and meta-analyses on the topic of apnoeic oxygenation (17–19). Overall, in adults there is a reduced frequency of oxygen desaturation

when apnoeic oxygenation is used during intubation, especially in patients with respiratory failure (11,19,20).

In order to improve respiratory peri-operative morbidity in infants, our aim is to investigate the efficacy of high flow and low flow oxygenation by nasal cannula in infants aged between 0- and 24-months during airway management by a monocenter randomized trial. We hypothesize that apnoeic oxygenation reduces the frequency of life-threatening oxygen desaturation and increases frequency of first attempt success without hypoxemia in intubation of children compared with standard practice. We also aim to demonstrate that this leads to a reduced proportion of adverse events and that low flow oxygen therapy is non-inferior to High Flow therapy.

III. METHODS

1. Study design and setting

This study is a monocentre, double-blinded, randomized controlled trial evaluating the efficacy of apnoeic oxygenation by high flow nasal cannula during intubation of children aged 0–24 months. The study will be conducted in the paediatric surgery department of our university hospital, in Clermont-Ferrand, France.

2. Participants

Infants will be identified and recruited at the outpatient department consultations, approximately one month before planned surgery.

All Infants scheduled for elective surgery will be screened for inclusion in the study. Children meeting all inclusion criteria and no exclusion criteria (Table I) will be eligible for randomization. Prospective written informed consent will be obtained from the 2 parents before randomization.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
- Infants between 0 (post-conceptional age >41 weeks post amenorrhea) and 24 months of life, and - Scheduled for elective surgery under general anaesthesia, and - Need of orotracheal intubation by direct laryngoscopy or video-laryngoscopy	- Emergency surgery - Crush induction needed - High clinical risk of difficult airway management - Premature before 1 month of life

Table I. Inclusion and exclusion criteria

3. Randomization

Provided parental consent, a computer-generated randomization sequence with variable block sizes will be used in a 1:1:1 ratio. Infants will be stratified according to age (<0-6, 6-12 and 12-24 months) and then randomised to the allocation group at the entry in operating room. Allocated treatment groups will be obtained by on-line secured server and provided by an external person of the anaesthesia team in care of the infant. The anaesthesia team in charge of the infant will not be informed of the group allocation during all the study.

4. Intervention

(Figure 1)

All Infant randomized in the study will benefit from actual standard of care according current French Guidelines of paediatric anaesthesia, by a specific paediatric anaesthesia team:

- Inhaled Induction with facemask in spontaneous ventilation with the following parameters:
 - Fraction inspired by Oxygen = 94%
 - Fraction inspired in SEVOFLURANE = 6%
- After obtaining a sufficient depth of sedation (Guedel stage 3), switch to Pressure Support Ventilation (PSV) with the following parameters:
 - Pressure support level to reach a tidal volume of 7ml/kg body weight.
 - PEEP = 4mmHg
 - Trigger = 0,3L/min
- Placing of a peripheral venous catheter
- Placing High Flow nasal cannula in all patients of the study

- When Expired oxygen fraction will be reached 90%, intravenous induction complements by:
 - o Sufentanil 0.2 to 0.3 μ g/kg
 - o Propofol 1 to 2mg/kg
 - o Cisatracrium 0,15mg/kg at the clinician discretion

Apnoeic Oxygenation

The apnoeic phase will begin at onset of apnoea, characterized by loss of EtCO₂ on the ventilator gas analyser in spontaneous ventilation. The study intervention will be applied at the onset of this period.

Treatment arms

Patients will receive either of the following:

1. Standard Practice: No apnoeic oxygenation
2. Low Flow: apnoeic oxygenation with nasal High Flow cannula with 0,2L/kg/min oxygen,
3. High Flow: apnoeic oxygenation with nasal High Flow cannula with 1L/kg/min oxygen

Oxygen supply will be provided by accessory circuit of anaesthesia workstation, Perseus, (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland), using a specific High Flow Nasal Cannula, Neotech RAM Cannula (Neotech products, Valencia, USA), fitting to our anaesthesia workstation and managed by an external person of the anaesthesia team in charge of the patient (eg. another investigator of the study). The connection (or not) of the nasal cannula to the anaesthesia workstation will be realized behind the workstation, in order to maintain anaesthesia team in charge of the patient blinded from the allocated group.

This way, patient, anaesthesia team and data recorder are blind for the allocated intervention.

Apnoeic Oxygenation will be applied immediately when the mask for preoxygenation will be removed, and maintained throughout the apnoeic period and during intubation attempts. Nasal Cannula will may be removed if rescue bag mask ventilation is required due to desaturation. The nasal cannula will be removed on confirmation of successful ETT placement.

Immediately after apnoea and allocated treatment started, a direct laryngoscopy will be performed to insert a tracheal tube (size of the tube will be adapted to infant age and morphology).

Then 3 situations can occur:

- Intubation will be considered successful if 3 cycles will be completed on the end-tidal capnography waveform on the ventilator gas analyser before SpO₂ reach 95%.
- In case of desaturation <95% before airway endotracheal intubation, face-mask reventilating will be performed until 100% saturation is achieved before performing a new laryngoscopy.
- In case of airway management failure at the end of the 3rd direct laryngoscopy, then start the Rescue Therapy (RT): Patient will be in a situation of unplanned difficult airway management and the study will be stopped in order to allow the implementation of alternative intubation or ventilation techniques (videolaryngoscopy, intubation under fibroscopy, laryngeal mask, etc...).

The occurrence of one of these 3 situations will lead to the end of study.

The following of anaesthetic and surgical management will be at the discretion of the anaesthetist and surgeon in charge of the child, and will not be involved in this study.

5. Study outcomes

Primary-outcomes

The clinically relevant outcome measures for intubation are hypoxemia (incidence and severity) and the number of attempts for a successful intubation, both of which are strongly linked (21,22).

Therefore, the primary outcomes for this study is defined as follows:

- Time, in seconds, between the onset of apnoea (No EtCO₂ curve on the gas analyser) and one of these two issues:
 - Hypoxemia (SpO₂< 95%)
 - Successful first attempt tracheal intubation

Hypoxemia is defined as transcutaneous oxygen saturations (SpO₂) of ≤95% measured with the bedside monitor and with an accurate quality of the trace within the period from the onset of apnoea and the successful ETT insertion (3 similar EtCO₂ in a controlled ventilation mode).

