

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Lucie FROMONT

Née le 1^{er} juillet 1990 à TOURS (37)

Oxygénothérapie nasale à haut débit versus oxygénothérapie standard pour les endoscopies digestives sous sédation profonde des patients à risque d'hypoxémie : l'étude ODEPHI

Présentée et soutenue publiquement le 18 mai 2021 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-Entérologie et Hépatologie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Mai-Anh NAY, Médecine Intensive Réanimation, PH, CHR d'Orléans

Docteur Olivier BAERT, Anesthésie-Réanimation – Pôle Santé Oréliance, Saran

Directrice de thèse : Docteur Mai-Anh NAY, Médecine Intensive Réanimation, PH, CHR d'Orléans

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Alain CHANTEPIE
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien

POTIER Alain

ROBERT Jean.....

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne

BARBIER Louise.....Chirurgie digestive

BINET Aurélien

BRUNAUT Paul

CAILLE Agnès

CLEMENTY Nicolas

DENIS Frédéric.....

DOMELIER Anne-Sophie

DUFOUR Diane

ELKRIEF Laure.....

FAVRAIS Géraldine

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....

GATAULT Philippe.....

GOUILLEUX Valérie.....

GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
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 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.

REMERCIEMENTS

À ma Directrice de thèse le Dr Nay,

Chère Mai-Anh, merci de m'avoir fait confiance pour ce projet alors que je n'étais qu'un « bébé interne » et de nous avoir embarquées, avec Axelle, dans cette belle aventure. Toujours bien guidées et épaulées, tu nous as accompagnées sans relâche, jusqu'au bout. J'ai apprécié travailler à tes côtés, et j'espère avoir l'opportunité de revenir dans ce beau service. Je souhaite à tous mes collègues d'avoir une directrice de thèse comme toi et de vivre cette expérience comme j'ai eu la chance de la vivre, intensément, mais sans inquiétude et toujours bien encadrée.

À Monsieur le Professeur Rémérand,

Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de juger ce travail. Merci de nous accompagner pendant ces cinq années d'internat à travers la Région Centre et l'Anesthésie-Réanimation. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Laffon,

Professeur « à fond », merci pour vos conseils avisés et pour votre investissement quotidien dans les soins et avec les équipes. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

À Madame la Professeure Moussata,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ces innovations sont un confort apporté au patient, à l'anesthésiste, mais aussi à l'opératrice que vous êtes, et j'espère que vous pourrez, à l'avenir, profiter des fruits de ces recherches dans votre exercice quotidien. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Dr Baert,

Olivier, merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir eu un rôle primordial pour la mise en place de l'étude au sein d'Oréliance. Mon expérience dans cette structure est inoubliable et a façonné ma pratique de l'anesthésie en m'ouvrant de nouvelles belles perspectives. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

À ma mère,

Par ces mots je commence l'écriture de cette thèse. Comment cela pourrait-il en être autrement...
Tu as vu ce projet se construire et avancer.

Tu es une leçon de vie, d'humilité, de courage, de générosité et de bonté, incarnant cet Amour
inconditionnel maternel comme personne.

Tout me rappelle à toi, cette ville, ce fleuve, ces rues, ces chansons, cette couleur et tous ces gens
dont tu as marqué les esprits.

Tant de choses que j'aurais souhaitées, mais la vie en a décidé autrement.

Comme un rappel quotidien de vivre l'instant présent et de ne surtout rien remettre au lendemain.

Mon regard de médecin ne sera plus jamais le même désormais.

Je suis fière d'être ta fille, pour toujours imprégnée de ton soutien indéfectible.

J'emprunte les mots de mon frère pour te redire que nous t'avons fait des promesses que nous
tiendrons.

À mon père,

Nous n'avons pas besoin de nous dire que nous nous aimons pour en être assurés.

Merci pour le partage, la transmission et ta bienveillance. Des centres d'intérêts originaux et hors des
sentiers battus.

Merci d'être présent pour nous.

À Clara, ma Lumière,

La pudeur me retient de toute envolée lyrique. « Ça reste entre nous » ;)

Je vous souhaite le plus de temps possible devant nous.

אני כל כך אוהב אותך

אנחנו צוות

À Élie chéri,

Bienvenue à toi mon petit garçon. Nous ferons au mieux pour te donner des clés et de belles valeurs
qui te permettront, je l'espère, de t'accomplir dans une vie saine et équilibrée.

À Nicole,

Je pense pouvoir dire que je n'en serai probablement pas arrivée jusque-ici sans toi. Merci, bien sûr,
pour les innombrables relectures de ce travail de thèse que tu connais maintenant par cœur. Au-delà
de cela, merci pour le soutien indéfectible dans tous mes projets plus ou moins fous depuis ma plus
tendre enfance. Quel exemple d'intégrité, de culture, de dévouement, de discipline et de travail.
Maman et toi n'y êtes pas pour rien si j'ai toujours aimé l'école et les études en général.

À Patrick,

Merci d'être rentré dans ma vie. Complice de tous les moments, du stress de l'entretien pour la passerelle aux joyeuses galères de nos travaux. J'admire l'artiste que tu es. Avec toi j'ai appris que rien n'était tout à fait impossible.

À Christine,

Merci de répondre toujours présente, je suis heureuse que tu fasses partie de la famille. Je souhaite que l'avenir t'apporte la sérénité que tu mérites. En tous cas, nous serons là.

À mes grands-parents,

Qui ont, eux-aussi, toujours répondu présents. Nous n'avons jamais manqué d'Amour avec vous quatre. J'ai eu la chance de vous connaître assez longtemps pour me forger d'excellents souvenirs d'enfance et bien plus. Le travail acharné qui s'est imposé très tôt à vous nous a permis de faire de plus longues études dans les meilleures conditions et je vous en serai toujours reconnaissante.

À Antoine,

Pas d'effusion mais pas de drame. Merci de m'avoir guidée sur cette route un peu longue. Nous savons que nous pouvons compter l'un sur l'autre.

À Marion,

Toujours au top, toujours le sourire. Je suis très heureuse de la famille que vous formez. Je te serai toujours reconnaissante pour ta réactivité qui nous a fait gagner de précieux moments de vie.

À Paul et Clémence,

Mes gentils et malins neveux. Je vous souhaite de belles réalisations et de jolis rêves pour la vie que vous avez devant vous. Gardez les pieds sur Terre. Vous pouvez compter sur les tatas et sur la bonne étoile qui veille sur vous. Je vous aime fort.

À ma tata Sylvie et Emmanuel,

Merci d'avoir toujours répondu présente. De merveilleux souvenirs ensemble. Le temps passe parfois trop vite mais la nouvelle génération devrait bien t'occuper !

À Annie et Jean-Michel, la vie à la campagne,

Merci pour tous les souvenirs de vacances au grand air et pour votre accueil. Vivement que les choses rentrent dans l'ordre afin que nous puissions nous réunir à nouveau.

À mes cousins, « son et lumière »

Hâte de vous revoir plus souvent. Louise, Philo, Paul, Tosca et Faustine, je vous souhaite le meilleur, et surtout, quoi que vous fassiez, « amusez-vous » !

À Laure,

Merci pour ta présence et ta bienveillance. Tu es une très belle et formidable personne. Tu mérites le meilleur.

À Anne et Jean,

Merci pour votre présence, votre générosité et pour votre soutien sans faille depuis toujours auprès de Maman et de nous tous.

Mon petit trio, quelle chance de nous avoir, cœur cœur love,

À *Claire*, complice depuis les cours d'espagnol, tant de souvenirs et de nouveaux à construire à plusieurs. Notre amitié m'est terriblement précieuse même si le temps file un peu trop vite à mon goût parfois. Il n'est pas pour me déplaire que tu sois un peu moins globe-trotteuse et que mes études finissent par se terminer pour que nous puissions nous retrouver un peu plus ! Merci à Arnaud d'être celui qui a pris ton cœur. Maestro en cuisine et dans la vie, père incroyable, il a mis la barre haute et nous l'en remercions ! Lou, bienvenue dans la tribu, de belles aventures en perspective avec les tatas !

À *Justine*, aux époustouflantes capacités de boulot et de rigolades. Les épaules bien biiiiien solides. Toujours là. Tu es une amie en or. De beaux projets ambitieux toujours mérités. Je te souhaite le meilleur pour longtemps avec Guénaël.

À *Chloé*, « ma cloclo ». Grosse warrior de la life ever. Déterminée, ton parcours a de quoi faire pâlir (et c'est pas fini !!!). Ça a commencé à coup de synthé/bonnet dans ta chambre et maintenant ça flirte avec le gratin d'Hollywood (on n'en dira pas plus, chuuuuuut) ! Tu seras toujours ma cloclo, fidèle à toi-même, tes belles valeurs et à nous quatre, et c'est pour ça qu'on t'aime. Qui sème le vent du travail bien fait, mêlé à une belle curiosité, récolte la tempête du succès !!

À Diane,

Bosseuse acharnée, tu es notre référence scientifique et militante à tous ! Capable de gérer une classe de prépa, une thèse de sciences ou de barrer un voilier de 100 mètres (!!) tout en préparant un petit trail les doigts dans le nez. Tu es impressionnante et redoutablement efficace. Hâte de faire cette croisière entre potes. Longue vie à votre Amour avec Pauline.

À Julien,

« Gulien » !! Notre star ! Tu n'as pas pris la grosse tête malgré tes plus de 362 000 followers ! Toujours partant pour un petit chacouli bondasss ! J'aurais toujours dans ma besace des anecdotes te concernant de la maternelle au lycée pour te remettre dans le droit chemin au cas où tu déraillerais ! Je te souhaite le meilleur avec Thomas.

À Théo,

Toujours au top, tu incarnes à mes yeux la bienveillance et la gentillesse avec cette petite touche d'humour sapinal bien à nous ! Je te souhaite une vie de bonheur avec Victoria, vous formez une belle équipe, vivement ce mariage tant attendu !

Au Taboo, à Noirlouffe et à ce qui nous attend encore !

À Marinou,

Ravie que toi aussi tu aies trouvé ta voie. Zenitude incarnée, fidèle à toi-même, toujours de belles prises de recul, j'admire la belle personnalité que tu t'es façonnée.

À Ségolène,

Je ne peux m'empêcher de repenser au parcours de tes parents et au tien. Du Bénin à l'École Nationale de la Magistrature, bravo Madame le Procureur, c'est ce qu'on appelle avoir du mérite. Tous mes vœux de bonheur avec Benjamin.

À Benoît,

L'homme qui est là où l'on ne l'attend pas. Là-aussi, la preuve que rien n'est impossible dans la vie. « Tout laisser et partir sur un bateau avec les enfants ? OK » ; « Reprendre des études de médecine à 43 ans avec 3 enfants ? OK ! » Bravo pour avoir terminé tout ça haut la main. Je te souhaite de toujours t'éclater autant dans cette belle spécialité de médecine d'urgence. Des souvenirs étudiants et humains inoubliables avec toi mon study buddy !

À Hélène,

Ma belle rencontre de l'internat. Nature et spontanée, tu es toujours motivée pour tout (y compris postuler à Koh Lanta ou finir en garde à vue !). Je suis fière de te compter parmi mes amies proches. Tu me vois très heureuse que tu t'épanouisses à Curie, dans cet environnement dynamique et innovant qui te va si bien, même si je t'aurais bien gardée égoïstement plus près de nous à Tours.

À Marie,

Merci pour ta présence et ton soutien depuis mon retour en Touraine. Ta capacité d'analyse des situations, simple et redoutablement efficace, me fait du bien. Je peux compter sur toi. J'en profite pour remercier Sabine et Nicolas pour toute leur affection dans les moments les meilleurs comme dans les plus difficiles.

À Margaux,

Merci pour ton soutien sans faille pendant ces années avec des périodes pourtant difficiles à affronter. Bravo pour toutes les responsabilités et le travail associatif que tu as assumés, quelles épaules ! Je suis très heureuse que tu parviennes à ton objectif en urgences pédiatriques, tu le mérites amplement.

À Véronique et Louis,

Merci pour votre accueil et votre générosité pendant ces années et en particulier pendant cette période charnière des révisions pré-ECN, si décisive pour la suite.

À Isaline,

Un lien à vie s'est formé avec Élie, merci pour cet incroyable moment, merci pour ta personnalité, ta gentillesse, ton humour (surtout tes imitations de JLM), ta disponibilité, que nous avons mise à rude épreuve, et ton professionnalisme.

À Félicie,

Merci de m'avoir accompagnée et soutenue pour ce changement de vie. Je pense que tu as finalement aussi trouvé ta voie et ton équilibre et tu m'en vois très heureuse.

À mes copains devenus amis de l'Association des Internes de Tours,

Haut lieu de grandes rencontres ! Quelle formidable équipe. Sophie, Sophie, Anne-Laure, Hélène, Margaux, Victoire, Aline, Kanav, JLM, Yanis, Nicolas, Benjamin, et bien sûr à la meilleure ancienne respo événementiel Clara ! Sans oublier Jamel Benant, sans qui rien n'aurait été possible, merci pour toute la vie que tu apportes à notre internat !

À Klara (avec un K),

Femme accomplie, de Lettres et de lettres, de Sciences, de Culture, d'humour. Je suis heureuse de te compter parmi nos amis. Hâte de te revoir plus régulièrement

À Christophe,

Mon binôme de révisions de D4. Merci d'avoir été là pour me pousser et me décoder de grand mystères de la médecine interne et de la néphro. Tu es incroyable. Je te souhaite le meilleur pour la suite.

À Clem,

Si loin mais toujours aussi proche. Le rêve Américain s'est offert à toi et tu as saisi les opportunités. J'espère que nous viendrons te rendre visite très bientôt. Toujours là l'une pour l'autre.

To Angie,

My best wishes for this fabulous wedding. Wonderful memories of Groningen, our australian road trip and your visit in France. Lots of Love.

À ces années en BCPST, charnières pour toute une vie

À Amélie et Audrey, notre trinôme de Khôle de BCPST, sans vous et les coquilles d'œufs, tout cela aurait été beaucoup moins fun. On a tout de même bien rigolé dans l'adversité.

Une mention spéciale pour Monsieur Trumeau. Quelle énergie et quel dévouement pour nous emmener le plus loin possible. Ma reconnaissance envers les pédagogues comme vous est immense.

À ces fabuleuses années à l'Agroparistech / Grignon / Claude Bernard / le KB / le K-Vô. Parce que cette École m'a ouvert les yeux sur le monde qui nous entoure et que j'y ai fait de magnifiques rencontres pour la vie.

À Gwen,

Mon alter parisienne et maintenant toulousaine. Je me remémore cet instant magique/tragique (^^) de l'évocation de la passerelle médecine dans l'amphi de Claude Bernard. Beaucoup nous disaient qu'on était dingues de se lancer là-dedans ! Avec le recul c'était assez fou mais quel plaisir nous y avons pris ! Tu as réussi à compiler tes différentes passions avec cette belle spécialité d'urgence / secours de haute montagne ! Je ne suis pas certaine que j'aurais fait tout ce parcours si cela n'avait pas été à tes côtés, merci d'y avoir cru ensemble. Je te souhaite un avenir radieux avec Salomé.

À Pluc,

J'ai toujours l'impression que rien ne change lorsque l'on se revoit. J'aime ta sensibilité, ton intelligence, ta curiosité, ton humour et nos discussions. Mon seul regret dans ton beau projet de paysan meunier est que tu sois un peu loin, mais je ne peux pas te reprocher de rester fidèle à ton pays natal. Je te souhaite beaucoup de réussite dans tous les domaines. Tu comptes énormément pour moi. Très heureuse que Marie-Pierre (une blague sur son âge me vient en tête, mais c'est décidé, je reste dans un registre sérieux) partage ta vie. Tu as cette capacité à me faire rire toute seule rien qu'en repensant à des fous rires que nous avons partagés.

À Anna,

Coup de cœur des Isozymes. Je t'adore. Une simplicité rayonnante et décalée. Te revoir est toujours source de joie. Longue vie à notre amitié.

À Thomas « Tomtom »,

Tu es la gentillesse et la bonté incarnées. Capable de passer d'un grand sérieux à une grande envolée sur Lady Gaga. À très vite.

À l'équipe « méso »,

Merci à Marie-Claude Jaurand, Annie Renier, Didier Jean, Françoise Le Pimpec-Barthes et Jessica Zucman-Rossi pour leur accueil et leur accompagnement pendant ce Master 2. Ces belles relations se sont prolongées par la suite avec les années. Marie-Claude et Annie, vous comptez beaucoup pour moi, j'espère vous revoir plus régulièrement désormais. Françoise, merci de m'avoir ouvert les portes de votre excellent service à l'HEGP, me permettant de choisir cette voie vers la Médecine. Vous êtes un exemple de professionnalisme, associé à un formidable relationnel.

À l'équipe « mitochondrie »,

Merci à Fatima Djouadi, Jean Bastin, Alexandra Lopes Costa et Carole Le Bachelier pour cette intégration dans leur équipe et l'apprentissage de la recherche fondamentale aux Saints Pères, toujours dans la bonne humeur et le sérieux.