A successful first attempt intubation is defined as a successful intubation (3 similar EtCO₂ curves on gas analyser in controlled ventilation mode) at first attempt without any hypoxemia (SpO₂ ≤95%).

Secondary outcomes

- First attempt success (%),
- Lowest oxygen saturation during total intubation period,
- Need for facemask reventilating,

- Time, in seconds between onset of apnoea and SpO₂ reach 90%, if present,
- Numbers of laryngoscopy attempts,
- Rescue Therapy need (%),
- Occurrence of minor adverse events defined as one of the following in the period starting at the beginning of the intubation attempt until 2 min after intubation: bradycardia, not requiring treatment; hypotension, not requiring treatment; main stem bronchial intubation; oesophageal intubation with immediate recognition; emesis without aspiration; epistaxis; dental or lip trauma,
- Occurrence of major adverse events (MAEs) defined as one of the following in the period starting at the commencement of the intubation attempt until 2 min after intubation: cardiac arrest with or without return of spontaneous circulation; oesophageal intubation with delayed recognition (>60 s); emesis with aspiration; hypotension requiring treatment; bradycardia requiring treatment; laryngospasm; malignant hyperthermia; pneumothorax or pneumomediastinum,
- All relevant study data during the study intervention will be recorded directly onto research data form: includes heart rate, oxygen saturations, blood pressure (these data are automatically recorded) lowest blood pressure during any attempt, highest and lowest pulse rate during attempt.

Data will be collected by automatic acquisition with short sampling rate (5sec) from a dedicated cardio-respiratory monitoring, and by an external person of the anaesthesia team in charge of the infant (eg. external anaesthesia team member).

Data will be stored on a password protected, encrypted storage device at the local site for 5 years after the study end and then destroyed.

6. Sample size

Based on a pilot data collected from 20 patients in our centre and data previously published, considering a standard deviation of the primary endpoint of 30 seconds and a minimum difference between groups of 40 seconds. For a 1st bilateral of error of 1.7% (correction due to multiple comparisons) and a power of 90%, it is necessary to include 16 patients per group to highlight such an effect size. In order to take into account the distribution of the main possible non-Gaussian judgment criterion (23), it is proposed to consider the final inclusion of 24 infants per group.

An interim analysis is planned for half of the inclusions for effect size estimation and statistical power re-estimation. As this is an exploratory analysis, no correction of the risk of error of the first species will be proposed

7. Statistical analysis plan

Statistical analyses will be performed using Stata software (v13, StataCorp, College Station). All statistical tests will be performed at a 5% risk of error alpha.

Results were reported as mean, standard error and corresponding p-value for normally distributed data and median, interquartile range (IQR) and p-value for non-normally distributed data.

The qualitative variables will be expressed in terms of incidence and associated percentages. Graphical representations will, as far as possible, be associated with these analyses. Comparisons between groups will be made systematically 1) without adjustment 2)

by adjusting for factors whose distribution could be unbalanced between groups despite randomization.

Patients will be described and compared between inclusion groups according to the following variables: compliance with eligibility criteria, epidemiological characteristics, clinical characteristics and characteristics of possible treatments.

Randomization will be performed in randomized blocks by considering age stratification of patients into three distinct groups, respectively 0 to less than 6 months, 6 months to less than 1 year and 1 year to 2 years.

The initial comparability of the three randomization groups will be assessed on the main characteristics of the participants and potential factors associated with the main outcome criteria. Any difference between groups on any of these characteristics will be determined based on clinical considerations and not just statistical ones.

A description of the protocol deviations, the patient's distribution according to these deviations and the causes of abandonment will also be described. The number of patients included and the inclusion curve will be presented by group. Analysis will be by intention-to-treat.

With regard to studying the impact of apnoeic oxygen therapy using High and Low flow oxygen therapy by nasal cannula during anaesthetic induction in children under 2 years of age who require scheduled surgery requiring general anaesthesia with orotracheal intubation, the main analysis, regarding the time (in seconds) measured between the onset of apnoea and the occurrence of 95% pulse oximeter saturation and/or successful intubation and started ventilation, will consider a comparison of the three study groups (Control group, Low Flow oxygen group and High Flow oxygen group) by ANOVA or Kruskal-Wallis (KW) test if ANOVA conditions are not met (normality verified by Shapiro-Wilk test and equal variances by Bartlett

test). If appropriate (p-value omnibus <0.05), a post-hoc test for multiple comparisons will be proposed: Tukey-Kramer test post ANOVA or Dunn test after KW. The results will be expressed in terms of effect size and 95% confidence interval.

Descriptive statistics will be used to report on the baseline characteristics of the total study cohort and each subgroup. The primary and secondary outcome measures investigating binary clinical outcomes will be compared using a χ^2 test, and the difference between treatment groups will be reported as the risk difference, 95% CI and p-value.

8. Time frame

It is anticipated that a one-year recruitment period is needed to achieve the required sample size.

9. Harms

Given potential Major Adverse Events studied, as described above, an interim safety analysis will be performed after half patients were enrolled. The independent Data and Safety Monitoring Board (DSMB) will recommend that the trial be stopped if it is found that the conduct of the trial compromises patient safety.

All adverse events thought to be related to the trial will be reported to the trial coordinating center. According to the French Public Health Code, all suspected unexpected serious adverse events will be reported to the ANSM. In addition, this information will be submitted to the DSMB.

10. Auditing

An independent DSMB, composed of three persons (Pr. Souhayl DAHMANI, paediatric anaesthesia expert, Fabrice KWIATKOWSKI, statistician and Dr Nadia SAVY, paediatric intensivist) will monitor the safety of the trial. The DSMB will be responsible for safeguarding the interests of trial participants, assessing the safety and efficacy of the interventions during the trial, and for monitoring the overall conduct of the clinical trial.

11. Current status of trial

The study enrolment has started since August, 6th 2019 in Perioperative Medicine Unit (MPO), University Hospital of Clermont-Ferrand, France.

12. Significance and expected benefits

This monocentric double blinded randomized trial may confirm the role of apnoeic oxygenation during airway management in infants. As well as hypoxemia is the first anaesthesia adverse events, especially during airway management in this population, apnoeic oxygenation by nasal cannula seems to be a simple, bedside, reliable technique to improve perioperative security. The study will provide high-fidelity data according to daily-life practice and the findings will easily be translated into clinical practice. In case of efficacy, it should become an easy-to-use, reliable technique, useful in daily-life paediatric anaesthesia to prevent respiratory-associated perioperative morbidity.