À l'équipe de Marco Fraaije à Groningen, Hanna, Gosia, Hugo, Willem (...),

Thank you for your human warmth when we were new to research. All these laboratory meetings, drinks, these friday evenings, those afterworks, this nice weekend in Achouffe. So many great memories.

À Corinne Pasquet et Christèle Varanne,

L'efficacité et la bonne humeur au service de l'anesthésie tourangelle. Vous êtes des pépites. Nous avons de la chance de vous avoir. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous pendant cet internat.

À mes co-internes, ces petits bijoux

À toute ma promo 2017 : Karole, Axelle, Clarisse, Jean, Lolo, Ohan, Thomas, David, Théo, Thibault, Amir.

À ceux avec qui j'ai partagé des moments plus privilégiés : Karole, fidèle au poste, merci pour ton soutien, ton amitié, ta présence, ces souvenirs d'internat à Orlinz. Axelle, plus j'apprends à te connaître et plus je t'apprécie, spontanée et franche, encore quelqu'un de bien. Clarissette, merci d'avoir rejoint le côté obscur du champ bleu parmi nous, merci pour ces fous rires en Neurotrau et en Uro. Jean-Jean, pour toutes ces barres en stage, mais aussi tous ces moments très sérieux et pour ta personnalité. Lolo, cœur d'or, compétences inégalables, humour décapant, merci. Ohan, merci pour ces stages en dig'PMF, Réa Chir, pour ces tours en Z4, ta bonne humeur, nos discussions, cette incroyable répartie, quel mérite d'être devenu ce que tu es quand on se souvient de quel coin du 45 tu viens :) ! Thomas, toujours sympathique et sérieux, nous nous suivons depuis un petit moment, travailler avec toi est toujours très appréciable.

Ma Alex'sûre, j'ai adoré bosser avec toi, tes compétences et ta bonne humeur. Ne change rien. J'espère que nous aurons l'occasion de retravailler ensemble un jour.

Je n'oublie pas Victor, Margaux, Thomas G avec qui je prends toujours plaisir à échanger.

À l'équipe d'Oréliance, quelle fabuleuse expérience professionnelle et humaine,

À tous mes tontons (et Isabelle) ! Tonton Olivier, merci d'avoir fait en sorte que vous puissiez accueillir des internes. Ce semestre fut dense et inoubliable, vous m'avez chouchoutée. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Votre diversité est une belle richesse. Isabelle, Arnaud, Xavier, Jean-Baptiste, Jean-François, Didier, Cédric, Henri, Jean-Yves, Lorenzo, Khalid, Emmanuel, François, Denis, Fabrice, Dominique.

À tous les IADES, plus sympathiques et chaleureux les uns que les autres, merci pour votre accueil. Corinne, Agathe, Nelly, Véronique, Patricia, Jérémy, Éric, Matthieu, Stéphane, Benoît, Patrice, Fabrice.

À Gislaïne et son équipe, bravo pour votre impressionnante gestion !

À tous les chirurgiens et leurs aides-opérateurs, avec qui j'ai eu l'opportunité de travailler pendant ce semestre. En particulier, en orthopédie, à la main et en endoscopie digestive. Merci pour votre accueil, votre bienveillance et pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.

À toute l'équipe du réveil et du bloc : Amél', Séverine, Justine, Juliette, Coralie, Dounia, Audrey, Christelle, Céline, Marie, Cyrille, Catherine, Pauline, Carole, Sophie, Salomé, Aminata, Vincent, Thomas, Rudy ... J'espère n'oublier personne ! Merci pour votre accueil, votre bonne humeur, votre gentillesse, votre aide toujours efficace et surtout, vos compétences inestimables.

À Monsieur Tulipani, merci pour votre accueil dans cette belle structure et votre soutien pour la réalisation de l'étude ODEPHI.

J'ai hâte de vous retrouver.

Aux équipes d'anesthésie du CHRO,

J'espère avoir l'opportunité de revenir travailler à vos côtés pour les prochains semestres. Un grand merci à Willy Mfam et ses équipes pour avoir mené à bien l'étude ODEPHI au CHRO.

Un grand merci à Didier Bonnet et son équipe pour son accueil et ses enseignements en maternité alors que j'y réalisais mes gardes. Merci aux IADES qui ont rendu ses (parfois) longues gardes toujours plaisantes. J'admire votre efficacité et vos compétences. Merci à Anna Ramos, avec qui j'ai particulièrement apprécié travailler et ai beaucoup appris en obstétrique.

À l'équipe de Réanimation médicale du CHRO,

Quel stage dense et riche d'enseignement. À mon équipe de co-internes de folie Julien dit « JLM », Jean-baptiste dit « JBDF », Axelle, Jean-Jean, Kris et Marion. Une équipe paramédicale de choc, bravo à vous, la barre est haute. Merci à tous les PH qui m'ont formée et encadrée. Merci en particulier à Mai-Anh Nay, François Barbier, Anne Bretagnol, Grégoire Muller, Marie Skarzynski, avec qui j'ai passé des gardes dont je me souviens encore !

Un grand merci à Thierry Boulain pour ses enseignements, ces staffs, et bien entendu pour son investissement et ses conseils avisés pour la préparation et le déroulement de cette étude. Tout cela n'aurait pas été possible sans votre expertise.

À l'équipe du SAMU 41,

Merci à toute l'équipe du SAMU 41, ARM, ambulanciers, infirmiers, pilotes, assistants de vol et médecins. Une très bonne ambiance couplée à de très grandes compétences. Vous gardez toujours la forme et la bonne humeur malgré des conditions de travail pas toujours évidentes aux Urgences. Votre solidarité est la clé de la réussite et de la pérennité de ce service. Merci au Dr Emmanuel Godat de m'avoir ouvert la porte de cet univers qui m'intéressait. Le SAMU, c'est l'école de l'humilité, j'ai encore beaucoup de choses à y apprendre.

Aux équipes de Neurotrau et d'USCC

Merci pour ces stages. Merci à Benjamin Cohen, Romain Miguel-Montanes, Brice Fermier, Zahida Guendil, Julien Calles pour ce stage qui m'a beaucoup appris. Merci à Mathias Retoret et Adolloës Di Vittorio pour leur accueil en USCC.

Aux équipes du bloc de Trousseau,

Avec qui j'ai pris plaisir à travailler. Merci aux IADES avec qui nous partageons de très bons moments. Merci à Anne Le Page, Agnès Pujol, Amélie Larousse, Anne Bouly, Guy Pavie, Vincent Kerouredan. Raphaël Denhaut pour leur accompagnement alors que je faisais mes premiers pas en anesthésie.

À l'équipe de Réanimation neurochir au complet,

Avec mention spéciale pour Benjamin, Florent, Chanchan et tous les autres avec qui j'ai apprécié travailler. Merci à Djilali Élaroussi, Éric Fournier, Marc-Antoine Badaire pour leur encadrement.

Aux équipes du bloc de Clocheville,

Merci à Philippe Pilloy et son équipe d'IADES pour leur accompagnement bienveillant. Merci à Stéphanie Bénardeau, François Lengellé, Véronique Lesage, Roland Crenn, Elsa Marot, Ekaterina Petrova et Nawel Benguella pour tous vos enseignements. Merci à Wajma Jalalzai, Nicolas Tartrat et Vijay Gungoosingh pour leur investissement avec nous.

À l'équipe de Réanimation chirurgicale,

Martine Ferrandière, Anne-Charlotte Tellier, Mathilde Barbaz et nos CCA/Assistants de choc Julien Debressy et Thibault Camozzi. Spéciale dédicace pour Fanfan et Véro.

Merci à Rémi Péru pour ces échanges toujours pertinents à mes yeux et cette gentillesse à nulle autre pareille.

Merci à Axelle Eugène avec qui ce projet s'est réalisé. Tu étais notre « Maman » en Réa Med pour Jean-Jean et moi. J'ai apprécié travailler avec toi pour ce projet.

Merci à Gaëlle Sauvaget de nous avoir aidées à mettre en place ODEPHI à Trousseau.

Merci à Delphine Marais pour son soutien et ses encouragements. Je n'aurais jamais pu une seule seconde penser que nos vies se croiseraient dans de telles circonstances. Je vous envoie mes pensées les plus douces pour l'avenir malgré tout.

Last but not least, merci aux bourses de l'enseignement supérieur sans lesquelles je n'aurais probablement pas pu réaliser de si belles études aussi confortablement. Quelle chance. J'espère que l'ascenseur social ne cessera jamais de fonctionner dans notre pays.

Une pensée émue pour tous les patients dont je me suis occupée de près ou de loin et à leurs familles. À tous ceux qui m'ont soutenue, encouragée. À ceux avec qui nous avons refait le monde. À ceux avec qui nous avons bien ri malgré les épreuves. À ceux qui m'ont fait confiance. À ceux qui sont partis, trop souvent trop tôt.

Ne nous méprenons pas : l'autre, c'est nous.

RÉSUMÉ

OBJECTIF

L'hypoxémie est la complication la plus fréquemment rencontrée lors des endoscopies digestives sous sédation profonde. L'étude ODEPHI avait pour but de déterminer si l'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD) pouvait réduire l'incidence de l'hypoxémie par rapport à l'oxygénothérapie standard (OS) lors des endoscopies gastro-intestinales réalisées sous sédation profonde chez les patients à risque d'hypoxémie.

MÉTHODE

Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en 1 : 1 menée au sein de 4 centres. Les patients étaient majeurs, devaient bénéficier d'une endoscopie gastro-intestinale programmée sous sédation profonde et présentaient un facteur de risque d'hypoxémie (âge ≥ 60 ans, maladie cardiaque ou respiratoire sous-jacente, ASA ≥ 2 , obésité, syndrome d'apnée du sommeil). Les patients ont été assignés de manière randomisée dans le groupe OHD (débit 70 L/min, fraction d'oxygène inspiré 0.5) ou OS administré via une canule nasale ou un masque facial (6 L/min) ou une sonde nasopharyngée (5 L/min).

Le critère de jugement principal était l'incidence de l'hypoxémie au cours de la procédure définie par une saturation en oxygène (SpO_2) ≤ 92 %. Les critères de jugement secondaires comprenaient une hypoxémie prolongée, une hypoxémie sévère, le recours à des manœuvres pour maintenir les voies respiratoires supérieures libres et d'autres événements indésirables.

RÉSULTATS

380 patients ont été inclus entre le 26 mars et le 9 septembre 2019 et 379 ont été analysés (âge médian [IQR], 64 [55 ; 71] ans ; 54 % d'hommes). L'incidence de l'hypoxémie était de 9.4 % (18/191) dans le groupe OHD et de 33.5 % (63/188) dans le groupe OS (différence de risque absolu (ARD) : -23.4 % [intervalle de confiance à 95 % (IC) : - 28.9 à -16.7] ; $p < .001$). Le taux d'hypoxémie prolongée (> 1 min) était significativement plus faible dans le groupe OHD : 7.3 % (14/191) vs 14.9 % (28/188) ; ARD : -7.9 % (IC à 95 % : -14.8 à -1.5) ; $p = .02$. Les manœuvres pour maintenir les voies respiratoires supérieures libres étaient significativement moins fréquentes dans le groupe OHD que dans le OS : 11.1 % (21/191) vs 32.4 % (61/188) ; ARD : -20.9 % (IC à 95 % : -27.1 à -13.7) ; $p < .001$. Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour les autres événements indésirables tels que l'intubation, la bradycardie ou l'arrêt cardiaque.

CONCLUSION

Chez les patients à risque d'hypoxémie, l'utilisation de l'OHD a significativement diminué l'incidence de l'hypoxémie ($SpO_2 \leq 92$ %) au cours des endoscopies gastro-intestinales réalisées sous sédation profonde.

MOTS-CLÉS

Oxygénothérapie nasale à haut débit, endoscopies digestives, hypoxémie, sédation profonde.

ABSTRACT

OBJECTIVES

Hypoxemia is the most common complication encountered during digestive endoscopies under deep sedation. ODEPHI study aimed to determine whether high-flow nasal oxygen (HFNO) could reduce the incidence of hypoxemia compared to standard oxygen (OS) therapy during gastrointestinal endoscopy under deep sedation among patients at risk of hypoxemia.

METHODS

This was a prospective, randomized 1 : 1 trial conducted in 4 hospitals. Adults patients requiring programmed gastrointestinal endoscopy under deep sedation and presenting a risk factor for hypoxemia (age ≥ 60 years, underlying cardiac or respiratory disease, ASA ≥ 2 , obesity, apnea syndrome sleep) were eligible. Patients were randomly assigned to the OHD (flow rate 70 L/min, fraction of inspired oxygen 0.5) or OS administered via a nasal cannula or face mask (6 L/min) or nasopharyngeal tube (5 L/min) group.

The primary outcome measure was the incidence of hypoxemia during the procedure defined as oxygen saturation (SpO_2) ≤ 92 %. Secondary outcomes included prolonged hypoxemia, severe hypoxemia, use of maneuvers to keep the upper airways free, changes in vital signs, and other adverse events.

RESULTS

380 patients were included between March 26 and September 9, 2019 and 379 were analyzed (median age [IQR], 64 [55 ; 71] years ; 54 % men). The incidence of hypoxemia was 9.4 % (18/191) in the HFNO group and 33.5 % (63/188) in the OS group (absolute risk difference [ARD] : -23.4 % [confidence interval at 95 % (CI) : -28.9 to -16.7] ; $p < .001$). The rate of prolonged hypoxemia (> 1 min) was significantly lower in the OHD group : 7.3 % (14/191) vs 14.9 % (28/188) ; ARD : -7.9 % (95 % CI : -14.8 to -1.5) ; $p = .02$. Maneuvers to keep the upper airways free were significantly less frequent in the HFNO group than in the OS : 11.1 % (21/191) vs 32.4 % (61/188) ; ARD : -20.9 % (95 % CI : -27.1 to -13.7) ; $p < .001$. There were no difference between groups for other adverse events such as intubation, bradycardia or cardiac arrest.

CONCLUSION

In patients at risk of hypoxemia, the use of HFNO significantly decreased the incidence of hypoxemia during gastrointestinal endoscopy performed under deep sedation.

KEY WORDS

High flow nasal oxygen therapy, digestive endoscopies, hypoxemia, deep sedation.

ABRÉVIATIONS

ACSOS : Agressions Cérébrales Secondaires d'Origine Systémique

AG : Anesthésie Générale

ARD : Absolut Risk Difference / Différence de Risque Absolue

ASA : American Society of Anesthesiologists

BAVU : Ballon Autoremplisseur à Valve Unidirectionnelle

BIS : Bispectral Index Sedation

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CH : Centre Hospitalier

CHRO : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRF : Case Report Form (Cahier de Recueil)

ECG : Électrocardiogramme

EtCO₂ : Fraction Expirée en CO₂

EtO₂ : Fraction Expirée en O₂

FA : Fibrillation Auriculaire

FEVG : Fraction d'Éjection Ventriculaire Gauche

FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène

FOGD : Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale

HTA : Hypertension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

ITT : Intention de Traiter

MHC : Masque à Haute Concentration

MOAA/s : Modified Observer's Assessment of Alertness/sedation

NIRS : Near-Infra Red Spectroscopy / Spectroscopie de Proche Infrarouge

NNT : Nombre Nécessaire à Traiter

OHD : Oxygénothérapie à Haut Débit

OS : Oxygénothérapie Standard

PEP : Pression Expiratoire Positive

PA : Pression Artérielle

PaO₂ : Pression partielle artérielle en O₂

PaCO₂ : Pression partielle artérielle en CO₂

PAS : Pression Artérielle Systolique

POCD : Postoperative Cognitive Dysfunction / Dysfonction Cognitive Postopératoire

rSO : Saturation régionale en Oxygène

SaO₂ : Saturation artérielle en O₂

SAOS : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SpO₂ : Saturation pulsée en O₂

SSPI : Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

VAS : Voies Aériennes Supérieures

VNI : Ventilation Non-Invasive

VPA : Visite Pré-Anesthésique

VS : Ventilation Spontanée

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CONTEXTE	7
BREF HISTORIQUE DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE	7
L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE DE NOS JOURS	7
LA SÉDATION POUR LES ENDOSCOPIES DIGESTIVES ET SES CONSÉQUENCES	9
LE PROFIL DES PATIENTS À RISQUE D'HYPOXÉMIE	10
LE MONITORING DE L'HYPOXÉMIE	11
LA PRÉVENTION DE L'HYPOXÉMIE	12
L'OXYGÉNOTHÉRAPIE NASALE À HAUT DÉBIT (OHD)	14
ÉTAT DES CONNAISSANCES	15
L'OHD POUR LA DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE HYPOXÉMIQUE EN RÉANIMATION	15
L'OHD POUR LA PRÉ-OXYGÉNATION AVANT INTUBATION DES PATIENTS HYPOXÉMIQUES EN RÉANIMATION	16
L'OHD POUR LES FIBROSCOPIES BRONCHIQUES CHEZ DES PATIENTS HYPOXÉMIQUES	16
OXYGÉNOTHÉRAPIE ET OXYGÉNATION APNÉIQUE LORS DES INTUBATIONS	16
OHD ET ENDOSCOPIE DIGESTIVE	17
MÉTHODES	18
DESIGN DE L'ÉTUDE	18
PATIENTS	18
RECRUTEMENT	19
RANDOMISATION	19
INTERVENTION	19
BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE	20
OBJECTIF ET CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	21
OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	22
DÉTERMINATION DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON	22
ANALYSE STATISTIQUE	23
RÉSULTATS	25
PROFIL DES PATIENTS	26
CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL	29
CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES	29
DISCUSSION	33
COMPARABILITÉ DE L'OXYGÉNATION	33
UTILISATION DE LA FRACTION EXPIRÉE EN CO ₂ (EtCO ₂) POUR LE MONITORAGE PRÉCIS DES APNÉES	34
MONITORAGE DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE	34
PROFIL DE RISQUE DE CERTAINS PATIENTS CLASSÉS ASA I OU ASA II	35
OHD ET ENDOSCOPIE DIGESTIVE	35
OHD ET COVID	36
IMPACT DES DÉSATURATIONS SUR LE PRONOSTIC NEUROLOGIQUE	36

CONCLUSION	37
PERSPECTIVES	38
L'OXYGÉNOTHÉRAPIE À HAUT DÉBIT POUR LES CHOLANGIOGRAPHIES RÉTROGRADES	38
IMPACT RÉEL DE L'HYPERCAPNIE	38
L'OHD POUR L'AVENIR	39
RÉFÉRENCES	40
ANNEXES	45
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ASA	45
ANNEXE 2 : ARTICLE ACCEPTÉ DANS LE BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA EN MARS 2021 (+ SUPPLÉMENTS)	46
ANNEXE 3 : PROTOCOLE DE L'ÉTUDE PUBLIÉ DANS LA REVUE BMJ OPEN EN FÉVRIER 2020	87
ANNEXE 4 : SCORE STOP-BANG	95
ANNEXE 5 : FEUILLE D'INFORMATION REMISE AUX PATIENTS	96
ANNEXE 6 : DIAGRAMME DE FOREST DE LA DIFFÉRENCE DE RISQUE ABSOLU DANS L'INCIDENCE DE SpO ₂ ≤ 92 % PAR SOUS-GROUPES DE PATIENTS EN FONCTION DU RISQUE D'HYPVENTILATION ALVÉOLAIRE ET DE L'UTILISATION D'OPIOÏDES	100
ANNEXE 7 : TESTS D'INTERACTION	101
ANNEXE 8 : SpO ₂ LES PLUS BASSES ENTRE LES DEUX GROUPES	102
ANNEXE 9 : SCORE MOAA'S	103
ANNEXE 10 : DIAGRAMME DE FOREST DE LA DIFFÉRENCE DE RISQUE ABSOLU DANS L'OCCURRENCE DES DÉSATURATIONS SELON LES SOUS-GROUPES DE PATIENTS	104

INTRODUCTION

CONTEXTE

BREF HISTORIQUE DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

L'endoscopie (du grec *endon* : dedans et *skopein* : examiner) est une technique d'exploration permettant de parcourir l'intérieur de conduits et d'organes inaccessibles à l'œil nu à l'aide d'un instrument appelé endoscope. Antonin Jean Désormeaux, chirurgien urologue français, fut le premier à regarder à l'intérieur de la vessie avec un tube éclairé par une lampe à huile en 1853. Il faudra attendre 1881 pour que le Professeur viennois Johann Von Mickulicz Radecki réalise la première exploration de l'estomac (gastroskopie) et y décrive un cancer de l'estomac à cette occasion. La rigidité et l'éclairage furent les deux facteurs limitant son expansion. L'arrivée des ampoules électriques et des systèmes de lentilles permettant la flexion du tube de lumière ont permis à cette technique de gagner en popularité.

L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE DE NOS JOURS

L'endoscope (**IMAGE 1**) est donc un tube plus ou moins rigide constitué de fibres optiques (alors appelé fibroscope) ou d'une caméra numérique (alors appelé vidéo-endoscope), muni d'un système d'éclairage à son extrémité et d'un dispositif d'insufflation de gaz (air ou CO₂). Il permet de visualiser de manière adéquate les cavités traversées, et ainsi, d'obtenir des images directes ou de réaliser des gestes in-situ (ablation de polypes, dilatations, biopsies, pose de prothèse...) grâce à la présence d'un canal opérateur.



IMAGE 1 : ENDOSCOPE

Image issue du site internet <https://www.lizemed.com>

Les techniques in-situ ne cessent de se développer (tomographie par cohérence optique, fluorescence en spectroscopie, thérapie photodynamique, radiofréquence), laissant un avenir prometteur à cette technique d'exploration aux conséquences souvent moins lourdes qu'une chirurgie. En effet, sauf exception, l'endoscope est introduit par les voies naturelles (nez, bouche, anus, urètre...), évitant le recours à une incision chirurgicale. Néanmoins, il arrive que l'endoscopie soit utilisée en association à une chirurgie d'incision pour du repérage, par exemple, comme c'est le cas pour la pose de gastrostomie.

Appliquée à la gastro-entérologie, on distingue **l'endoscopie digestive haute** (aussi appelée fibroscopie œso-gastroduodénale (FOGD) ou gastroscopie) pour laquelle l'endoscope est introduit par la bouche et **l'endoscopie digestive basse** (communément appelée coloscopie) avec une introduction par l'anus (**IMAGE 2**).

La FOGD permet l'exploration du carrefour oro-pharyngé, de l'œsophage et du duodénum tandis que la coloscopie explore le rectum et le côlon.

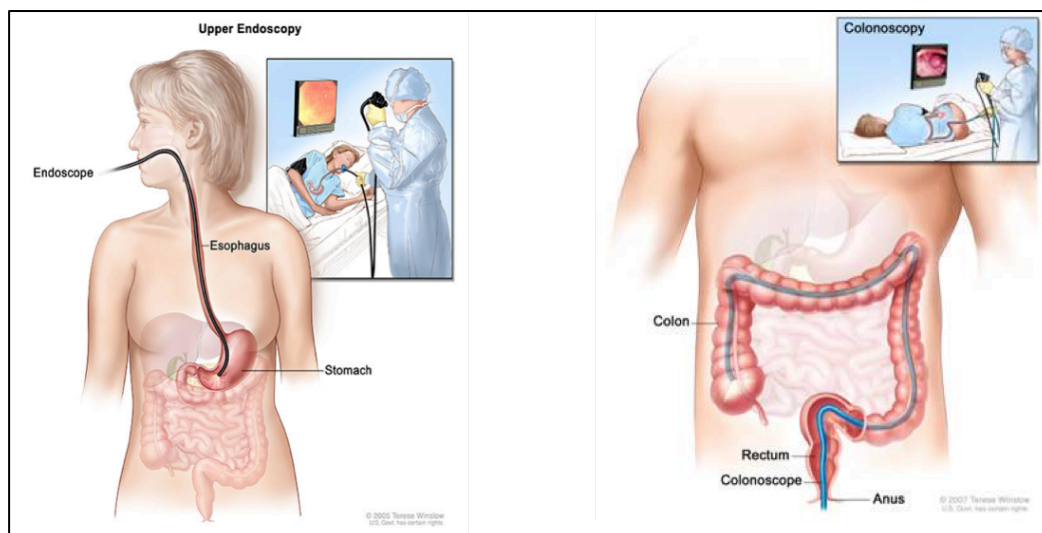


IMAGE 2 : ZONES EXPLORÉES PAR L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE

Image issue du site internet <https://maviedecoeliaque.fr/gastro-endoscopie-biopsie/>

Les principales indications de ces endoscopies sont :

Pour la FOGD (1)

- Une dysphagie et/ou l'odynophagie ;
- Des nausées ou vomissements isolés ;
- Une dyspepsie ;
- Une anémie chronique et/ou la carence martiale ;
- Un saignement digestif aigu d'origine haute ;
- Un reflux gastro-œsophagien ;

- Un endobrachyœsophage ;
- Une maladie ulcéreuse gastroduodénale ;
- Une hypertension portale.

Pour la coloscopie (2)

- Un dépistage/diagnostic de lésions néoplasiques systématique pour des populations à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal ;
- Des symptômes digestifs isolés ;
- Des rectorragies chroniques ou aiguës abondantes ;
- Des cas d'endocardite à *Streptococcus bovis* ou du groupe D ;
- Avant ou après transplantation d'organe chez un patient asymptomatique ;
- Un diverticulose colique symptomatique.

Chez un patient conscient, ces deux examens peuvent se dérouler sans sédation profonde. Néanmoins, dans la majorité des cas, ces explorations se font sous sédation profonde, et ce, pour plusieurs raisons :

- l'endoscope est responsable d'un inconfort et peut être difficilement toléré du fait de son diamètre, de sa mobilisation et de l'insufflation nécessaires lors de cette procédure ;
- la sédation permet de limiter l'inconfort du patient et permet un relâchement musculaire facilitant la progression, la visualisation de lésions potentielles et la réalisation de gestes invasifs.

Ainsi donc, 90 % de ces actes endoscopiques se font sous sédation profonde en France (3).

LA SÉDATION POUR LES ENDOSCOPIES DIGESTIVES ET SES CONSÉQUENCES

Il existe 4 stades de profondeur de sédation (**TABLEAU 1**) (4) :

- 1) **La sédation légère**, permettant une anxiolyse tout en conservant la capacité de répondre normalement à une stimulation verbale ;
- 2) **La sédation modérée**, dite sédation consciente, au cours de laquelle le patient peut répondre à une stimulation tactile légère et où la ventilation spontanée est préservée ;
- 3) **La sédation profonde** durant laquelle la capacité à maintenir une ventilation spontanée peut être altérée, nécessitant une aide pour maintenir les voies aériennes ouvertes ;
- 4) **L'anesthésie générale.**

	SÉDATION LÉGÈRE / ANXIOLYSE	SÉDATION MODÉRÉE	SÉDATION PROFONDE	ANESTHÉSIE GÉNÉRALE
RÉPONSE	RÉPONSE NORMALE À LA STIMULATION VERBALE	RÉPONSE ENCORE ADAPTÉE* À LA STIMULATION VERBALE OU TACTILE	RÉPONSE ADAPTÉE* À LA STIMULATION RÉPÉTÉE ET/OU DOULOUREUSE	AUCUNE RÉPONSE, MÊME À DES STIMULATIONS DOULOUREUSES
PERMÉABILITÉ DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES	NON AFFECTÉE	SANS BESOIN DE SUPPORT	POUVANT NÉCESSITER UN SUPPORT	SUPPORT NÉCESSAIRE
VENTILATION SPONTANÉE	NON AFFECTÉE	ADÉQUATE	POUVANT ÊTRE INADÉQUATE	SOUVENT INADÉQUATE

Approuvée par l'ASA le 13 octobre 1999 et modifiée pour la dernière fois le 15 octobre 2014.

* Un réflexe de retrait vis-à-vis d'une stimulation douloureuse n'est pas considéré comme une réponse adaptée

TABLEAU 1 : STADES DE PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE

On parle en effet de sédation profonde dans la mesure où il est nécessaire d'induire une perte de conscience associée au relâchement musculaire pour le bon déroulement de l'examen. Toutefois, cette sédation profonde ne requiert souvent pas une profondeur telle qu'elle mettrait le patient en apnée. En effet, un état d'apnée nécessiterait des manœuvres de ventilation au masque retardant ou interrompant l'endoscopie, ou pourrait nécessiter la mise en place d'un dispositif invasif de ventilation, comme une intubation oro-trachéale, non indispensable au geste, chronophage et non dénuée de risque.

Ainsi, cette sédation profonde permettant de maintenir une ventilation spontanée (VS) reste un subtil exercice d'équilibriste pour l'anesthésiste.

Néanmoins, si elle n'induit pas nécessairement une longue apnée, elle peut tout de même être responsable de baisse de la fréquence respiratoire ou de volumes inspirés plus faibles dus aux effets des médicaments utilisés pour la sédation. Mécaniquement, l'échangeur pulmonaire reçoit donc moins d'oxygène.

LE PROFIL DES PATIENTS À RISQUE D'HYPOXÉMIE

L'hypoxémie est d'autant plus fréquente chez certains types de patients. Des études ont cherché à identifier des facteurs de risque individuels d'hypoxémie.

Ainsi, les patients souffrant de **syndrome d'apnée du sommeil** (SAOS) (5) (6), d'**obésité** (avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) > 30) (7) (6), de **diabète** (8) , d'**hypertension artérielle** (HTA), de **pathologie cardiaque** (8) ou plus généralement les **patients âgés de 60 ans ou plus** (7) ou **classés ASA III ou IV (Annexe 1)** (6) (9) sont spécifiquement exposés au risque d'hypoxémie et les plus vulnérables devant les complications générées par cette hypoxémie (10).

Les conséquences sur l'organisme de cette baisse d'oxygénation sont certes de gravité variable selon les patients, néanmoins, elles pourraient être à l'origine d'ischémie myocardique, d'effets néfastes sur le plan neurologique à moyen terme ou encore de décès (11) (12).

LE MONITORING DE L'HYPOXÉMIE

Un reflet de l'état d'oxygénation des patients facilement utilisable en pratique clinique est la saturation pulsée en oxygène (SpO_2), mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls (**IMAGE 3**) placé à une extrémité de doigt de manière indolore. Il est équipé de deux émetteurs LED rouge (660 nm) et infrarouge (950 nm) et d'une photodiode faisant office de récepteur.



IMAGE 3 : OXYMÈTRE DE POULS

Image issue du site internet <https://www.mediprostore.com/oxymetre-de-pouls-nellcor-oximax-pm10n.html>

Basée sur la capacité d'absorption de la lumière rouge et infrarouge de l'hémoglobine qui dépend de sa saturation en oxygène, la valeur de la SpO_2 est obtenue en utilisant la loi de Beer-Lambert et le principe d'absorbance et se base sur les 10 dernières secondes de mesure.

Si le résultat fourni est très bien corrélé à la saturation artérielle en O₂ (SaO₂) mesurée par des gaz du sang, il faut garder à l'esprit que celle-ci est, en revanche, reliée de manière non linéaire à la pression partielle artérielle en O₂ (PaO₂).

Malgré ces dispositifs d'oxygénation et ce monitoring constant de la SpO₂, un certain nombre de patients présentent des épisodes de désaturation plus ou moins prolongés.

Si ces désaturations sont influencées par les posologies des médicaments utilisés et leur pharmacologie avec notamment une atténuation de la réactivité des chimiorécepteurs centraux au CO₂ (13), il semble que certaines caractéristiques des patients jouent aussi un rôle prépondérant, comme évoqué précédemment.

LA PRÉVENTION DE L'HYPOXÉMIE

Pour prévenir cette baisse d'oxygénation du sang, des dispositifs d'oxygénation tels que des lunettes nasales, masque facial ou des canules oro-pharyngées (**IMAGE 4**) sont souvent mis en place. Ces techniques d'oxygénation standards (OS) sont habituellement utilisées lors des endoscopies digestives avec des débits d'oxygène variant entre 0.5 et 6 L/min et participent à une meilleure oxygénation en majorant le taux d'O₂ de l'air inspiré spontanément par les patients, sous réserve, bien sûr, qu'ils ne soient pas en apnée.

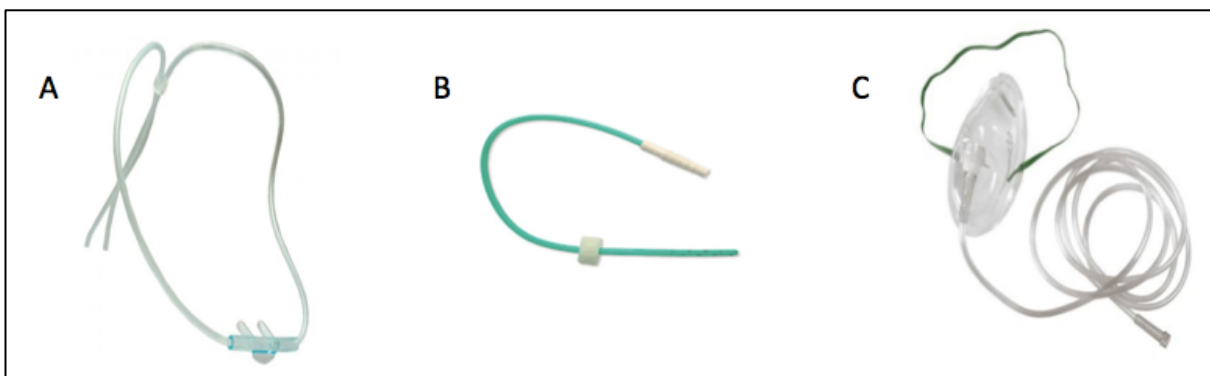


IMAGE 4 : DISPOSITIFS D'OXYGÉNATION

A : Canules nasales ; **B** : Canule oro-pharyngée ; **C** : Masque à oxygène moyenne concentration.