IV. ETHICS AND DISSEMINATION

Prospective written informed consent is obtained before inclusion, from the 2 parents or guardian.

Results from the study will be submitted to a peer-reviewed journal for publication and for presentation at national and international conferences. Once the outcomes are known, targeted knowledge translation activities will be developed and work to incorporate the results into airway management guidelines will be undertaken.

1. Acknowledgments

The authors would like to thank the parents and infants participating in this trial and the medical, nursing and research teams for their help in study setup, recruitment, data collection and monitoring of study data.

2. Patient consent for publication

Not required.

3. Contributors

Thomas Costilles, Adeline Gerst and Jean-Michel Constantin were responsible for identifying the research question and contributing the drafting of the protocol. Thomas Costilles, Adeline Gerst, and Jean-Michel Constantin, have contributed to the development of the protocol and study design. Bruno Pereira developed analysis in the study. Bruno Peireira provided expert statistical advice and input. Thomas Costilles was responsible for drafting this paper, with comments and feedback from all other authors. All authors attest to having

approved the final manuscript. Thomas Costilles and Adeline Gerst take responsibility for the manuscript as a whole.

4. Funding

This research is promoted by University Hospital of Clermont-Ferrand, France.

5. Competing interests

None

6. Ethics approval

The study protocol has been reviewed and approved by ethics committees in France (SI RIPH : 18/12/21/44512, EudraCT 2018-004127-36) in Mai 23, 2019 and ANSM in February 7, 2019.

It was registered at <http://www.clinicaltrial.gov> on Mai 25, 2019 with trial identification number NCT03967769.

7. Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed.

V. CONCLUSION

In order to reduce anaesthesia-related adverse events, several procedures have been developed since years. Preoxygenation is one of the most used technics to prevent hypoxemia during airway management. However, safe apnoea duration still remains under 2 minutes among specific population (obese, intensive care patients and infants), and is linked to a potential major morbidity in actual standard of care.

Apnoeic oxygenation is a recent concept, initially using Humidified High Flow Nasal Oxygen therapy, which is a widely used therapy in intensive care for both adults and paediatric spontaneously breathing patients. It's recent use in anesthetized patients have led to increase even more safe apnoea duration, especially for children, but it remains difficult to use in actual standard of care. Furthermore, some observational study suggest that Low flow is not inferior to High flow rate.

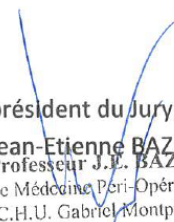
This study aim is to test the hypothesis that, in addition to extended safe apnoea duration, Apnoeic oxygenation reduce incidence and severity of hypoxemia during airway management of infants, and therefore improve anaesthesia related safety, and to identify the rate flow needed to this improved infant's anaesthesia management.

If low-flow oxygen administration with nasal cannula is non-inferior compared with high-flow, it could have a direct clinical impact. Oxygen and standard nasal cannula are ubiquitously available and apnoeic oxygenation could be recommended during routine intubation for infants, like it is for high risk adult patients(24).

Le doyen de l'UFR de Médecine,
Pr Pierre CLAVELOU



Le président du Jury,
Pr Jean-Etienne BAZIN
Professeur J.-E. BAZIN
Pôle Médecine Peri-Opératoire
C.H.U. Gabriel Montpied
58, rue Montalembert
63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX
N° RPPS : 10003163218



References

1. Schibler A, Hall GL, Businger F, Reinmann B, Wildhaber JH, Cernelc M, et al. Measurement of lung volume and ventilation distribution with an ultrasonic flow meter in healthy infants. *Eur Respir J*. 1 oct 2002;20(4):912-8.
2. Patel R, Lenczyk M, Hannallah RS, McGill WA. Age and the onset of desaturation in apnoeic children. *Can J Anaesth*. 1 sept 1994;41(9):771-4.
3. Engelhardt T, Weiss M. Difficult Mask Ventilation and Muscle Paralysis. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 avr 2013;118(4):994-994.
4. Morray JP, Geiduschek JM, Caplan RA, Posner KL, Gild WM, Cheney FW. A Comparison of Pediatric and Adult Anesthesia Closed Malpractice Claims. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 mars 1993;78(3):461-7.
5. Habre W, Disma N, Virag K, Becke K, Hansen TG, Jöhr M, et al. Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe. *Lancet Respir Med*. 1 mai 2017;5(5):412-25.
6. Dupeyrat A, Dubreuil M, Ecoffey C. Preoxygenation in Children. [Letter]. *Anesth Analg*. nov 1994;79(5).
7. Hardman JG, Wills JS. The development of hypoxaemia during apnoea in children: a computational modelling investigation. *Br J Anaesth*. 1 oct 2006;97(4):564-70.
8. Bartlett RG, Brubach HF, Specht H. Demonstration of a ventilatory mass flow during ventilation and apnea in man. *J Appl Physiol*. janv 1959;14(1):97-101.
9. Frumin MJ, Epstein RM, Cohen G. Apneic oxygenation in man. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 1 nov 1959;20(6):789-98.
10. Humphreys S, Lee-Archer P, Reyne G, Long D, Williams T, Schibler A. Transnasal humidified rapid-insufflation ventilatory exchange (THRIVE) in children: a randomized

controlled trial[†]. Br J Anaesth. 1 févr 2017;118(2):232-8.

11. Patel A, Nouraei S a. R. Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. Anaesthesia. 70(3):323-9.

12. Riva T, Pedersen TH, Seiler S, Kasper N, Theiler L, Greif R, et al. Transnasal humidified rapid insufflation ventilatory exchange for oxygenation of children during apnoea: a prospective randomised controlled trial. Br J Anaesth. 1 mars 2018;120(3):592-9.

13. Olayan L, Alatassi A, Patel J, Milton S. Apnoeic oxygenation by nasal cannula during airway management in children undergoing general anaesthesia: a pilot randomised controlled trial. Perioper Med. 21 févr 2018;7(1):3.

14. Soneru CN, Hurt HF, Petersen TR, Davis DD, Braude DA, Falcon RJ. Apneic nasal oxygenation and safe apnea time during pediatric intubations by learners. Pediatr Anesth. 2019;29(6):628-34.

15. Scott A, Chua O, Mitchell W, Vlok R, Melhuish T, White L. Apneic Oxygenation for Pediatric Endotracheal Intubation: A Narrative Review. J Pediatr Intensive Care. 13 févr 2019;(8):117-21.