Images issues des sites internet <https://www.togi-sante.com> / <https://www.doccheckshop.fr> / <https://euro-pharmat.com>

Il existe depuis 2018 sur le marché un masque laryngé (**IMAGE 5**) doté d'un canal pour endoscope. Ses avantages semblent nombreux avec notamment la mesure du CO₂ expiré et une ventilation de meilleure qualité même en ventilation spontanée.

Une étude observationnelle a été menée en 2018 sur des patients à bas risques, peu de temps après la commercialisation du dispositif. Elle cherchait à évaluer la facilité avec laquelle l'endoscope était introduit dans l'œsophage. Elle concluait à une insertion de l'endoscope aisée et un seul patient sur les 292 a présenté une désaturation en-dessous de 90 %. Néanmoins, l'étude était observationnelle et prospective, et ne concernait que des patients ASA I et II (14).

Ce dispositif reste encore probablement un peu cher (environ 70 euros) pour être utilisé en routine dans les endoscopies digestives. Aussi, des études sur des patients à plus fort risque de désaturation mériteraient d'être menées, avec notamment, en plus de l'insertion de l'endoscope, une évaluation de la qualité de déplacement et de réalisation des gestes pour l'endoscopiste, ainsi qu'une évaluation des incidences des lésions des VAS et de l'impact de la nécessité d'un geste de gestion des VAS.

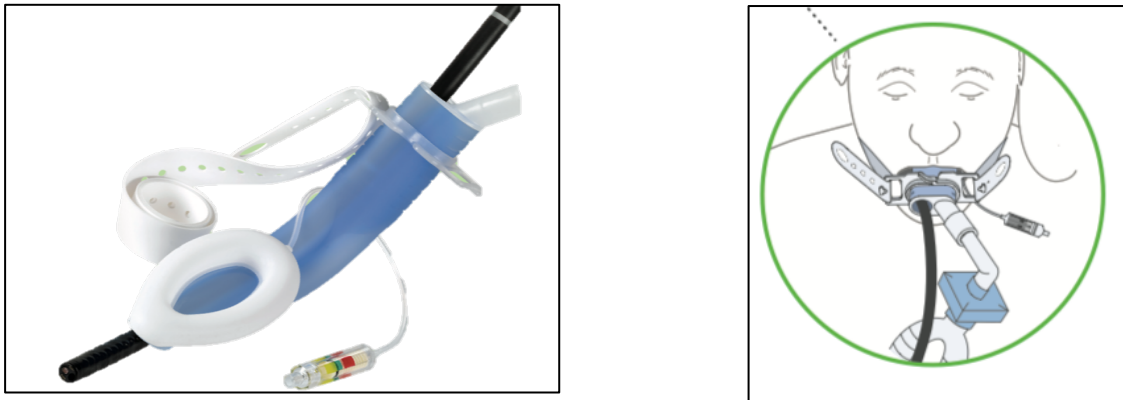


IMAGE 5 : MASQUE LARYNGÉ « LMA[®] GASTROAIRWAY »

Images issues de la brochure commerciale du dispositif du site <https://www.teleflex.com/la/en/product-areas/anesthesia/airway-management/laryngeal-masks/EN-LMA-Gastro-Data-Sheet.pdf>

De manière plus anecdotique, un dispositif naso-pharyngé de jet ventilation (**IMAGE 6**) a également été étudié dans une étude chinoise portant sur 291 patients jeunes sans comorbidité bénéficiant d'une gastroscopie sous sédation par Propofol en comparaison avec des canules nasales habituelles. Les résultats montrent une SpO₂ moyenne significativement plus haute mais des épistaxis rapportées assez nombreuses (15).

En dépit de son atout de monitoring d'EtCO₂, ce dispositif n'étant pas simple à mettre en place, il n'est pas utilisé en routine au niveau mondial.



IMAGE 6 : NASAL JET TUBE

Image issue du site internet <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v26/i43/6867.htm>

L'utilisation d'une sonde nasopharyngée à double lumières comparée à des lunettes nasales lors des endoscopies digestives (haute/basse/combinée) retrouvait significativement moins d'épisodes d'hypoxémie et de manœuvres des voies aériennes (16) chez des patients ASA II et III dans une étude randomisée portant sur 67 patients. Quant à l'utilisation de la jet ventilation supra glottique lors des endoscopies digestives hautes (17), elle montrait une baisse significative de 9 à 3 % de l'hypoxémie dans une étude multicentrique, qui avait néanmoins exclu les patients présentant des maladies cardiaques ou pulmonaires sous-jacentes.

Malgré ces résultats donc, aucun de ces dispositifs plus sophistiqués n'est utilisé en pratique clinique.

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE NASALE À HAUT DÉBIT (OHD)

Ainsi donc, si les caractéristiques des patients à risque sont immuables, les systèmes d'oxygénation se sont eux diversifiés et des alternatives à l'OS sont désormais sur le marché, comme l'OHD.

Ce dispositif non invasif consiste à administrer au patient un mélange air-oxygène réchauffé et humidifié avec une fraction inspirée en oxygène (FiO_2) réglable à des débits élevés (jusqu'à 70 L/min) via des canules nasales de large diamètre (**IMAGE 7 A**).

L'OHD est couramment utilisée en réanimation et son utilisation au bloc opératoire se développe. Plusieurs dispositifs permettent d'administrer une OHD sur les respirateurs de réanimation mais les dispositifs les plus couramment utilisés sont des dispositifs dédiés (tels que l'Optiflow, l'AIRVO2[®] ou le THRIVE[®] du fabricant Fisher and Paykel). L'air et l'oxygène provenant des gaz muraux sont dirigés vers le mélangeur où un variateur permet le réglage de la FiO_2 (21 à 100 %). Le flux passe ensuite par le débitmètre (jusqu'à 70 L/min) puis l'humidificateur qui possède une base chauffante auto-alimentée par une poche d'eau stérile permet de délivrer un mélange de gaz réchauffé et humidifié au patient via un circuit monobranche jusqu'aux canules nasales.

Le THRIVE[®] (**IMAGE 7 B**) est un modèle spécifique à une utilisation en anesthésie. Il peut atteindre un débit maximal de 70 L/min, les canules nasales et le filtre sont à usage unique, mais le reste du circuit monobranche ne se change que tous les 14 jours. Par ailleurs, il présente l'avantage de pouvoir adapter de l'oxygène standard sur les lunettes nasales, autrement dit sans avoir à changer de dispositif, ce qui peut être utile en post-opératoire, notamment pendant les transferts ou en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).



A



B

IMAGE 7 : A) CANULES NASALES OHD ; B) OPTIFLOW THRIVE®

Images commerciales utilisées avec accord de Fisher and Paykel Healthcare.

D'un point de vue plus technique, ses caractéristiques en font un dispositif prometteur à plusieurs égards puisque le débit utilisé dans l'OHD se rapproche du débit inspiratoire du patient (entre 19 et 24 L/min au repos) (18) (19) et réduit l'effet de dilution du mélange avec l'air ambiant. Les gaz sont humidifiés et réchauffés, ce qui améliore le confort du patient. Les hauts débits (jusqu'à 70 L/min) utilisables permettent également une résistance à l'expiration et un léger effet de pression expiratoire positive (PEP).

Il est difficile de savoir précisément quel mécanisme joue un rôle plus prépondérant qu'un autre, mais il est fort probable que leur importance varie individuellement en fonction du terrain physiopathologique des patients.

Quid de l'utilité d'un tel dispositif dans les endoscopies digestives sous sédation profonde ?

ÉTAT DES CONNAISSANCES

L'OHD POUR LA DÉTRESSE RESPIRATOIRE AIGÜE HYPOXÉMIQUE EN RÉANIMATION

Ainsi, plusieurs études portant sur un petit nombre de patients ont montré la supériorité de l'OHD en comparaison à l'OS sur la PaO_2 , le confort du patient, la dyspnée et les signes cliniques de détresse respiratoire aiguë hypoxémique (20) (21) (22).

En comparant l'OHD à la ventilation non invasive (VNI) pour les détresses respiratoires aiguës hypoxémique, l'étude de Schwebbauer a certes montré une meilleure efficacité de la VNI sur la PaO_2 , mais aussi une amélioration de la dyspnée sous OHD (23).

L'étude FLORALI (24), multicentrique et prospective, a porté sur 310 patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique. Elle a comparé des groupes recevant l'OHD, l'OS ou la VNI. Si elle n'a pas montré de résultats significativement différents pour le taux de recours à l'intubation lors des détresses respiratoires, elle a néanmoins mis en évidence une baisse significative de la mortalité à 90 jours dans le groupe OHD, et dans le sous-groupe des patients les plus hypoxémiques, l'OHD réduisait de façon significative le recours à l'intubation.

L'OHD POUR LA PRÉ-OXYGÉNATION AVANT INTUBATION DES PATIENTS HYPOXÉMIQUES EN RÉANIMATION

L'OHD améliorait la pré-oxygénation et la prévalence des hypoxémies sévères dans une étude « avant-après » portant sur 101 patients de réanimation modérément hypoxémiques (25).

Une pré-oxygénation avec OHD comparée au masque à haute concentration (MHC) ne montrait pas de différence sur la SpO₂ la plus basse pendant la procédure ni sur la durée de ventilation artificielle dans une étude multicentrique contrôlée (26), probablement en raison de la présence d'atélectasies.

Si on compare la pré-oxygénation par OHD à la VNI, l'étude multicentrique FLORALI 2 portant sur 322 patients de réanimation en détresse respiratoire aiguë a montré que le risque d'hypoxémie sévère était inchangé mais que la VNI était plus efficace dans le sous-groupe des patients hypoxémiques modérés à sévères (27).

L'OHD POUR LES FIBROSCOPIES BRONCHIQUES CHEZ DES PATIENTS HYPOXÉMIQUES

L'OHD a également été étudiée lors des fibroscopies bronchiques réalisées chez des patients non intubés en détresse respiratoires modérées à sévères en comparaison avec la VNI. Il n'y avait pas de différence sur le critère de jugement principal à savoir la SpO₂ la plus basse durant la procédure de fibroscopie bronchique ($95 \pm 5\%$ dans le groupe VNI et $92 \pm 7\%$ dans le groupe OHD ($p = .07$)). En revanche, la VNI permettait d'améliorer de façon significative l'oxygénation (PaO₂/FiO₂) (28).

OXYGÉNOTHÉRAPIE ET OXYGÉNATION APNÉIQUE LORS DES INTUBATIONS

Lors des intubations vigiles réalisées sous fibroscopie au bloc opératoire chez des patients présentant des difficultés d'intubation prévisibles, l'étude de Badiger (29) a montré que son utilisation améliorait la saturation en oxygène, réduisait le risque de désaturation et optimisait les conditions de réalisation de la procédure.

Au cours des situations d'apnée, Patel et son équipe ont étudié en 2015 (30) son usage en pré-oxygénation et pour l'oxygénation apnéique chez des patients de chirurgie hypopharyngée et laryngo-trachéale présentant des difficultés d'intubation. L'OHD permettait un allongement significatif de la durée d'apnée avant survenue d'une désaturation.

En 2019, une étude portant sur des patients obèses morbides montre que le temps d'apnée est augmenté ainsi que la SpO₂ minimale sous OHD lors de l'induction pour des chirurgies programmées (31), confirmant ainsi la sécurité apportée par l'utilisation du dispositif chez des patients avec des difficultés d'intubation ou de ventilation prévisibles.

En anesthésie de manière générale, l'usage de l'OHD s'est développé sans pour autant que la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) ne conclue quant à son utilisation préférentielle dans la pré-oxygénation, mais souligne qu'elle a néanmoins toute sa place pour l'oxygénation apnéique (32).

OHD ET ENDOSCOPIE DIGESTIVE

En 2018, un essai randomisé (33) monocentrique s'est intéressé aux hypoxémies (SpO₂ < 90 %) survenant lors de coloscopies sous sédation profonde par Propofol chez des patients obèses morbides en comparant, à FiO₂ équivalentes (environ 35 %), l'OHD et l'OS. Les résultats furent non significatifs et l'étude arrêtée pour futilité avec 59 patients inclus.

Peu de temps après le début de l'étude ODEPHI, une étude prospective chinoise comparant l'OHD à l'OS lors des FOGD sous sédation profonde au Propofol sur 1 994 patients à faible risque d'hypoxémie (ASA I et II) sur 3 centres a été publiée (34). Elle concluait à l'effet bénéfique de l'OHD sur l'incidence de l'hypoxie (75 % < SpO₂ < 90 % pendant moins de 60 secondes) de 8.4 % à 0 % (p < .001) et de l'hypoxie sévère (SpO₂ < 75 % ou 75 % < SpO₂ < 90 % pendant 60 secondes ou plus) de 0.6 % à 0 % (p = .03).

En 2021, Mazzeffi suggérait également que l'OHD réduisait le taux d'hypoxémie lors des FOGD dans une étude (35) prospective randomisée portant sur 262 patients à haut risque d'hypoxémie. Néanmoins, le groupe contrôle de cette étude ne recevait qu'un flux d'oxygène de 2 ou 5 L/min, soit une FiO₂ comprise au maximum entre 35 % et 50 % (36), là où les patients du groupe OHD avaient une FiO₂ de 100 %.

Il semblait donc que la place de l'OHD en comparaison à l'OS (à des FiO₂ comparables) dans les endoscopies digestives chez les patients à risque d'hypoxémie restait à déterminer.

Ainsi donc, nous avons mis en place une étude prospective multicentrique randomisée évaluant la supériorité de l'OHD sur l'oxygénothérapie standard dans les endoscopies digestives hautes, basses ou combinées pour des patients à risque d'hypoxémie.

Ce travail a été soumis le 28 janvier 2021 et accepté le 26 mars 2021 dans le journal *British Journal of Anaesthesia* (indexé SIGAPS rang A) (**ANNEXE 2**).

MÉTHODES

DESIGN DE L'ÉTUDE

L'étude ODEPHI était un essai multicentrique prospectif randomisé contrôlé en 2 groupes parallèles dans 4 centres (Centre Hospitalier Régional d'Orléans (CHRO), Clinique Pôle Santé Oréliance de Saran, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Tours et Centre Hospitalier (CH) de Dax).

Le protocole de cette étude a été soumis et approuvé par le Comité d'Éthique de Paris Sud Est V sous la référence 2018-A03481-54.

Cette étude a respecté les principes de la Déclaration d'Helsinki, la législation nationale, la réglementation relative aux essais cliniques, les règles et recommandations de bonnes pratiques cliniques internationales (ICH-E6) et françaises (règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain - décisions du 24 novembre 2006) ainsi que la conformité avec la Directive Essais Cliniques de l'UE [2001/20/EC].

L'essai a été enregistré sur clinicaltrials.gov en février 2019 sous la référence NCT03829293 et le protocole de l'étude lui-même a fait l'objet d'une publication en janvier 2020 (37) (**ANNEXE 3**).

L'étude n'a pu être réalisée en aveugle concernant les cliniciens investigateurs du fait du caractère non dissimulable de l'oxygénothérapie à haut débit. La saturation en oxygène a été enregistrée de manière automatique et informatisée. Cependant, l'analyse du critère principal (à savoir la survenue d'une hypoxémie) a été réalisée par les assessseurs en aveugle du traitement alloué. Les investigateurs ont retranscrit sur un cahier de recueil (CRF) les données à partir des enregistrements des scopes.

PATIENTS

Les critères d'inclusion étaient tout patient majeur, devant bénéficier d'une endoscopie digestive (haute, basse ou combinée) et présentant au moins un facteur de risque d'hypoxémie parmi : un **âge de 60 ans ou plus**, la présence d'une **pathologie cardiaque** (dysfonction ventriculaire gauche avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≤ 45 %), cardiopathie ischémique documentée, fibrillation auriculaire (FA) chronique, antécédents connus d'œdème pulmonaire cardiogénique, hypertension artérielle), une **pathologie respiratoire sous-jacente** (BPCO, emphysème, dilatation des bronches, asthme, syndrome obésité-hypoventilation, maladie respiratoire restrictive), un **score ASA II, III ou IV** (**ANNEXE 1**), un **IMC ≥ 30 kg/m²** ou présenter un SAOS diagnostiqué ou suspecté par un score STOP-BANG ≥ 3 (**ANNEXE 4**).

Les critères de non-inclusion étaient la réalisation de l'endoscopie dans l'**urgence**, la nécessité d'un **recours à l'intubation orotrachéale**, la **grossesse**, l'**oxygénothérapie longue durée** au domicile, la présence d'une **trachéotomie**, l'**absence de couverture sociale**, la présence d'une **mesure de protection juridique**.

RECRUTEMENT

Les patients éligibles étaient dépistés lors de la consultation d'anesthésie. Pendant la consultation, l'anesthésiste informait de manière claire et loyale les patients de leur éligibilité et leur remettait une feuille d'information (**ANNEXE 5**).

Les patients avaient un délai de réflexion de 48 h.