16. Dadure C, Sabourdin N, Veyckemans F, Babre F, Bourdaud N, Dahmani S, et al. Management of the child's airway under anaesthesia: The French guidelines. Anaesth Crit Care Pain Med. 23 févr 2019;

17. Binks MJ, Holyoak RS, Melhuish TM, Vlok R, Hodge A, Ryan T, et al. Apnoeic oxygenation during intubation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. Heart Lung J Cardiopulm Acute Care. 1 nov 2017;46(6):452-7.

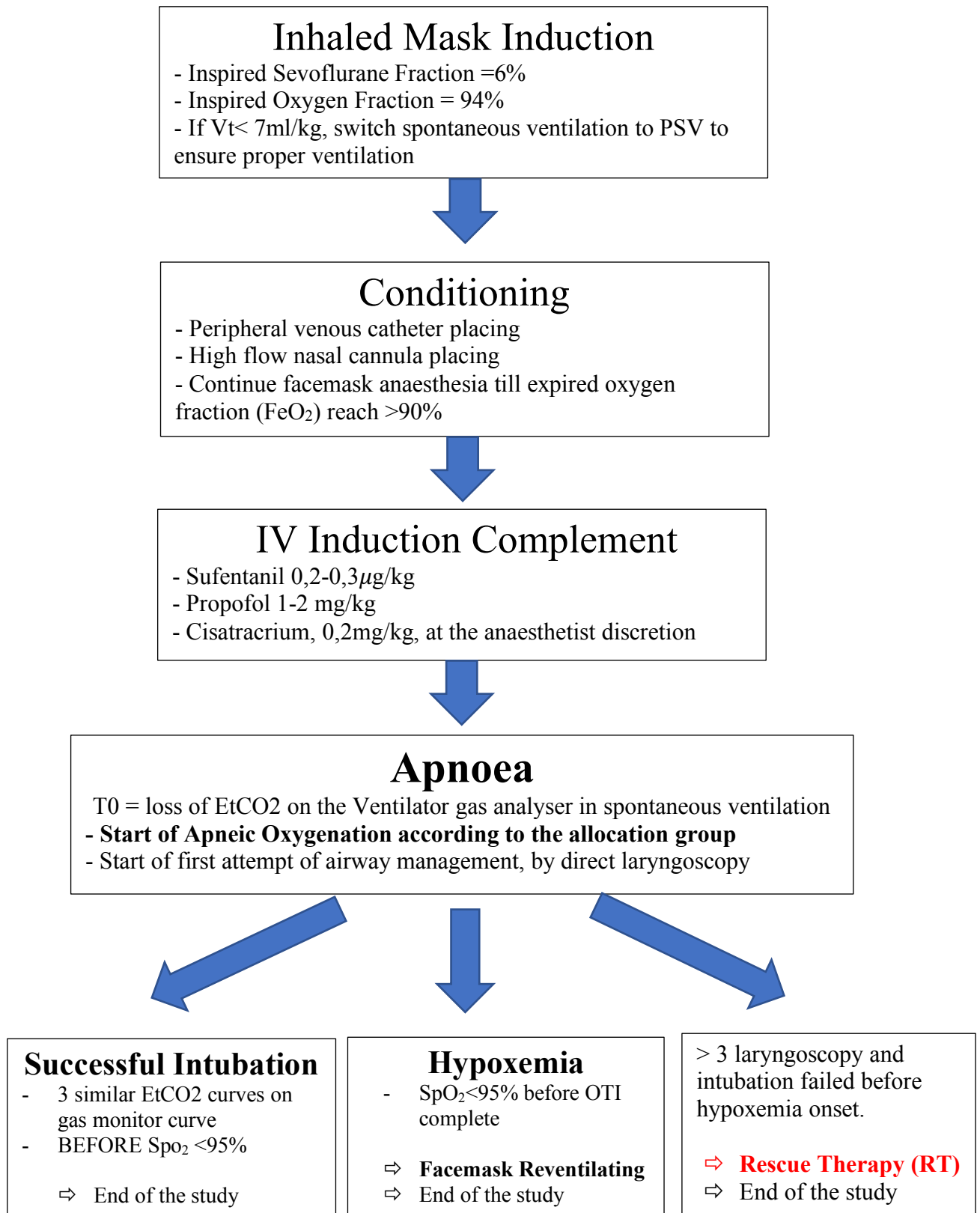
18. Holyoak RS, Melhuish TM, Vlok R, Binks M, White LD. Intubation using apnoeic oxygenation to prevent desaturation: A systematic review and meta-analysis. J Crit Care. 1 oct

2017;41:42-8.

19. White LD, Melhuish TM, White LK, Wallace LA. Apnoeic Oxygenation during Intubation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 1 janv 2017;45(1):21-7.
20. Jaber S, Monnin M, Girard M, Conseil M, Cisse M, Carr J, et al. Apnoeic oxygenation via high-flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. *Intensive Care Med*. 1 déc 2016;42(12):1877-87.
21. Fiadjoe JE, Nishisaki A, Jagannathan N, Hunyady AI, Greenberg RS, Reynolds PI, et al. Airway management complications in children with difficult tracheal intubation from the Pediatric Difficult Intubation (PeDI) registry: a prospective cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 1 janv 2016;4(1):37-48.
22. Long E, Sabato S, Babl FE. Endotracheal intubation in the pediatric emergency department. *Pediatr Anesth*. 2014;24(12):1204-11.
23. Noether GE. Sample Size Determination for Some Common Nonparametric Tests. *J Am Stat Assoc*. 1 juin 1987;82(398):620-45-7.
24. Langeron O, Nouette-Gaulain K, Amour J, Fletcher D, Velly L. Intubation difficile et extubation en anesthésie chez l'adulte [Internet]. Société Française d'Anesthésie-Réanimation; 2017 sept [cité 13 juill 2018]. Disponible sur: <http://sfar.org/actualisation-de-recommandations-intubation-difficile-et-extubation-en-anesthesie-chez-ladulte/>

Appendices and figures

Figure 1. Standardized anaesthesia protocol of the OXYNEO Study



NOTE D'INFORMATION

Oxygénation apnéique par oxygène nasal durant l'intubation chez le nourrisson en chirurgie réglée : Essai monocentrique randomisé contrôlé

- **Promoteur**
C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

- **Investigateur principal :**
Docteur Adeline GERST, Praticien Hospitalier
Service d'anesthésie pédiatrique, Pôle Médecine Péri-Opératoire, CHU Estaing,
1 Place Lucie Aubrac 63000 Clermont Ferrand
agerst@chu-clermontferrand.fr

Madame, Monsieur,

Votre enfant doit bénéficier d'un **acte programmé se déroulant sous anesthésie générale**.

Cette anesthésie générale nécessite la mise en place d'une assistance respiratoire temporaire afin de garantir l'apport d'oxygène suffisant à votre enfant tout au long de l'intervention. Cette assistance se fait au moyen d'un petit tuyau (appelé sonde d'intubation), insérée dans la trachée par l'anesthésiste avant le début de l'intervention chirurgicale, après l'endormissement de votre enfant.

Ce moment, appelé « intubation », est à risque de complications respiratoires chez l'enfant, en particulier chez les plus petits, et/ou ayant des antécédents de bronchiolite ou d'asthme du nourrisson.

Actuellement, en France, il n'existe pas de recommandations sur l'utilisation d'oxygène au cours de l'intubation chez l'enfant, alors que ces techniques sont recommandées chez les patients adultes à risque (obèses, insuffisants respiratoires).

Dans ce contexte, il vous a donc été proposé lors de la consultation d'anesthésie que votre enfant participe à une étude visant à comparer la prise en charge actuelle standard (sans apport d'oxygène) par rapport à une administration complémentaire d'oxygène par lunettes nasales.

L'objectif de cette étude est de démontrer que l'apport d'oxygène au cours de l'intubation permet d'améliorer la sécurité de ce geste en diminuant la survenue et l'intensité des désaturations (déficit temporaire en oxygène dans le sang).

Avant d'accepter que votre enfant participe à cette étude, il est important que vous lisiez ce formulaire et que vous en compreniez bien le contenu. Ce formulaire décrit les objectifs, les conditions de réalisation et les contraintes de cette étude. Il décrit également le droit qui est le vôtre de retirer votre enfant de l'étude à tout moment. Si vous acceptez qu'il participe à cette étude, vous recevrez un exemplaire de ce document à conserver.

La participation à cette étude est entièrement volontaire. Votre refus de faire participer votre enfant ou votre volonté de retirer votre consentement avant la fin de l'étude n'aura aucune influence sur la qualité des soins médicaux ultérieurs qui lui seront prodigués.

Sa participation à cette étude pourra être interrompue par votre médecin ou par l'investigateur principal de la recherche, sans votre consentement. Si tel était le cas, cela pourrait être dû à l'existence de nouvelles connaissances concernant la thématique étudiée dans ce protocole.

Le déroulement de l'étude est le suivant :

Lors de la consultation d'anesthésie, un médecin impliqué dans cette étude vous propose que votre enfant participe à l'étude. Dans les 24 heures avant le début de l'intervention chirurgicale et si vous êtes d'accord, votre consentement écrit est recueilli. Simplement au moment de l'induction de l'anesthésie générale votre enfant bénéficiera au non d'une oxygénation délivrée par une canule nasale. Plus précisément 3 groupes de patients sont déterminés par tirage sort.

- **Groupe Contrôle** : Pas d'oxygène délivré

- **Groupe Oxygène Faible débit** : administration de l'oxygène avec un débit de 0,2L/kg/minute
- **Groupe Oxygène Haut débit** : administration de l'oxygène à 1L/kg/min

Dans un souci de rigueur scientifique, ni vous, ni le personnel soignant prenant en charge votre enfant ne sauraient à quel groupe il appartient (c'est une personne extérieure à l'équipe d'anesthésistes qui règlera le respirateur selon le groupe).

Cette étude ne modifie pas la prise en charge anesthésique et chirurgicale de votre enfant. Seul l'ajout de lunettes nasales (fin tuyau positionné au niveau des narines et relié à l'oxygène) pour l'ensemble des enfants au cours de l'intubation diffère de la prise en charge habituelle. La durée d'utilisation de l'oxygénothérapie est de l'ordre de quelques minutes (<5 minutes). Les paramètres étudiés sont les paramètres utilisés pour garantir la sécurité au cours de toute anesthésie générale. Deux débits d'oxygène seront comparés afin de déterminer le débit optimal.

Les bénéfices attendus pour votre enfant (groupes avec apport d'oxygène) sont la diminution de la fréquence et de la gravité des complications respiratoires dues à l'anesthésie, en particulier de l'hypoxémie (baisse de l'oxygénation sanguine) qui est une des complications les plus fréquentes de l'anesthésie générale et qui dans les cas les plus graves, lors d'une hypoxémie prolongée peut être responsable d'arrêts cardiaques ou de séquelles neurologiques. Concernant les enfants inclus dans le groupe contrôle, aucun bénéfice individuel n'est attendu, hormis le fait de bénéficier d'un protocole d'anesthésie standardisé appliquant strictement les dernières recommandations françaises en vigueur visant à diminuer le risque de complications péri-opératoires. Ce protocole anesthésique est identique au protocole anesthésique utilisé chez les enfants ne participant pas à l'étude dans notre service.

Les risques potentiels de cette technique sont minimes comparés aux bénéfices attendus. Seule une irritation temporaire de l'orifice des narines peut survenir dans de rares cas. L'oxygénothérapie aux lunettes est une technique non invasive très utilisée, que ce soit

chez l'adulte ou chez l'enfant, associée à une très bonne tolérance, y compris sur des durées de plusieurs jours, avec un recul de plusieurs dizaines d'années.

La durée de participation à l'étude pour chaque patient correspond à la durée de l'intervention chirurgicale + 2 heures de surveillance en salle de réveil, soit 8 heures au maximum.

La participation à un autre protocole de recherche clinique pendant la durée de l'étude est autorisée, sauf si cette étude concerne l'anesthésie.

Il n'y a pas de période d'exclusion, votre enfant peut donc participer à une autre étude dès la fin de celle-ci.

Il n'y a pas d'indemnisation liée à la participation à l'étude.

La participation de votre enfant à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche il doit être affilié(e) ou bénéficier d'un régime de sécurité sociale, et ne pas être placé sous sauvegarde de justice.

Le CHU de Clermont-Ferrand, qui organise cette recherche en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, contrat n°147161). Dans le cas où l'état de santé de votre enfant serait altéré du fait de votre participation à l'étude, conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Est 2 le 23/05/2019 ainsi que l'autorisation préalable de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Protection de vos données personnelles :

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du promoteur à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

A cette fin, les données médicales anonymisées concernant votre enfant, nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.