Ce n'est que le jour de l'endoscopie lors de la visite pré-anesthésique (VPA) que les patients acceptaient de participer ou non à l'étude en signant leur consentement en présence de l'investigateur et après une ultime vérification de leur éligibilité. Les patients étaient inclus et randomisés après signature du consentement.

Les patients pouvaient à tout moment exercer leur droit de se rétracter et de ne plus participer à l'étude même si la randomisation avait été effectuée et ce sans justification à apporter.

RANDOMISATION

La randomisation était réalisée après la signature du consentement de manière informatisée (EOL Random, Medsharing, France). Le ratio était de 1 : 1 avec une stratification par centre et selon l'usage prévu de morphiniques pour l'anesthésie. Dans la strate sans morphinique, les cliniciens étaient néanmoins libres d'en utiliser en cas de nécessité. La taille des blocs était inconnue de l'investigateur réalisant la randomisation.

INTERVENTION

L'enregistrement des tendances, et notamment la SpO₂, débutait lors de l'entrée en salle d'endoscopie.

Le temps interventionnel en lui-même s'étendait de la période de pré-oxygénation jusqu'à la déconnexion des appareils de surveillance qui coïncidait, la plupart du temps, avec la sortie de la salle d'endoscopie avant le transfert en SSPI.

Dans les 2 groupes, les patients ont bénéficié d'une pré-oxygénation d'une durée supérieure ou égale à 3 min. L'induction anesthésique débutait après cette période de pré-oxygénation et était laissée à la discrétion du praticien en charge du patient.

Groupe OHD :

La pré-oxygénation était réalisée avec un réglage de débit de gaz à 40 L/min afin d'assurer un confort au patient et avec FiO₂ de 100 %. En effet, chez un patient conscient sans détresse respiratoire aiguë, un débit de 70 L/min peut être désagréable. A la perte du réflexe ciliaire, le débit de gaz était augmenté à 70 L/min et la FiO₂ abaissée à 50 %.

Groupe OS:

La pré-oxygénation était réalisée à l'aide d'un masque moyenne concentration réglé à un débit d'O₂ de 8 L/min. À la perte du réflexe ciliaire, l'oxygène était administré via une canule nasale ou un masque moyenne concentration à un débit de 6 L/min ou une canule nasopharyngée avec un débit d'O₂ réglé à 5 L/min afin d'équivaloir une FiO₂ également proche des 50 % (38).

L'usage fait des morphiniques devait être précisé à l'investigateur pour la randomisation, mais les autres médicaments utilisés pour l'anesthésie étaient laissés à la discrétion de l'anesthésiste.

BALANCE BÉNÉFICE / RISQUE

Cette étude est classée recherche sur la personne de catégorie 2 de la loi Jardé avec des risques jugés minimes. Par ailleurs, les patients bénéficiaient d'une surveillance régulière durant la phase interventionnelle et en SSPI après la procédure.

L'interruption de l'OHD à tout moment était laissée à la discrétion du praticien qui devait simplement le notifier dans le dossier du patient.

Les complications potentielles pouvant survenir sous OHD sont rares, notamment d'éventuels épistaxis ou irritations des muqueuses prévenues par l'humidification du mélange.

Une éventuelle intolérance au haut débit pouvait amener à le baisser transitoirement pour une meilleure tolérance du patient pendant la pré-oxygénation, puis à le remonter progressivement. Néanmoins, cette intolérance était limitée par le protocole lui-même puisque le débit était monté au maximum une fois que le patient avait perdu son réflexe ciliaire après l'induction.

Comme lors d'une oxygénothérapie standard, une déconnexion du circuit pouvait se produire. Ceci est tout de même peu courant étant donné la flexibilité du circuit du THRIVE[®].

Par ailleurs, une alarme sonore avertit rapidement l'anesthésiste puisque le débit cible ne peut être atteint, et très souvent le bruit du débit s'échappant du circuit fait que la reconnexion est rapidement effectuée.

A noter, les canules nasales OHD pouvant être adaptées à de l'oxygène standard, elles ont pu être conservées en SSPI lorsque jugé nécessaire.

OBJECTIF ET CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

L'objectif principal de l'étude était de comparer l'incidence de l'hypoxémie entre les deux groupes, entre l'induction et la fin de la procédure. Celle-ci est définie par une saturation en oxygène mesurée à l'aide d'un oxymètre de pouls inférieure ou égale à 92 %.

Le critère de jugement principal était donc une SpO₂ inférieure ou égale à 92 % entre l'induction anesthésique et la fin de l'endoscopie.

En parallèle, les autres tendances monitorées comme la fréquence cardiaque (FC) et la pression artérielle (PA) prise avec le brassard étaient, elles-aussi, régulièrement enregistrées via les scopes (Datex Ohmeda ou Carescape B450 ou Carescape B650, General Electric Healthcare).

L'intégralité des tendances était imprimée à la fin de chaque procédure.

Pendant l'endoscopie, l'investigateur était chargé de reporter sur le CRF les différents éléments cliniques nécessaires pour l'analyse ainsi que la présence, ou non, d'une hypoxémie pendant la procédure.

Par la suite, un assesseur, qui était en aveugle du groupe d'allocation, reportait dans un tableur Excel le critère principal retranscrit à partir des données des tendances. Puis, il avait accès au CRF et vérifiait leur concordance avec les tendances imprimées. Si une discordance était observée, l'assesseur se fiait aux tendances enregistrées sauf si l'investigateur avait annoté son CRF en justifiant des discordances constatées (si le signal de SpO₂ affichait, par exemple, une valeur anormalement basse par souci de qualité de signal à un instant donné).

OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

OBJECTIFS SECONDAIRES	CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES
APNÉE	$FR < 6 /min$
HYPOXÉMIE PROLONGÉE	$SpO_2 \leq 92 \% \text{ pendant plus d'une minute}$
CHUTE DE PLUS DE 5 % DE LA SPO_2	OUI/NON
$SPO_2 \leq 90 \%$	OUI/NON
HYPOXÉMIE SÉVÈRE	$SpO_2 \leq 85 \%$
BRADYCARDIE	$FC < 50 /min$
NÉCESSITÉ D'AUGMENTER LES FLUX D'O ₂	OUI/ NON
REPRISE D'UNE VENTILATION AU MASQUE OU NÉCESSITÉ D'INTUBATION	OUI / NON
MANŒUVRES POUR MAINTENIR L'OUVERTURE DES VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES (VAS)	OUI / NON
DURÉE DE L'ENDOSCOPIE ET DE LA SÉDATION	TEMPS (MIN)
INCIDENCE DE L'HYPOXÉMIE EN SSPI	$SpO_2 \leq 90 \%$
NÉCESSITÉ D'HOSPITALISATION ET AUTRES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES	OUI / NON

TABEAU 2 : OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

DÉTERMINATION DE LA TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

Afin de déterminer l'incidence actuelle des hypoxémies lors des endoscopies réalisées sous OS, une étude préliminaire portant sur 100 patients à risque d'hypoxémie a été réalisée dans 3 des centres participant à l'étude ODEPHI. L'incidence de l'hypoxémie avec $SpO_2 \leq 92 \%$ était de 24 % et de 14 % pour une $SpO_2 \leq 90 \%$.

Ces données concordent avec les données de la littérature qui rapportent une fréquence des désaturations lors des endoscopies digestives ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$ ou 92%) de l'ordre de 10% pour des patients tous profils confondus (39).

Les études ayant étudié la diminution des désaturations grâce à de nouveaux dispositifs ont démontré des diminutions de 2 à 3 fois du nombre de désaturations (16) (40) (17).

Nous avons donc fait le postulat que l'utilisation de l'OHD réduirait l'incidence des hypoxémies ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$) de 24% à 12% .

En fixant un risque de première espèce à 5% en situation bilatérale et une puissance à 80% , 176 patients devaient être inclus dans chaque groupe. Afin de tenir compte des éventuels retraits secondaires de consentement et de dossiers inexploitable, ce chiffre a été majoré à 190.

Ainsi, 380 patients devaient donc être inclus au total.

ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des données a été effectuée en intention de traiter (ITT) et selon le groupe de randomisation.

Les interactions entre les variables de stratification et le groupe de randomisation ont été testées par régression logistique.

Les différences entre les groupes concernant l'incidence de la diminution de la $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ ont été exprimées comme la différence de risque absolu (ARD) dérivée d'un modèle de régression logistique à effets mixtes (41) (42) en considérant le centre comme une variable avec une interception aléatoire, l'usage de morphiniques et le groupe de randomisation comme des variables à effet fixe et en réalisant une intégration sur la distribution estimée de l'effet aléatoire (43).

Les 2,5^{ème} et 97,7^{ème} percentiles des estimations de 2 000 ARD (obtenues en répliquant le modèle logistique à effets mixtes sur 2 000 échantillons bootstrap de la population étudiée) ont été choisis comme limites pour l'intervalle de confiance à 95% (IC à 95%) de l'ARD. Le nombre nécessaire à traiter (NNT) et l'IC à 95% ont été dérivés de l'ARD.

Toutes les autres mesures de résultats catégoriques binaires ont été comparées en utilisant la même approche. Lorsque cela n'était pas possible en raison d'un trop petit nombre d'événements dans l'un ou l'autre groupe, des ARD non ajustées avec des IC de Wald à 95% ont été calculées. Dans ces cas, les groupes ont été comparés par le test exact de Fisher.

Les différences entre les groupes concernant les mesures des résultats continus ont été testées à l'aide d'un test U de Mann-Whitney ajusté pour les variables de stratification (44) et exprimées en différences médianes et leurs IC à 95% obtenus par bootstrap (2 000 échantillons bootstrap).

Des analyses exploratoires a posteriori ont été menées dans des sous-groupes de patients formés selon des caractéristiques cliniques, qui, selon nous, peuvent influencer le risque basal d'hypoxémie ainsi que la taille de l'effet de l'intervention (IMC ≥ 30 kg/m² ou non, existence de comorbidité cardiaque ou non, existence de comorbidité respiratoire ou non ; endoscopie supérieure ou inférieure ; risque d'hypoventilation alvéolaire (**ANNEXE 6**)) pour examiner l'association entre les différents schémas d'anesthésie utilisés et la survenue d'une SpO₂ ≤ 92 % .

Les tests statistiques étaient réalisés en **situation bilatérale** avec une **valeur de p inférieure à .05 retenue comme significative**.

Les valeurs p n'ont pas été ajustées pour des tests multiples.

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel R dans sa version 3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing).

RÉSULTATS

Du 26 mars au 9 septembre 2019, 2 484 patients ont bénéficié d'une endoscopie digestive pour l'ensemble des 4 centres. Parmi eux, 959 patients étaient éligibles au protocole. 380 patients ont été randomisés. Finalement, 379 ont pu être analysés après l'exclusion d'un patient ayant été inclus deux fois. 191 patients ont été inclus dans le groupe OHD et 188 dans le groupe OS.

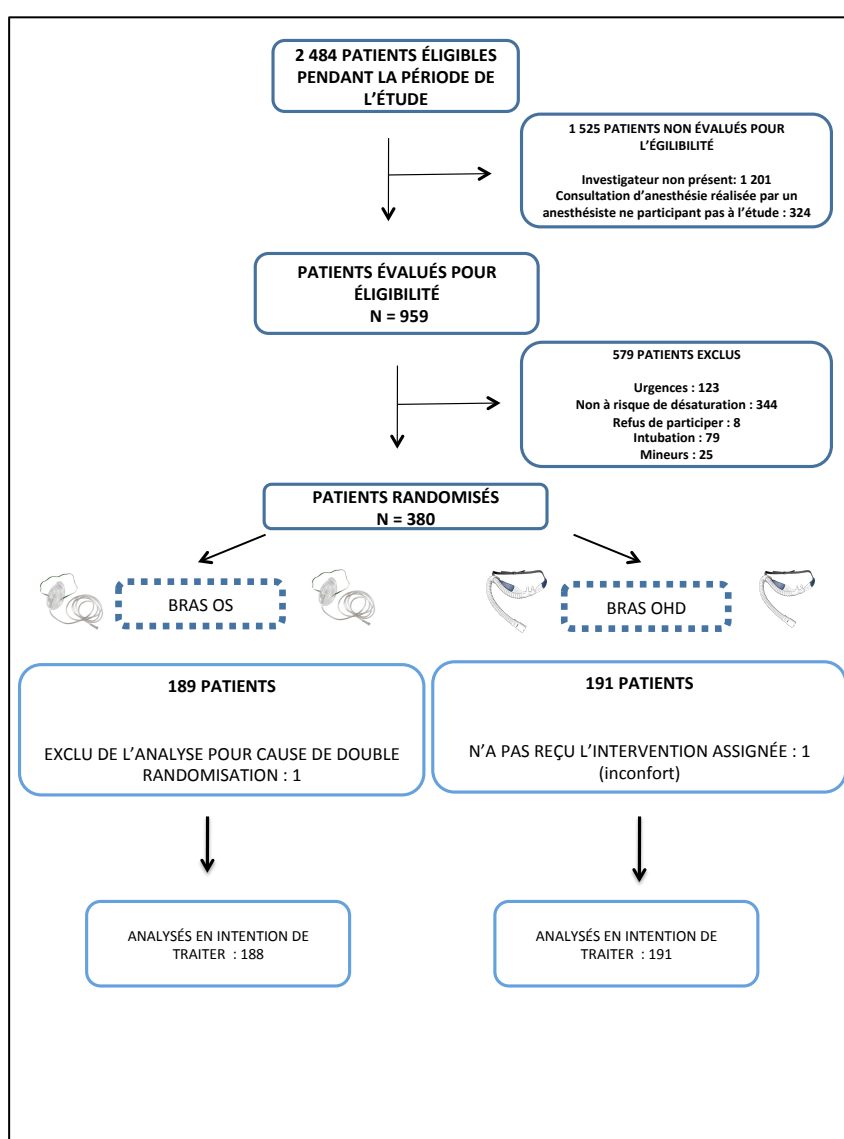


TABLEAU 3 : DIAGRAMME DE FLUX

PROFIL DES PATIENTS

L'âge médian était de 64 ans (écart interquartile : 55-71). Les patients étaient à une courte majorité des hommes (54 %), hypertendus (54 %). Seuls 20 % des patients souffraient de diabète ou de pathologie respiratoire et 13 % étaient atteints de pathologie cardiaque.

Les caractéristiques cliniques des patients étaient comparables dans les deux groupes (**TABLEAU 4**).

La SpO₂ en air ambiant avant le début de la procédure était de 96 % (écart interquartile : 95-98) dans le groupe OHD contre 97 % (écart interquartile : 96-98) dans le groupe OS.

La répartition des endoscopies hautes, basses, ou combinées, était comparable entre les deux groupes (**TABLEAU 4**). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concernait les indications des endoscopies ou les gestes réalisés en per-procédure. (**TABLEAU 5**).