Ces données seront anonymisées et identifiées par un numéro de code et ses initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées au minimum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de ses données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement des données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou dpd@chu-clermontferrand.fr)

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des

dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui le suit dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que les droits Informatique et Libertés de votre enfant ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier. Lorsque vous aurez lu cette note d'information et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant le médecin investigateur, il vous sera proposé, si vous en êtes d'accord, de donner votre consentement écrit en signant le document préparé à cet effet.

Appendix II. Parental consent form for the OXYNEO study

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

Oxygénation apnéique par oxygène nasal durant l'intubation chez le nourrisson en chirurgie réglée : Essai monocentrique randomisé contrôlé

Promoteur :

C.H.U. de Clermont-Ferrand - 58 Rue de Montalembert - 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

Investigateur principal :

Docteur Adeline GERST, Praticien Hospitalier - Service d'anesthésie pédiatrique, Pôle Médecine Péri-Opératoire, CHU Estaing - 1 Place Lucie Aubrac 63000 Clermont Ferrand

Nous soussignons,

M^{me} (*nom, prénom*).....

M. (*nom, prénom*).....

Parents de l'enfantNé(e) le/...../.....

Déclarons :

- que le Docteur (*nom, prénom, téléphone*) nous a proposé de participer à l'étude sus nommée,
- qu'il nous a expliqué en détail le protocole,
- qu'il nous a notamment fait connaître :
 - l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
 - les contraintes et les risques potentiels encourus
 - mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
 - mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
 - que, si je le souhaite, à son terme, je serais informé(e) par le médecin investigateur de ses résultats globaux
 - que le Comité de Protection des Personnes EST 2 a émis un avis favorable en date du 23/05/2019
 - que l'ANSM a délivré une autorisation pour cette étude.
 - que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche.

- que la signature de ce consentement ne décharge pas l'investigateur et le promoteur de leur responsabilité respective.
- que nous avons répondu en toute bonne foi aux questions concernant l'état de santé de notre enfant et sa participation à d'autres études,

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que les droits d'accès, de rectification, d'opposition et de limitation du traitement des données prévu par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui suit votre enfant dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise.

Je m'engage à ne cacher, aux médecins investigateurs, aucune information relative à l'état de santé de mon enfant et à répondre en toute franchise aux questions qui me sont posées.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement que mon enfant participe à cette recherche impliquant la personne humaine dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement.

Nom et prénom du patient :

.....

Nom de l'investigateur :

.....

Date :...../...../.....

Signature des 2 parents

Précédée de la mention « Lu et compris » :

Date :...../...../.....

Signature

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement

Charte de fonctionnement pour le comité de surveillance indépendant (CSI) de l'étude OXYNEO

Version du document

V1.0 du 20/03/2019

Introduction

Ce document constitue la charte de fonctionnement du Comité de Surveillance Indépendant (CSI) de l'étude intitulée : OXYNEO, désignée par l'identifiant EudraCT **2018-004127-36**

La Charte définit les principales responsabilités du Comité de Surveillance Indépendant : sa composition, ses objectifs et les relations du CSI avec les autres acteurs de l'essai. La Charte décrit également les procédures permettant d'assurer la confidentialité, les modalités de communication, les instructions de suivi statistique à mettre en œuvre par le CSI et un aperçu du contenu des rapports qui seront fournis par le promoteur au Comité de Surveillance Indépendant.

Responsabilités principales du CSI

Les membres du CSI identifiés dans la présente Charte sont responsables de la protection des intérêts des participants à l'étude, de l'évaluation de la sécurité et l'efficacité des procédures de l'étude et s'assurent du bon déroulement et de la conduite générale de l'étude OXYNEO.

Le CSI avisera les investigateurs de l'étude qui seront chargés d'examiner rapidement les recommandations proposées, de décider s'il y a lieu de poursuivre ou de mettre fin à l'étude, et de déterminer si des modifications au protocole ou des modifications de la conduite de l'étude sont nécessaires.

Organisation

- **Composition**

Le CSI est un groupe indépendant, multidisciplinaire composé des médecins experts dans la pathologie étudiée et d'un biostatisticien qui, collectivement, ont une expérience spécifique dans la gestion et la conduite des essais cliniques.

CSI expert clinique :

Professeur Souhayl DAHMANI.

Chef de Service du Département d'Anesthésiologie et Réanimation (DAR).

Responsable de la Fédération des DAR : Robert Debré & Necker-Enfants Malades

Hôpital Robert Debré. Université Paris Diderot

48 Boulevard Sérurier 75019 Paris.

Tel : 01-40-03-41-83

Mail : souhayl.dahmani@rdb.aphp.fr

CSI expert clinique :

Docteur Nadia Savy

Praticien Hospitalier en Réanimation Néonatale et Pédiatrique

Hôpital Estaing, CHU Clermont-Ferrand.

1 Place Lucie Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand.

Tel :

Mail :

CSI biostatisticien / méthodologiste :

Fabrice KWIATKOWSKI

Biostatisticien retraité du CLC Jean Perrin, Clermont- Ferrand

Membre du Comité de protection des Personnes Sud Est 6

35, rue de Vignoux, 63730 Mirefleurs

Tél : 04-73-39-28-64

Mail : fabrice@kwiatkowski.fr

Les membres du CSI sont nommés pour la durée de l'essai clinique. Dans le cas où un membre est dans l'impossibilité de poursuivre sa participation au CSI, le promoteur et l'investigateur principal le remplace. Le CSI peut être force de proposition pour ce remplacement.

- **Organisation**

Les dates, horaires et le calendrier des réunions du CSI sont déterminés par accord mutuel entre les membres du CSI et le promoteur.

Le promoteur est responsable de ce qui suit :

- Rendre disponibles pour le CSI toutes les ressources nécessaires pour s'acquitter de ses fonctions (par exemple, la dernière version du protocole) ;
- Communiquer toute information pertinente à l'étude, y compris des données externes (littérature scientifique et médicale, les résultats d'autres essais) ;
- Assurer l'exhaustivité et l'exactitude de toutes les données recueillies ;
- Fournir au CSI le rapport ouvert de l'étude.

- **Réunions du CSI**

Les membres du CSI peuvent se rencontrer chaque fois qu'ils le décident ou se contacter par téléphone ou par courrier électronique afin de discuter de la sécurité des participants à l'essai. Une réunion d'analyse intermédiaire sera organisée pour examiner les données relatives à l'efficacité du traitement, à la sécurité des patients et à la qualité de la conduite d'essai. Des

réunions complémentaires seront organisées en cas de survenue d'évènements indésirables graves afin de statuer sur l'imputabilité éventuelle du protocole d'étude ainsi que sur la poursuite ou non de l'étude.

Recommandations émises par le CSI

Au décours de chaque réunion, le CSI fera une recommandation à l'investigateur principal et au promoteur sur la poursuite ou non de l'étude.

Conformément au protocole de l'étude, et en accord avec les membres du CSI, le CSI examinera les données concernant :

- Incidence et gravité de la survenue d'une hypoxémie pendant la phase de protection des voies aériennes
- Survenue d'évènements indésirables graves
- Complications cardio-respiratoires

Sur la base des évaluations de ces résultats, le CSI décidera s'il souhaite des données supplémentaires de la part du centre promoteur et quand effectuer la prochaine analyse des données.

Les recommandations seront envoyées au promoteur et à l'investigateur coordonnateur qui aura la charge de les communiquer aux autres investigateurs.

L'investigateur coordonnateur et le promoteur sont conjointement responsables avec le CSI de la protection des patients participant et du bon déroulement de l'étude.

Les recommandations du CSI visant à modifier le protocole ou la conduite de l'étude seront examinées et acceptées ou rejetées par l'investigateur coordonnateur et le promoteur.

L'investigateur coordonnateur et le promoteur seront conjointement responsables de décider de continuer ou d'arrêter l'étude sur la base des recommandations émises par le CSI.

Le CSI maintiendra la confidentialité de toutes les informations qu'il reçoit, dans l'intérêt des patients.

Appendix IV. SPIRIT Checklist of OXYNEO study protocol submission to BMJ Open



SPIRIT 2013 Checklist: Recommended items to address in a clinical trial protocol and related documents*

Section/item	Item No	Description
Administrative information		
Title	1	Descriptive title identifying the study design, population, interventions, and, if applicable, trial acronym – PAGE 1
Trial registration	2a	Trial identifier and registry name. If not yet registered, name of intended registry – PAGE 31
	2b	All items from the World Health Organization Trial Registration Data Set – PAGE 31
Protocol version	3	Date and version identifier – NC
Funding	4	Sources and types of financial, material, and other support – PAGE 31
Roles and responsibilities	5a	Names, affiliations, and roles of protocol contributors – PAGES 30-31
	5b	Name and contact information for the trial sponsor – NC
	5c	Role of study sponsor and funders, if any, in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication, including whether they will have ultimate authority over any of these activities PAGE 31
	5d	Composition, roles, and responsibilities of the coordinating centre, steering committee, endpoint adjudication committee, data management team, and other individuals or groups overseeing the trial, if applicable (see Item 21a for data monitoring committee)
Introduction		
Background and rationale	6a	Description of research question and justification for undertaking the trial, including summary of relevant studies (published and unpublished) examining benefits and harms for each intervention – PAGES 17-18-19
	6b	Explanation for choice of comparators – PAGES 18-19
Objectives	7	Specific objectives or hypotheses – PAGE 19

Trial design	8	Description of trial design including type of trial (eg, parallel group, crossover, factorial, single group), allocation ratio, and framework (eg, superiority, equivalence, noninferiority, exploratory) – PAGE 20
--------------	---	---

Methods: Participants, interventions, and outcomes

Study setting	9	Description of study settings (eg, community clinic, academic hospital) and list of countries where data will be collected. Reference to where list of study sites can be obtained – PAGE 20
Eligibility criteria	10	Inclusion and exclusion criteria for participants. If applicable, eligibility criteria for study centres and individuals who will perform the interventions (eg, surgeons, psychotherapists) – PAGES 20
Interventions	11a	Interventions for each group with sufficient detail to allow replication, including how and when they will be administered – PAGES 21-22-23
	11b	Criteria for discontinuing or modifying allocated interventions for a given trial participant (eg, drug dose change in response to harms, participant request, or improving/worsening disease) – PAGE 24
	11c	Strategies to improve adherence to intervention protocols, and any procedures for monitoring adherence (eg, drug tablet return, laboratory tests) – PAGE 21
	11d	Relevant concomitant care and interventions that are permitted or prohibited during the trial – PAGE 23-24
Outcomes	12	Primary, secondary, and other outcomes, including the specific measurement variable (eg, systolic blood pressure), analysis metric (eg, change from baseline, final value, time to event), method of aggregation (eg, median, proportion), and time point for each outcome. Explanation of the clinical relevance of chosen efficacy and harm outcomes is strongly recommended – PAGES 24-25
Participant timeline	13	Time schedule of enrolment, interventions (including any run-ins and washouts), assessments, and visits for participants. A schematic diagram is highly recommended (see Figure) – PAGES 22-23-24 and Figure 1
Sample size	14	Estimated number of participants needed to achieve study objectives and how it was determined, including clinical and statistical assumptions supporting any sample size calculations – PAGE 26
Recruitment	15	Strategies for achieving adequate participant enrolment to reach target sample size – PAGE 28

Methods: Assignment of interventions (for controlled trials)

Allocation:

Sequence generation	16a	Method of generating the allocation sequence (eg, computer-generated random numbers), and list of any factors for stratification. To reduce predictability of a random sequence, details of any planned restriction (eg, blocking) should be provided in a separate document that is unavailable to those who enrol participants or assign interventions – PAGE 21
Allocation concealment mechanism	16b	Mechanism of implementing the allocation sequence (eg, central telephone; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes), describing any steps to conceal the sequence until interventions are assigned – PAGE 21
Implementation	16c	Who will generate the allocation sequence, who will enrol participants, and who will assign participants to interventions – PAGE 21
Blinding (masking)	17a	Who will be blinded after assignment to interventions (eg, trial participants, care providers, outcome assessors, data analysts), and how – PAGE 22
	17b	If blinded, circumstances under which unblinding is permissible, and procedure for revealing a participant's allocated intervention during the trial – PAGE 23

Methods: Data collection, management, and analysis

Data collection methods	18a	Plans for assessment and collection of outcome, baseline, and other trial data, including any related processes to promote data quality (eg, duplicate measurements, training of assessors) and a description of study instruments (eg, questionnaires, laboratory tests) along with their reliability and validity, if known. Reference to where data collection forms can be found, if not in the protocol – PAGES 25-26
	18b	Plans to promote participant retention and complete follow-up, including list of any outcome data to be collected for participants who discontinue or deviate from intervention protocols – PAGES 25-26
Data management	19	Plans for data entry, coding, security, and storage, including any related processes to promote data quality (eg, double data entry; range checks for data values). Reference to where details of data management procedures can be found, if not in the protocol – PAGES 25-26
Statistical methods	20a	Statistical methods for analysing primary and secondary outcomes. Reference to where other details of the statistical analysis plan can be found, if not in the protocol – PAGES 26-27-28
	20b	Methods for any additional analyses (eg, subgroup and adjusted analyses) – PAGES 26-27-28