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)		OHD (N = 191)	OS (N = 188)
ÂGE MÉDIAN – AN (IQR)	64 (54 – 71)	64 (55 – 71)	SpO ₂ MÉDIANE EN AIR AMBIANT AVANT PRÉ-OXYGÉNATION - % (IQR)	96 (95–98)	97 (96–98)
SEXE MASCULIN – Nb. (%)	109 (57)	96 (51)	TYPE D'ENDOSCOPIE DIGESTIVE – Nb. (%)		
IMC MÉDIAN (IQR)	27.0 (23.9–30.5)	26.55 (24.1–30.1)	FOGD	35 (18.3)	38 (20.2)
SCORE MALLAMPATI – Nb. (%)	(Donnée manquante : n = 1)	(Donnée manquante : n = 1)	COLOSCOPIE	100 (52.4)	92 (48.9)
1	106 (55.5)	100 (53.2)	COMBINÉES	56 (29.3)	58 (30.9)
2	64 (33.5)	61 (32.4)	PROCÉDURES INVASIVES EFFECTUÉES PENDANT L'ENDOSCOPIE– Nb. (%)	71 (37.2)	79 (42.0)
3	18 (9.4)	25 (13.3)	PATIENT AMBULATOIRE - Nb. (%)	154 (80.6)	151 (80.3)
4	2 (1.0)	1 (0.5)	UTILISATION DE PROPOFOL – Nb. (%)	191 (100.0)	188 (100.0)
SCORE ASA SCORE – Nb. (%)			MODALITÉS D'ADMINISTRATION DU PROPOFOL– Nb. (%)		
I (PATIENTS DE PLUS DE 60 ANS)	24 (12.6)	24 (12.8)	AIVOC	134 (70.2)	127 (67.6)
II	114 (59.7)	112 (59.6)	BOLUS	57 (29.8)	61 (32.4)
III	53 (27.7)	51 (27.1)	DOSE MOYENNE DE PROPOFOL–µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹ (SD)	245 (161) (Données manquantes: n = 6)	259 (151) (Données manquantes: n = 5)
IV	0 (0.0)	1 (0.5)	UTILISATION DE KÉTAMINE – Nb. (%)	2 (1.0)	2 (1.1)
			UTILISATION DE MIDAZOLAM – Nb. (%)	40 (20.9)	41 (21.8)
TRAITEMENT HABITUEL – Nb. (%)			DOSE MOYENNE DE MIDAZOLAM–mg (SD)	0.25 (0.50)	0.25 (0.51)
BÊTA-BLOQUANTS	43 (22.5)	41 (21.8)	UTILISATION D'OPIOÏDES– Nb. (%)	107 (56.0)	106 (56.4)
BENZODIAZÉPINE	13 (6.8)	19 (10.1)	UTILISATION DE RÉMIFENTANIL– Nb. (%)	7 (3.7)	5 (2.7)
NEUROLEPTIQUES	5 (2.6)	4 (2.1)	DOSE MOYENNE DE RÉMIFENTANIL–µg (SD)	3.8 (28.3)	2.3 (12.5)
PATHOLOGIE SOUS-JACENTE – Nb. (%)			UTILISATION D'ALFENTANIL – Nb. (%)	1 (0.5)	4 (2.1)
HYPERTENSION	88 (46.1)	88 (46.8)	UTILISATION DE SUFENTANIL –Nb. (%)	96 (50.3)	89 (47.3)
INSUFFISANCE CARDIAQUE AVEC FEVG ≤ 45 %	2 (1.0)	3 (1.6)	DOSE DE SUFENTANIL UTILISÉE PENDANT LA PROCÉDURE -Nb. (%)		
CARDIOPATHIE ISCHÉMIQUE	16 (8.4)	11 (5.9)	2.5 µg	1 (0.5)	1 (0.5)
ANTÉCÉDENT D'OAP	1 (0.5)	1 (0.5)	5 µg	52 (27.2)	53 (28.2)
FIBRILLATION ATRIALE	10 (5.2)	11 (5.9)	7.5 µg	11 (5.8)	10 (5.3)
BPCO	8 (4.2)	7 (3.7)	10 µg	31 (16.2)	25 (13.3)
DILATATION DES BRONCHES	0 (0.0)	1 (0.5)	15 µg	1 (0.5)	1 (0.5)
EMPHYSÈME PULMONAIRE	1 (0.5)	3 (1.6)	MODALITÉ D'OXYGÉNATION APRÈS LA PRÉ-OXYGÉNATION DANS LE GROUPE OS – Nb. (%)		
PATHOLOGIE PULMONAIRE RESTRICTIVE	0 (0.0)	3 (1.6)	CANULE NASALE	-	90 (47.9)
ASTHME	5 (2.6)	9 (4.8)	MASQUE FACIAL	-	93 (49.5)
SAOS	21 (11.0)	9 (4.8)	SONDE NASOPHARYNGÉE	-	4 (2.1)
HYPERTENSION PULMONAIRE	0 (0.0)	1 (0.5)	PRÉMÉDICATION AVEC ANXIOLYTIQUES – Nb. (%)	(Donnée manquante : n = 2)	(Donnée manquante : n = 4)
DIABÈTE DE TYPE 1	1 (0.5)	1 (0.5)	0	158 (82.7)	154 (81.9)
DIABÈTE DE TYPE 2	37 (19.4)	36 (19.1)	1	31 (16.2)	30 (16.0)
INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE	5 (2.6)	8 (4.3)			

TABLEAU 4 : CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)		OHD (N = 191)	OS (N = 188)
FOGD – Nb. (%)	91 (47.7)	96 (51.1)	COLOSCOPIE– Nb. (%)	156 (81.2)	150 (79.8)
SYMPTÔME GASTRO-INTESTINAL			SYMPTÔME GASTRO-INTESTINAL		
DOULEUR	18 (19.8)	17 (17.7)	DOULEUR	19 (12.2)	25 (16.7)
DYSPHAGIE	4 (4.4)	2 (2.1)	DIARRHÉE	11 (7.1)	13 (8.7)
NAUSÉES / VOMISSEMENTS	1 (1.0)	3 (3.1)	CONSTIPATION	13 (23.2)	15 (10)
REFLUX GASTRIQUE	15 (16.5)	20 (20.8)	EXPLORATION D'UN SAIGNEMENT		
DIARRHÉE	3 (3.3)	5 (5.2)	ANÉMIE	8 (5.1)	13 (8.7)
CONSTIPATION	4 (4.4)	4 (4.2)	SAIGNEMENT RECTAL OU MÉLÉNA	17 (10.9)	16 (10.7)
EXPLORATION D'UN SAIGNEMENT			TEST DE DÉPISTAGE IMMUNOCHIMIQUE POSITIF	14 (9.0)	12 (8.0)
ANÉMIE	9 (9.9)	8 (8.3)	BILAN / EXPLORATION D'UNE PATHOLOGIE		
HÉMATÈME	4 (4.4)	4 (4.2)	ENDOCARDITE	2 (12.8)	2 (1.3)
BILAN/EXPLORATION D'UNE PATHOLOGIE			COLITE	1 (0.6)	1 (0.7)
CIRRHOSE	8 (8.8)	9 (9.4)	MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN	6 (3.8)	8 (5.3)
MALADIE INFLAMMATOIRE CHRONIQUE DE L'INTESTIN	5 (5.5)	3 (3.1)	EXPLORATION D'UNE DIVERTICULOSE OU DE POLYPES	46 (29.5)	37 (24.7)
ENDOBRACHYOE SOPHAGE	3 (3.3)	5 (5.2)	ONCOLOGIE	25 (16.0)	16 (10.7)
EXPLORATION DU PANCRÉAS OU DES VOIES BILIAIRES			ANTÉCÉDENT FAMILIAL DE CANCER COLORECTAL OU DE POLYPES	23 (14.7)	32 (21.3)
PANCRÉAS	4 (4.4)	6 (6.3)	EXAMEN PRÉ-CHIRURGICAL (CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ, GREFFE D'ORGANE)	1 (0.6)	1 (0.7)
VOIES BILIAIRES (ANGIOCHOLITE, LITHIASÉ, CANAL BILIAIRE DILATÉ)	5 (5.5)	4 (4.2)	SANS MOTIF	1 (0.6)	0 (0.0)
ONCOLOGIE	7 (7.7)	5 (5.2)	PROCÉDURES INTERVENTIONNELLES		
EXAMEN PRÉ-CHIRURGICAL (TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'OBÉSITÉ, GREFFE D'ORGANE)	6 (6.6)	4 (4.2)	BIOPSIE	32 (20.5)	30 (20)
SANS MOTIF	2 (2.2)	2 (2.1)	RÉSECTION	72 (46.2)	75 (50.0)
PROCÉDURES INTERVENTIONNELLES			POSE DE CLIP	2 (1.3)	4 (2.7)
BIOPSIE/PONCTION	59 (64.8)	60 (62.5)	DILATATION	2 (1.3)	1 (0.7)
RÉSECTION	6 (6.6)	8 (8.3)			
LIGATURE DE VARICE	2 (2.2)	3 (3.1)			
CHOLANGIOPANCRÉATOGRAPHIE PAR CATHÉTER RÉTROGRADE ENDOSCOPIQUE	6 (6.6)	9 (9.4)			
DILATATION	3 (3.3)	3 (3.1)			

TABLEAU 5 : INDICATIONS ET PROCÉDURES EFFECTUÉES POUR LES ENDOSCOPIES DIGESTIVES

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$) a été atteint par 9.4 % des patients (18/191) dans le groupe OHD et 33.5 % (63/188) dans le groupe OS (ARD : -23.4 % (IC à 95 %, -28.9 à -16.7) ; $p < .0001$) (**TABLEAU 6**). Nous n'avons trouvé aucune interaction significative à 2 ou 3 variables entre l'intervention, l'utilisation d'opioïdes et les centres (**ANNEXE 7**), et aucune interaction significative entre le type d'endoscopie et l'intervention (endoscopie supérieure seule ou intervention x combinée : $p = .98$; endoscopie combinée x intervention : $p = .49$).

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)	ARD AJUSTÉE, % (95 % CI)	VALEUR P	NNT (95 % CI)
SpO ₂ LA PLUS BASSE $\leq 92\%$ (%)	18 (9.4)	63 (33.5)	-23.4 (-28.9 à -16.7)	< .001	5 (4 à 6)

TABLEAU 6 : RÉSULTATS DU CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

La différence médiane entre la SpO₂ la plus basse entre les deux groupes était de 2 % (IC à 95 %, 1 à 3) (**ANNEXE 8**).

Les patients du groupe OHD ont présenté significativement moins d'hypoxémie ($\text{SpO}_2 < 90\%$ et 85 %) (**TABLEAU 7**).

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)	ARD AJUSTÉE, % (95 % CI)	VALEUR P	NNT (95 % CI)
SpO ₂ LA PLUS BASSE $\leq 90\%$ (%)	11 (5.8)	43 (22.9)	-18.6 (-25.9 à -10.9)	< .001	6 (4 à 10)
SpO ₂ LA PLUS BASSE $\leq 85\%$ (%)	6 (3.1)	18 (9.6)	-7.6 (-16.9 à -1.6)	.013	14 (6 à 61)
HYPOXÉMIE PROLONGÉE AVEC SpO ₂ $\leq 92\%$ PENDANT AU MOINS 1 MIN (%)	14 (7.3)	28 (14.9)	-7.9 (-14.8 à -1.5)	.017	13 (7 à 65)
CHUTE DE LA SpO ₂ $\geq 5\%$ (%)	25 (13.1)	64 (34.0)	-20.3 (-26.81 à -12.6)	< .001	5 (4 à 8)

TABLEAU 7 : RÉSULTATS DES CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

La nécessité de libérer manuellement les voies aériennes (11.1 % vs 32.4 %, aARD: -20.9 % (-27.1 à -13.7), $p < .0001$) et d'augmenter le débit d'oxygène (7.9 % vs 23.4 %, aARD: -16.3 % (-23.9 à -8.5), $p < .0001$) était significativement moins fréquente dans le groupe OHD (**TABLEAU 8**). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concernait l'utilisation de vasopresseurs, l'incidence des apnées, les bradycardies, l'interruption des endoscopies, les épistaxis, le recours à la VNI ou à l'intubation (**TABLEAU 8**). La durée de l'endoscopie et de la sédation ne variait pas entre les groupes (**TABLEAU 9**).

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)	ARD, % (95 % CI)	VALEUR P	NNT (95 % CI)
NÉCESSITÉ DE LIBÉRER LES VOIES AÉRIENNES (%)	21 (11.1)	61 (32.4)	-20.9 (-27.1 à -13.7)	< .001	5 (4 à 8)
AUGMENTATION DU DÉBIT D'OXYGÈNE PER-PROCÉDURE (%)	15 (7.9)	44 (23.4)	-16.3 (-23.9 à -8.5)	< .001	7 (5 à 12)
INTERRUPTION DE L'ENDOSCOPIE (%)	1 (0.5)	5 (2.7)	-2.2 (-4.9 à 0.4)	.12	—
ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES					
APNÉE OU BRADYPNÉE (%)	18 (9.5)	22 (11.9)	-2.4 (-8.5 à 3.3)	.41	—
BRADYCARDIE (%)	8 (4.2)	11 (5.9)	-1.8 (-7.4 à 2.8)	.45	—
INTUBATION (%)	1 (0.5)	2 (1.1)	-0.3 (-1.6 à 1.1)	.62	—
VENTILATION NON-INVASIVE (%)	1 (0.5)	3 (1.6)	-0.5 (-2.0 à 0.9)	.37	—
UTILISATION DE VASOPRESSEUR (%)	6 (3.1)	11 (5.9)	-2.9 (-10.0 à 1.7)	.21	—

TABLEAU 8 : INCIDENCE DES ÉVÈNEMENTS INDÉSIRABLES OU NOTABLES

	OHD (N = 191)	OS (N = 188)	MD (95 % CI)	VALEUR P
SpO ₂ MÉDIANE À L'INDUCTION - % (IQR)	100 (98 - 100)	99 (98 - 100)	1 (-1 à 1.0)	.81
SpO ₂ MÉDIANE 1 MIN APRÈS L'INDUCTION - % (IQR)	99 (99 - 100)	99 (98 - 100)	1 (-0.5 à 1.0)	.07
DURÉE DE L'ENDOSCOPIE - MIN (IQR)	21 (15 - 30)	19 (13 - 30)	2 (-1 à 4)	.27
DURÉE DE LA SÉDATION - MIN (IQR)	30 (20 - 40)	28 (20 - 39)	3 (-3 à 5)	.77
DÉLAI ENTRE L'INDUCTION ET L'HYPOXÉMIE (SpO ₂ ≤ 92 %) - MIN (IQR)	9 (5 - 15) (n = 18)	6 (3 - 13) (n = 63)	–	.18
TEMPS MÉDIAN AUQUEL LA SpO ₂ ATTEINT SA VALEUR LA PLUS BASSE POUR LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE HYPOXÉMIE (SpO ₂ ≤ 92 %) – MIN (IQR)	12 (6 - 16) (n = 18)	7 (4 - 14) (n = 63)	–	.09

TABLEAU 9 : RÉSULTATS CONTINUS

Enfin, on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes pour les paramètres monitorés en SSPI (**Tableau 10**).

	OHD (N = 191)	OS (N = 187)	ARD, % (95 % CI)	VALEUR P
SpO ₂ LA PLUS BASSE ≤ 92 %	19 (9.9)	22 (11.8)	-1.7 (-8.4 à 4.4)	.58
SpO ₂ LA PLUS BASSE ≤ 90 %	3 (1.6)	3 (1.6)	0.0 (-2.6 à 2.5)	> .99
SpO ₂ LA PLUS BASSE ≤ 85 %	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
HYPOXÉMIE PROLONGÉE DÉFINIE PAR SpO ₂ ≤ 92 % PENDANT ≥ 2 MIN (%)	4 (2.1)	5 (2.7)	-0.6 (-3.7 à 2.5)	.75
BAISSE DE LA SpO ₂ ≥ 5 % (%)	7 (3.7)	11 (5.9)	-2.2 (-6.5 à 2.1)	.34
UTILISATION DE VASOPRESSEUR (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
APNÉE/BRADYPNÉE (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	-0.5 (-2.0 à 0.9)	.50
BRADYCARDIE (%)	6 (3.1)	3 (1.6)	1.6 (-1.6 à 4.7)	.50
NÉCESSITÉ DE LIBÉRER LES VOIES AÉRIENNES (%)	0 (0.0)	2 (1.1)	-1.1 (-2.9 à 0.7)	.24
NÉCESSITÉ D'AUGMENTER LES FLUX DE O ₂ (%)	4 (2.1)	4 (2.1)	0 (-3.0 à 2.9)	> .99
INTUBATION (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
VENTILATION NON-INVASIVE (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
NÉCESSITÉ D'HOSPITALISER UN PATIENT PRÉVU EN AMBULATOIRE	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (-1.5 à 1.5)	> .99
DURÉE DE SÉJOUR EN SSPI, MIN [IQR]	51 [39 ; 64]	52 [37 ; 69]	MD (95 %CI) -1 (-6 à 7)	.74

TABLEAU 10 : CRITÈRES DE JUGEMENT MONITORÉS EN SSPI

DISCUSSION

COMPARABILITÉ DE L'OXYGÉNATION

L'étude repose sur la comparaison de deux méthodes d'oxygénation. La comparabilité de la phase de pré-oxygénation de l'étude pourrait poser question puisqu'elle est assurée par deux dispositifs différents.

Tout d'abord, le débit de gaz à utiliser pour l'OHD lors de la pré-oxygénation est inconnu. Il dépend probablement de la fréquence respiratoire et du débit inspiratoire du patient. Chez les patients sans détresse, avec une respiration calme, le débit choisi de 40 L/min a été jugé suffisamment faible pour être bien toléré et suffisant pour assurer une FiO_2 constante proche de 1.00 et un léger effet PEEP de 3 à 5 cmH₂O (45).

Par ailleurs, l'OHD même avec un débit de gaz de 50 à 60 L/min, s'est avérée à plusieurs reprises inférieure à un simple masque facial avec 15 L/min de débit d'oxygène pour la pré-oxygénation lorsqu'il est évalué avec la fraction expirée d'O₂ (EtO₂), probablement à cause d'un flux d'air ambiant vers l'intérieur diluant l'oxygène pendant la phase inspiratoire (46) (47) (48). Il n'a volontairement pas été utilisé de masque avec ballon autoremplisseur à valve unidirectionnelle (BAVU) ou de MHC pour la pré-oxygénation du groupe OS afin d'éviter les changements d'interface et les déviations du protocole.

Ce choix a peut-être donc même introduit un biais en faveur du groupe oxygène standard, mais dans notre étude, l'OHD s'est encore avérée supérieure pour prévenir l'hypoxémie pendant la procédure d'endoscopie, peut-être parce que la phase de pré-oxygénation est moins importante avant la sédation avec VS qu'avant les périodes d'apnée précédant habituellement l'intubation.

D'un dispositif d'oxygénation à l'autre, nous nous sommes attachés à ce que les FiO_2 délivrées théoriques soient les mêmes en utilisant des abaques d'équivalences déjà publiées (49).

Cette FiO_2 délivrée théorique dépend des particularités et des schémas respiratoires des patients, comme, par exemple, le fait que certains patients respirent plus par la bouche que par le nez. Pour ceux-là, la balance serait peut-être même, là encore, en faveur du masque à O₂ puisqu'il couvre la bouche au contraire des canules nasales d'OHD. En tous cas, l'évaluation de la FiO_2 réellement délivrée au niveau de l'échangeur pulmonaire de chaque patient nécessiterait des études bien plus complexes et invasives. Par ailleurs, le même raisonnement vaut également pour les patients sous OHD. Il semble donc difficile de s'affranchir de ces équivalences, certes, théoriques, mais pragmatiques pour la comparabilité.

Finalement, pour être comparatif de manière précise, et ce, pour chaque patient, il faudrait monitorer de manière invasive l'impact réel de ce débit sur la FiO_2 trachéale ou alvéolaire, ce qui n'était pas l'objet de notre étude.

UTILISATION DE LA FRACTION EXPIRÉE EN CO₂ (EtCO₂) POUR LE MONITORAGE PRÉCIS DES APNÉES

Pour des raisons de pragmatisme du protocole par rapport aux pratiques locales, nous n'avons pas utilisé d'EtCO₂ dans cette étude. Sa présence faciliterait probablement la détection des apnées mais, celles-ci n'étant pas le critère de jugement principal, il ne nous a pas paru indispensable d'imposer ce monitoring aux différents centres. Par ailleurs, il n'existe pas actuellement de système de branchement adapté pour lunettes à OHD comme il en existe sur certaines lunettes ou masque à O₂ (bien que peu utilisés en pratique clinique car plus coûteux) et la majorité des scopes fournissent une valeur de fréquence respiratoire via l'impédancemétrie des électrodes électrocardiogramme (ECG).

MONITORAGE DE LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE

L'analyse statistique a tenu compte des médicaments utilisés. Néanmoins, la profondeur de l'anesthésie, qui joue bien évidemment sur les capacités respiratoires des patients, n'a pas été monitorée avec un score « paraclinique », comme par exemple un score d'Index Bispectral (BIS), et ce, pour différentes raisons.

Si le BIS a été utilisé pour les sédations lors des coloscopies, il est perturbé par des artefacts physiologiques comme la contraction musculaire ou les mouvements de paupières, qui sont très communs chez les patients à l'étude. Qui plus est, lorsque l'examen est une FOGD, les mouvements au niveau du crâne sont très fréquents et risquent de fausser la qualité du chiffre.

Lors d'une anesthésie associant hypnotique et morphinique (comme le sont de nombreuses endoscopies de l'étude), le BIS reflète principalement les concentrations d'hypnotique et ne varie pas en fonction des concentrations de morphiniques qui lui sont associées. Dans le cas de stimulations douloureuses, en revanche, le niveau de morphiniques peut donc « masquer » une augmentation du BIS qui aurait dû avoir lieu (50).

Par ailleurs, si la relation entre la concentration au site d'action de Propofol et le score de BIS reste la même en présence ou non de morphiniques, la perte de connaissance clinique a lieu à des concentrations au site d'action de Propofol plus basses (et donc à des BIS plus élevés) en présence de morphiniques (51).

Enfin, quand bien même l'on considérerait que les endoscopies ne sont pas des « stimulations » douloureuses et si donc les BIS des patients étaient comparables, les morphiniques ont un effet dépresseur respiratoire qui ne serait alors pas pris en compte si l'on ne comparait les patients qu'avec leur BIS.

Autrement dit, le BIS ne serait qu'une composante (à pondérer) parmi d'autres pour évaluer un risque de désaturation.

De manière plus anecdotique, la kétamine induit une augmentation paradoxale du BIS et son usage aurait également dû faire intervenir un coefficient de correction du BIS que nous ne maîtrisons pas (52).

Pour toutes ces raisons et même si cela peut paraître imparfait, il ne nous a pas semblé pertinent de nous référer au BIS pour comparer la profondeur de sédation des patients, mais d'en rester à un score clinique, qui reste, d'ailleurs, un score de référence au niveau des sociétés savantes d'anesthésie le MOAA/s (the Modified Observer's Assessment of Alertness/sedation) (**ANNEXE 9**) comme reflet de la profondeur de sédation puisque plus adapté pour les conditions de notre étude.

De manière plus générale, cette étude se revendiquait pragmatique avec une volonté affichée de modifier au minimum les pratiques pour une meilleure adhésion et moins de déviation au protocole.

PROFIL DE RISQUE DE CERTAINS PATIENTS CLASSÉS ASA I OU ASA II

Concernant le profil des patients, le caractère « à risque » semble parfois peu compatible avec certains profils de patients ASA II qui pourraient l'être du fait de critères semblant peu en lien avec un risque respiratoire ou de patients inclus uniquement sur le critère d'un âge ≥ 60 ans. Néanmoins, nos patients ASA II l'étaient pour une grande majorité pour une HTA ou un diabète (et plus rarement un surpoids) et rentraient donc dans la catégorie des patients à risque. Par ailleurs, ces facteurs de risques sont ceux retrouvés dans la littérature.

OHD ET ENDOSCOPIE DIGESTIVE

Pour revenir à l'étude de Lin (34) citée en introduction qui portait sur des patients ASA I et II, plusieurs points peuvent être discutés. Tout d'abord, les FOGD sont assez courtes (5 min en moyenne contre 20 min pour ODEPHI) pour de nombreuses indications de FOGD diagnostiques seules, à faible risque d'hypoxémie. Par ailleurs, le risque d'hypoxémie chez les patients ASA I et II est faible et se pose la question de la balance coût-bénéfice de l'OHD pour de tels profils de patients. Le point fort de cette étude est quand même qu'il compare les dispositifs d'oxygénation à des FiO₂ comparables, ne procurant donc pas d'avantage théorique au groupe OHD comme cela a été fait pour d'autres études (35) (33) (40) comparant OHD et OS. En cela, elle défend le fait que l'OHD prévient donc l'hypoxémie puisque aucune n'est retrouvée dans le groupe OHD.

OHD ET COVID

Cette étude a été menée avant l'épidémie de SARS Cov2. A posteriori, il pourrait sembler discutable d'utiliser des dispositifs comme l'OHD responsable d'un phénomène d'aérosolisation non négligeable, mais de récentes études faites à l'occasion de la pandémie ont montré que l'OHD ne dispersait pas plus qu'un MHC et qu'il semblait efficace d'adjoindre un masque classique aux patients sous OHD pour limiter l'aérosolisation (53) (54). Néanmoins, à la lumière des derniers mois d'évolution de l'épidémie, on peut raisonnablement penser que la vaccination et la détection des patients porteurs pourraient drastiquement réduire ce risque. Par ailleurs, la balance bénéfice-risque de l'OHD pour le traitement des formes graves d'infection à Cov2 elle-même a montré qu'une protection efficace des soignants prévalait plutôt que de priver les patients de cette modalité d'oxygénation efficace.

IMPACT DES DÉSATURATIONS SUR LE PRONOSTIC NEUROLOGIQUE

Les endoscopies digestives sont des actes relativement courts en comparaison des interventions chirurgicales habituelles. Néanmoins, les désaturations, mêmes courtes, posent la question de l'impact sur la dysfonction cognitive postopératoire (POCD) touchant principalement les patients âgés. Les autres facteurs de risque de la POCD étant la durée de chirurgie, la position demi-assise, l'utilisation de benzodiazépines, la consommation chronique d'alcool, les complications respiratoires ou encore les infections postopératoires.

Pour approcher l'impact au niveau cérébral et envisager les possibles POCD, il serait pertinent d'établir le lien entre les désaturations de l'oxymètre de pouls et la saturation régionale (cérébrale) en oxygène (rSO) grâce à des systèmes utilisant le principe de la spectroscopie du proche infrarouge (Near InfraRed Spectroscopy ou NIRS).

Le NIRS distingue donc les longueurs d'ondes de l'hémoglobine et de la désoxyhémoglobine avec, pour simplifier, les mêmes fondements que l'oxymétrie de pouls et, en particulier, la loi de Beer-Lambert. On obtient alors la saturation régionale en oxygène (rSO) du tissu cérébral concerné.

Les premières études ont été menées en chirurgie cardiaque et carotidienne, mettant en évidence une relation entre la désaturation via la rSO et la POCD (55) . Les conclusions s'orientaient plutôt vers un effet à partir d'une baisse par rapport à une valeur de base de rSO de chaque patient plutôt qu'un cut-off universel, avec des seuils allant de 5 % à 20 % de baisse par rapport à cette valeur de base.

La difficulté de ces problématiques reste tout de même l'absence de définition standardisée des troubles cognitifs postopératoires.

Par ailleurs, la variabilité inter-patients et inter-dispositifs des valeurs de NIRS est importante. Aussi, il s'agirait plutôt d'une description des variations de la rSO en fonction de la variation de la SpO₂ ou bien d'une évaluation de réponses à des manœuvres thérapeutiques.

CONCLUSION

Dans cette étude pragmatique, multicentrique, randomisée, l'OHD a permis de réduire de façon significative la survenue d'hypoxémie lors des endoscopies digestives sous sédation profonde, comparée à l'OS chez les patients à risque d'hypoxémie.

L'OHD a également permis de diminuer de façon significative la survenue d'hypoxémie sévère, prolongée ou le recours aux manœuvres sur les VAS.

Devant les millions d'endoscopies digestives sous sédation profonde réalisées chaque année, une proportion significative de patients pourrait bénéficier de l'OHD. Si le coût du matériel reste jusqu'à présent plus élevé que l'oxygène standard, cette technique est en train de se démocratiser au bloc opératoire du fait de la facilité d'utilisation et de l'efficacité du dispositif.

PERSPECTIVES

L'OXYGÉNOTHÉRAPIE À HAUT DÉBIT POUR LES CHOLANGIOGRAPHIES RÉTROGRADES

L'OHD peut également être une piste séduisante pour les endoscopies pour cholangiographie rétrograde pour lesquelles la physiologie respiratoire est grandement impactée par la réalisation en position couchée chez des patients souvent plus âgés avec plus de comorbidités. Une étude rétrospective monocentrique coréenne réalisée en 2019 sur 262 patients bénéficiant d'une CPRE sous OHD a montré que l'OHD était associée à une réduction des désaturations en comparaison d'une étude rétrospective sous O₂ standard et que sous OHD, l'âge, la dose importante de sédation et l'utilisation de midazolam sont identifiés comme prédicteurs de désaturation.

Une étude australienne est également en cours prévoyant d'inclure 132 patients à risque d'hypoxémie de manière prospective et multicentrique avec un groupe O₂ standard versus OHD (56).

IMPACT RÉEL DE L'HYPERCAPNIE

Pour des raisons de protocole et de volonté de non-invasivité, nous n'avons pas mesuré la capnie de nos patients. Pour autant, malgré le possible effet wash-out de l'espace mort, la capnie de nos patients a pu atteindre des chiffres relativement élevés du fait de l'hypoventilation induite par l'anesthésie. Une perspective intéressante pourrait être de comparer les capnies des deux groupes, notamment chez des patients BPCO pour lesquels on pourrait s'attendre à ce qu'elle atteigne des chiffres plus importants avec l'OHD. On pourrait utiliser l'EtCO₂, mais le haut débit en présence risquerait de fausser les mesures. Aussi, l'existence du gradient entre l'EtCO₂ et la PaCO₂ nécessiterait tout de même sa mesure. Les capteurs transcutanés de CO₂ utilisés en néonatalogie ne sont pas utilisés de manière courante en anesthésie et ne faisaient donc pas partie intégrante des équipements disponibles, mais pourraient être discutés.

L'étude de Mazzeffi (35) ne montrait pas d'hypercapnie (mesurées à l'aide d'un capteur transcutané) plus fréquentes dans le groupe OHD, mais le manque de puissance ne permettait pas de conclure que l'OHD était sans risque pour les patients à haut risque d'hypercapnie, comme les patients obèses ou BPCO.

Des études évaluant l'OHD dans les exacerbations de BPCO (NCT03488628 et NCT03406572) sont en cours et aideront à éclaircir ce point.

Une étude récente a montré que l'OHD n'était en tous cas pas inférieure à la VNI sur la réduction de la PaCO₂ lors des exacerbations modérées de BPCO au bout de 2 heures de traitement (57). Des cas cliniques ont montré que l'OHD était tout à fait envisageable chez des patients BPCO en détresse respiratoire avec une baisse de la capnie suite au traitement par OHD (58).

Par ailleurs, l'effet sur la PaCO₂ serait le même à FiO₂ équivalentes dans les 2 bras de notre étude. Au contraire, avec un fort débit, la PaCO₂ serait probablement améliorée comme l'avait exploré Braunlich et son équipe sur des patients BPCO hypercapniques chroniques bénéficiant de 6 semaines de OHD puis 6 semaines de VNI (59).

Il est difficile d'évaluer l'impact précis de ces potentielles hypercapnies, plutôt courtes dans nos cas, chez des patients ne nécessitant pas obligatoirement une capnie dans les normes, avec notamment une non-obligation de respect des agressions cérébrales secondaires d'origine systémiques (ACSOS) (qui, par ailleurs dans notre cas, amélioreraient la perfusion cérébrale). Favoriseraient-elles un état de sédation assimilable à un coma ?

L'OHD POUR L'AVENIR

L'OHD présente des avantages non négligeables en comparaison des techniques cotées plus haut. Elle est facile à utiliser, à manier, très bien tolérée et ne présente pas de risque de mobilisation. Une de ses limitations pourrait être son coût (environ 70 euros pour le circuit monobranche et 20 euros pour les canules nasales) , et elle pourrait dans ce cas être proposée en priorité aux patients obèses, ou avec une pathologie cardiaque sous-jacente, ou devant bénéficier d'une FOGD, comme évoqué dans la littérature, et retrouvé dans l'analyse des sous-groupes de notre étude (**ANNEXE 10**).

D'un point de vue plus global, si l'on considère la complexité croissante des gestes thérapeutiques sous endoscopie digestive, on peut raisonnablement penser que le nombre d'interventions va croître et que, par ailleurs, elles nécessiteront probablement une sédation profonde pour la bonne réalisation de ces techniques, laissant, malgré leur léger surcoût actuel, un bonne place à des techniques d'oxygénation de meilleure efficacité comme l'OHD.

RÉFÉRENCES

1. ANAES. Indication à visée diagnostique de l'endoscopie digestive haute en pathologie oeso-gastro-duodénale de l'adulte à l'exclusion de l'échoendoscopie et l'entéroscopie. 2001;7.
2. ANAES. Recommandations pour la pratique clinique. Endoscopie digestive basse : Indications en-dehors du dépistage en population. 2004 avr.
3. Heresbach D, Bernardini D, Canard J-M, Bories E, Lecomte T, Bulois P, et al. Deux jours à une semaine en endoscopie digestive : que nous enseigne le registre de la SFED depuis 14 ans (2001–2014) ? *Acta Endosc.* juin 2015;45(4):138-42.
4. American Society of Anesthesiologists. Continuum of Depth of Sedation : Definition of General Anesthesia and Levels of Sedation/Analgesia. 1999.
5. Coté GA, Hovis CE, Hovis RM, Waldbaum L, Early DS, Edmundowicz SA, et al. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2010;8(8):660-665.e1.
6. Coté GA, Hovis RM, Ansstas MA, Waldbaum L, Azar RR, Early DS, et al. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2010;8(2):137-42.
7. Qadeer MA, Rocio Lopez A, Dumot JA, Vargo JJ. Risk factors for hypoxemia during ambulatory gastrointestinal endoscopy in ASA I-II patients. *Dig Dis Sci.* mai 2009;54(5):1035-40.
8. Long Y, Liu H-H, Yu C, Tian X, Yang Y-R, Wang C, et al. Pre-existing diseases of patients increase susceptibility to hypoxemia during gastrointestinal endoscopy. *PloS One.* 2012;7(5):e37614.
9. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia.* mars 2019;74(3):373-9.
10. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ, Acosta RD, Chandrasekhara V, et al. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(2):327-37.
11. Auroy Y, Benhamou D, Péquignot F, Bovet M, Jouglu E, Lienhart A. Mortality related to anaesthesia in France: analysis of deaths related to airway complications. *Anaesthesia.* avr 2009;64(4):366-70.
12. P P, A M, L L, A T. Postoperative cognitive disorders in the elderly. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1 avr 2001;30(13):648-52.
13. Murphy, M. R. Opioids In *Clinical Anesthesia.* Lippincott. 1989;255-80.
14. Terblanche NCS, Middleton C, Choi-Lundberg DL, Skinner M. Efficacy of a new

dual channel laryngeal mask airway, the LMA®Gastro™ Airway, for upper gastrointestinal endoscopy: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* févr 2018;120(2):353-60.

15. Shao L-J-Z, Zou Y, Liu F-K, Wan L, Liu S-H, Hong F-X, et al. Comparison of two supplemental oxygen methods during gastroscopy with propofol mono-sedation in patients with a normal body mass index. *World J Gastroenterol.* 21 nov 2020;26(43):6867-79.