- 20c Definition of analysis population relating to protocol non-adherence (eg, as randomised analysis), and any statistical methods to handle missing data (eg, multiple imputation) – [PAGES 26-27-28](#)

Methods: Monitoring

- | | | |
|-----------------|-----|---|
| Data monitoring | 21a | Composition of data monitoring committee (DMC); summary of its role and reporting structure; statement of whether it is independent from the sponsor and competing interests; and reference to where further details about its charter can be found, if not in the protocol. Alternatively, an explanation of why a DMC is not needed – PAGE 27 |
| | 21b | Description of any interim analyses and stopping guidelines, including who will have access to these interim results and make the final decision to terminate the trial – PAGES 27-28 |
| Harms | 22 | Plans for collecting, assessing, reporting, and managing solicited and spontaneously reported adverse events and other unintended effects of trial interventions or trial conduct – PAGE 28 |
| Auditing | 23 | Frequency and procedures for auditing trial conduct, if any, and whether the process will be independent from investigators and the sponsor – PAGE 29 |

Ethics and dissemination

- | | | |
|--------------------------|-----|--|
| Research ethics approval | 24 | Plans for seeking research ethics committee/institutional review board (REC/IRB) approval – PAGE 31 |
| Protocol amendments | 25 | Plans for communicating important protocol modifications (eg, changes to eligibility criteria, outcomes, analyses) to relevant parties (eg, investigators, REC/IRBs, trial participants, trial registries, journals, regulators) – PAGE 31 |
| Consent or assent | 26a | Who will obtain informed consent or assent from potential trial participants or authorised surrogates, and how (see Item 32) – PAGE 30 |
| | 26b | Additional consent provisions for collection and use of participant data and biological specimens in ancillary studies, if applicable – NA |
| Confidentiality | 27 | How personal information about potential and enrolled participants will be collected, shared, and maintained in order to protect confidentiality before, during, and after the trial – PAGES 25-26 |
| Declaration of interests | 28 | Financial and other competing interests for principal investigators for the overall trial and each study site – PAGE 31 |

Access to data	29	Statement of who will have access to the final trial dataset, and disclosure of contractual agreements that limit such access for investigators – PAGES 30-31
Ancillary and post-trial care	30	Provisions, if any, for ancillary and post-trial care, and for compensation to those who suffer harm from trial participation – NA
Dissemination policy	31a	Plans for investigators and sponsor to communicate trial results to participants, healthcare professionals, the public, and other relevant groups (eg, via publication, reporting in results databases, or other data sharing arrangements), including any publication restrictions – PAGE 30
	31b	Authorship eligibility guidelines and any intended use of professional writers – PAGE 30
	31c	Plans, if any, for granting public access to the full protocol, participant-level dataset, and statistical code – PAGE 30

Appendices

Informed consent materials	32	Model consent form and other related documentation given to participants and authorised surrogates – Appendix
Biological specimens	33	Plans for collection, laboratory evaluation, and storage of biological specimens for genetic or molecular analysis in the current trial and for future use in ancillary studies, if applicable – NA

*It is strongly recommended that this checklist be read in conjunction with the SPIRIT 2013 Explanation & Elaboration for important clarification on the items. Amendments to the protocol should be tracked and dated. The SPIRIT checklist is copyrighted by the SPIRIT Group under the Creative Commons "[Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#)" license.

Serment d'Hippocrate

(Conseil national de l'ordre des médecins)
SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Apnoeic oxygenation during airway management in infants for elective endotracheal intubation (OXYNEO Trial) :

A protocol for a randomized double-blind controlled trial.

Introduction : L'hypoxémie est une des principales causes de morbi-mortalité en anesthésie pédiatrique selon les données récentes de la littérature. La phase d'induction anesthésique est à haut risque, particulièrement chez l'enfant de <2 ans, du fait de réserves et d'une consommation en oxygène accrus proportionnellement aux patients plus âgés. La préoxygénation au masque permet d'allonger le temps d'apnée sans désaturation durant la phase d'intubation mais cette durée reste inférieure à 2 minutes chez les nourrissons. L'oxygénation apnéique par canule nasale à Haut Débit a déjà montré son efficacité sur la prolongation du temps d'apnée sans désaturation chez les adultes à risque (obèses et patients de réanimation) ainsi que chez les enfants (THRIVE), mais aucune étude ne s'est intéressée à sa capacité à diminuer la fréquence et la gravité des épisodes hypoxiques chez les nourrissons, population particulièrement à risque.

Matériels et Méthodes : L'étude OXYNEO est un essai randomisé contrôlé en double aveugle réalisé au CHU de Clermont-Ferrand. 72 nourrissons (âge ≤ 2 ans) devant bénéficier d'une chirurgie programmée sous anesthésie générale avec intubation orotrachéale seront inclus et randomisés en 3 groupes, respectivement Oxygénation apnéique à Haut débit, à Bas débit et, Prise en charge actuelle (pas d'oxygénation apnéique). Après stratification sur l'âge, ils recevront respectivement, 1L/kg/min, 0,2L/kg/min ou 0L/kg/min d'oxygène pur via des lunettes à oxygène adaptées reliées au ventilateur au cours de la phase d'apnée pour laryngoscopie. Le reste de la prise en charge anesthésique est protocolisé selon les dernières recommandations françaises. Le critère de jugement principal est le temps, en secondes, entre le début de l'apnée et 1) la réussite de l'intubation sans hypoxie ou 2) la survenue première d'une hypoxie ($SpO_2 < 95\%$)

Discussion : La mise en évidence d'un bénéfice de l'oxygénation apnéique sur la réduction des épisodes hypoxiques péri-anesthésiques du nourrisson pourrait justifier son utilisation en pratique courante pour limiter la morbidité péri-opératoire de cette population. La comparaison de plusieurs débits permettra de définir les moyens techniques nécessaires à cette baisse de morbidité péri-opératoire.

MOTS-CLES : anesthésie pédiatrique, oxygénation apnéique, nouveau-nés, gestion des voies aériennes