16. King AB, Alvis BD, Hester D, Taylor S, Higgins M. Randomized trial of a novel double lumen nasopharyngeal catheter versus traditional nasal cannula during total intravenous anesthesia for gastrointestinal procedures. *J Clin Anesth.* mai 2017;38:52-6.

17. Qin Y, Li LZ, Zhang XQ, Wei Y, Wang YL, Wei HF, et al. Supraglottic jet oxygenation and ventilation enhances oxygenation during upper gastrointestinal endoscopy in patients sedated with propofol: a randomized multicentre clinical trial. *Br J Anaesth.* 1 juill 2017;119(1):158-66.

18. Tsega EG, Katiyar VK, Gupta P. Breathing Patterns of Healthy Human Response to Different Levels of Physical Activity. *J Biomed Eng Technol.* 18 juin 2019;7(1):1-4.

19. Anderson N, Cassidy P, Janssen L, Dengel D. Peak Inspiratory Flows of Adults Exercising at Light, Moderate and Heavy Work Loads [Internet]. undefined. 2006 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: /paper/Peak-Inspiratory-Flows-of-Adults-Exercising-at-and-Anderson-Cassidy/9fd82ba8a6d4929daf94db10e67d3ad82fa87f40

20. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care.* avr 2010;55(4):408-13.

21. Sztrymf B, Messika J, Mayot T, Lenglet H, Dreyfuss D, Ricard J-D. Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure: a prospective observational study. *J Crit Care.* juin 2012;27(3):324.e9-13.

22. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, Hurel D, Leon R, Dreyfuss D, et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med.* nov 2011;37(11):1780-6.

23. Schwabbauer N, Berg B, Blumenstock G, Haap M, Hetzel J, Riessen R. Nasal high-flow oxygen therapy in patients with hypoxic respiratory failure: effect on functional and subjective respiratory parameters compared to conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation (NIV). *BMC Anesthesiol.* 2014;14:66.

24. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2185-96.

25. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, Bertrand F, Gaudry S, Rafat C, et al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med.* mars 2015;43(3):574-83.

26. Vourc'h M, Asfar P, Volteau C, Bachoumas K, Clavieras N, Egreteau P-Y, et al. High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* sept 2015;41(9):1538-48.

27. Frat J-P, Ricard J-D, Quenot J-P, Pichon N, Demoule A, Forel J-M, et al. Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med.* avr 2019;7(4):303-12.
28. Simon M, Braune S, Frings D, Wiontzek A-K, Klose H, Kluge S. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy--a prospective randomised trial. *Crit Care Lond Engl.* 22 déc 2014;18(6):712.
29. Badiger S, John M, Fearnley RA, Ahmad I. Optimizing oxygenation and intubation conditions during awake fibre-optic intubation using a high-flow nasal oxygen-delivery system. *Br J Anaesth.* oct 2015;115(4):629-32.
30. 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.* mars 2015;70(3):323-9.
31. Wong DT, Dallaire A, Singh KP, Madhusudan P, Jackson T, Singh M, et al. High-Flow Nasal Oxygen Improves Safe Apnea Time in Morbidly Obese Patients Undergoing General Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2019;129(4):1130-6.
32. Langeron O, Bourgain J-L, Francon D, Amour J, Baillard C, Bouroche G, et al. Intubation difficile et extubation en anesthésie chez l'adulte. *Anesth Réanimation.* nov 2017;3(6):552-71.
33. Riccio CA, Sarmiento S, Minhajuddin A, Nasir D, Fox AA. High-flow versus standard nasal cannula in morbidly obese patients during colonoscopy: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Anesth.* mai 2019;54:19-24.
34. Lin Y, Zhang X, Li L, Wei M, Zhao B, Wang X, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc.* oct 2019;90(4):591-601.
35. Mazzeffi MA, Petrick KM, Magder L, Greenwald BD, Darwin P, Goldberg EM, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Patients Having Anesthesia for Advanced Esophagogastroduodenoscopy: HIFLOW-ENDO, a Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* mars 2021;132(3):743-51.
36. Fairfield JE, Goroszeniuk T, Tully AM, Adams AP. Oxygen delivery Systems? a comparison of two devices. *Anaesthesia.* févr 1991;46(2):135-8.
37. Eugene A, Fromont L, Auvet A, Baert O, Mfam W-S, Remerand F, et al. High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation. The prospective multicentre randomised controlled ODEPHI study protocol. *BMJ Open.* 18 2020;10(2):e034701.
38. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care.* mai 2005;50(5):604-9.

39. Qin Y, Li LZ, Zhang XQ, Wei Y, Wang YL, Wei HF, et al. Supraglottic jet oxygenation and ventilation enhances oxygenation during upper gastrointestinal endoscopy in patients sedated with propofol: a randomized multicentre clinical trial. *Br J Anaesth.* 1 juill 2017;119(1):158-66.
40. Teng W-N, Ting C, Wang Y-T, Hou M-C, Chang W-K, Tsou M-Y, et al. High-Flow Nasal Cannula and Mandibular Advancement Bite Block Decrease Hypoxic Events during Sedative Esophagogastroduodenoscopy: A Randomized Clinical Trial. *BioMed Res Int* [Internet]. 16 juill 2019 [cité 6 déc 2020];2019. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6662466/>
41. Austin PC. Absolute risk reductions, relative risks, relative risk reductions, and numbers needed to treat can be obtained from a logistic regression model. *J Clin Epidemiol.* janv 2010;63(1):2-6.
42. Gehrman U, Kuss O, Wellmann J, Bender R. Logistic regression was preferred to estimate risk differences and numbers needed to be exposed adjusted for covariates. *J Clin Epidemiol.* nov 2010;63(11):1223-31.
43. Pavlou M, Ambler G, Seaman S, Omar RZ. A note on obtaining correct marginal predictions from a random intercepts model for binary outcomes. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2015 [cité 7 févr 2021];15. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-015-0046-6>
44. Kawaguchi A, Koch GG. Multivariate Mann-Whitney estimators for the comparison of two treatments in a three-period crossover study with randomly missing data. *J Biopharm Stat.* juill 2010;20(4):720-44.
45. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care.* nov 2007;20(4):126-31.
46. Shippam W, Preston R, Douglas J, Taylor J, Albert A, Chau A. High-flow nasal oxygen vs. standard flow-rate facemask pre-oxygenation in pregnant patients: a randomised physiological study. *Anaesthesia.* avr 2019;74(4):450-6.
47. Hanouz J-L, Lhermitte D, Gérard J-L, Fischer MO. Comparison of pre-oxygenation using spontaneous breathing through face mask and high-flow nasal oxygen: A randomised controlled crossover study in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol.* mai 2019;36(5):335-41.
48. Hanouz J-L, Le Gall F, Gérard J-L, Terzi N, Normand H. Non-invasive positive-pressure ventilation with positive end-expiratory pressure counteracts inward air leaks during preoxygenation: a randomised crossover controlled study in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* avr 2018;120(4):868-73.
49. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care.* mai 2005;50(5):604-9.
50. Billard, V, Bourgain J. Influence of alfentanil on the propofol concentration. Bispectral index relationship during TIVA, prior stimulation. *Anesthesiology.* 1997;87P:A313.

51. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E. Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanyl and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth.* avr 2001;86(4):523-7.
52. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, Sessler D. Ketamine causes a paradoxical increase in the Bispectral Index. *Anesthesiology.* 1997;87P:A502.
53. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J.* mai 2020;55(5):2000892.
54. Leonard S, Atwood CW, Walsh BK, DeBellis RJ, Dungan GC, Strasser W, et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask. *Chest.* sept 2020;158(3):1046-9.
55. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* janv 2009;87(1):36-44; discussion 44-45.
56. Thiruvankatarajan V, Dharmalingam A, Arenas G, Wahba M, Steiner R, Kadam VR, et al. High-flow nasal cannula versus standard oxygen therapy assisting sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in high risk cases (OTHER): study protocol of a randomised multicentric trial. *Trials.* 29 mai 2020;21(1):444.
57. Cortegiani A, Longhini F, Madotto F, Groff P, Scala R, Crimi C, et al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Crit Care.* 14 déc 2020;24(1):692.
58. Millar J, Lutton S, O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Ther Adv Respir Dis.* 1 avr 2014;8:63-4.
59. Bräunlich J, Seyfarth H-J, Wirtz H. Nasal High-flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. *Multidiscip Respir Med.* 3 sept 2015;10(1):27.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION ASA

ASA I	PATIENT EN BONNE SANTÉ
ASA II	PATIENT PRÉSENTANT UNE MALADIE SYSTÉMIQUE LÉGÈRE (DIABÈTE NON INSULINODÉPENDANT, HYPERTENSION, OBÉSITÉ, INSUFFISANCE RÉNALE MODÉRÉE, INFARCTUS ANCIEN....).
ASA III	PATIENT PRÉSENTANT UNE MALADIE SYSTÉMIQUE SÉVÈRE (ANGINE DE POITRINE, DIABÈTE INSULINODÉPENDANT, OBÉSITÉ MORBIDE, INSUFFISANCE RESPIRATOIRE MODÉRÉE, SYNDROME D'APNÉE DU SOMMEIL).
ASA IV	PATIENT PRÉSENTANT UNE MALADIE SYSTÉMIQUE SÉVÈRE METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL (PATIENT DIALYSÉ, INSUFFISANCE CARDIAQUE OU RESPIRATOIRE GRAVE).
ASA V	PATIENT MORIBOND DONT L'ESPÉRANCE DE VIE N'EXCÈDE PAS 24 HEURES EN L'ABSENCE D'INTERVENTION CHIRURGICALE (ÉTAT DE CHOC HÉMORRAGIQUE, RUPTURE D'ANÉVRYSME CÉRÉBRAL AVEC COMA...).
ASA VI	PATIENT EN ÉTAT DE MORT CÉRÉBRALE, CANDIDAT AU DON D'ORGANES.



**High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation
for gastrointestinal endoscopy with sedation among
patients at risk of hypoxaemia: a multicentre randomised
controlled trial (ODEPHI trial)**

Journal:	<i>British Journal of Anaesthesia</i>
Manuscript ID:	BJA-2021-00093-TAKA003.R1
Article Type:	Clinical Investigation
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Nay, Mai-Anh; Centre Hospitalier Regional d'Orleans, Medecine Intensive Reanimation Fromont, Lucie; Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Pole anesthésie réanimations Eugene, Axelle; Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Pole anesthésie réanimations Marcueyz, Jean Louis; Centre Hospitalier Regional d'Orleans, Department of anaesthesiology and critical care medicine Mfam, Willy Serge; Centre Hospitalier Regional d'Orleans, Department of anaesthesiology and critical care medicine Baert, Olivier; Pôle Santé Oréliance, Department of anaesthesiology Remerand, Francis; Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Pole anesthésie réanimations Ravry, Céline; Centre Hospitalier de Dax Côte d'Argent, Medical intensive care unit Auvet, Adrien; Centre Hospitalier de Dax Côte d'Argent, Medical intensive care unit Boulain, Thierry; Centre Hospitalier Régional d'Orleans, Medecine Intensive Reanimation
Keywords:	gastrointestinal endoscopy, hypoxaemia, high-flow nasal oxygenation, deep sedation, standard oxygen therapy

SCHOLARONE™
Manuscripts

ABSTRACT:

BACKGROUND. We aimed to determine whether high-flow nasal oxygen could reduce the incidence of decreased peripheral oxygen saturation as compared with standard oxygen in patients at risk of hypoxaemia undergoing gastrointestinal endoscopy under deep sedation.

METHODS. This was a multicentre, randomised controlled trial with blinded assessment of the primary outcome evaluating high-flow nasal oxygen (gas flow 70 L/min, inspired oxygen fraction 0.50) or standard oxygen delivered via nasal cannula or face mask (6 L/min) or nasopharyngeal tube (5 L/min) in patients undergoing gastrointestinal endoscopy. The primary endpoint was the incidence of decreased oxygen saturation ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$). Secondary outcomes included prolonged desaturation, severe desaturation, need for manoeuvres to maintain free upper airways, and other adverse events.

RESULTS. Of the 379 patients included in the final analysis, a decrease in $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ occurred in 9.4% (18/191) and 33.5% (63/188) of the high-flow nasal oxygen and standard oxygen groups (adjusted absolute risk difference: -23.4% [95% confidence interval (CI): -28.9 to -16.7]; $P < 0.001$). The rates of prolonged desaturation (>1 min) and manoeuvres to maintain free upper airways were lower in the high-flow nasal oxygen than standard oxygen group (7.3% vs 14.9%, $P = .02$, and 11.1% vs 32.4%, $P < 0.001$). The groups did not differ in other adverse events such as intubation, bradycardia, or cardiac arrest.

CONCLUSIONS. In patients at risk of hypoxaemia undergoing gastrointestinal endoscopy under deep sedation, the use of high-flow nasal oxygen significantly reduced the incidence of decreased peripheral oxygen saturation.

ClinicalTrials.gov: NCT03829293

Key words: gastrointestinal endoscopy, hypoxaemia, high-flow nasal oxygenation

INTRODUCTION:

Gastrointestinal endoscopy is a common medical procedure often performed under deep sedation in patients breathing spontaneously. The use of sedation improves the quality of examination and patient comfort.^{1 2} Hypoxaemia can occur in 26% to 85% of cases³⁻⁵ and results from the combination, to varying degrees, of airway obstruction by the endoscope, anaesthesia-induced upper airway collapse and respiratory depression as well as lung compression due to intestinal gas insufflation. Patients with obstructive sleep apnoea syndrome,^{6 7} obesity,^{3 8} hypertension,¹⁰ diabetes,¹⁰ heart disease,¹⁰ age over 60 years³ or high American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status class^{8 11} are particularly at risk of hypoxaemia and potentially prone to hypoxaemia-induced complications.¹²

Different methods of oxygenation and airway management to prevent hypoxaemia during gastrointestinal endoscopy¹³⁻¹⁶ have shown encouraging results, but none has yet spread into everyday practice. Currently, standard oxygen therapy is recommended to prevent and treat hypoxaemia during gastrointestinal endoscopy,¹² but high-flow nasal oxygen therapy could be an alternative. High gas flow (40 to 70 L/min) allows for setting a high inspired oxygen fraction (FiO_2) resulting in high and relatively stable effective FiO_2 , provides a dead-space washout effect and maintains a slight positive end-expiratory pressure.^{17 18} Two recent randomised controlled trials (RCTs) suggested that high-flow nasal oxygen may reduce the rate of hypoxaemia during gastrointestinal endoscopy in patients at low¹⁹ or high risk²⁰ of hypoxaemia. However, the design of these studies clearly disadvantaged patients of the control group, who received 2 or 5 L/min oxygen via standard nasal canula, providing an FiO_2 of < 0.35 or 0.50 on average,²⁷ whereas patients in high-flow oxygen groups received an FiO_2 of 1.00. In contrast, a recent, small RCT of morbidly obese patients undergoing colonoscopy under sedation showed no benefit of high-flow nasal over standard oxygen when FiO_2 was set at 0.40 in both groups.²¹ Hence, whether high-flow

nasal oxygen should replace standard oxygen therapy to prevent hypoxaemia during gastrointestinal endoscopy remains an open question.

This was a multicentre RCT involving patients at risk of hypoxaemia undergoing gastrointestinal endoscopy under deep sedation. We aimed to determine whether high-flow nasal oxygen and its positive end-expiratory pressure and dead-space washout effects could reduce the rate of decreased peripheral oxygen saturation as compared with standard oxygen during the procedure (upper and/or lower gastrointestinal endoscopy).

METHODS:

Study design

The ODEPHI trial was a multicentre, open-label and assessor-blinded RCT with two parallel groups conducted in four French centres (one university hospital, one regional and teaching hospital, one private medico-surgical hospital, and one general district hospital) between March and September 2019. The study protocol (Supplement 1) was approved by the central ethics committee (Ethics Committee Paris Sud Est V, Paris, France, registration no. 2018-A03481-54). All enrolled patients gave written informed consent. The protocol and statistical analysis plan were published before the beginning of data analysis.²²

Participants

Eligible patients were adults aged 18 years or older who were undergoing gastrointestinal endoscopy (upper, lower or both) under deep sedation and were at risk of hypoxaemia. Patients considered at moderate or high risk of hypoxaemia had 1) underlying cardiac or respiratory disease(s), 2) were older than 60 years, 3) were at class II, III or IV of the ASA physical status classification,¹¹ 4) were obese (body mass index ≥ 30 kg m⁻²), 5) or had obstructive sleep apnoea syndrome, documented or highly suspected by using the STOP-BANG questionnaire (STOP-

1
2 BANG score ≥ 3).²³ Patients were excluded if the procedure was performed in emergency or
3
4 required planned tracheal intubation or if they had a tracheotomy, were pregnant, or were under
5
6 oxygen therapy at home.
7

8 9 **Randomisation and masking**

10
11 Patients were randomised by a computer-generated block randomisation (EOL Random,
12
13 Medsharing, France) in a 1:1 ratio to undergo high-flow nasal oxygen therapy or standard oxygen
14
15 therapy with stratification according to centre and the planned use of opioids for sedation (in the
16
17 “no opioids” stratum, clinicians were free to use opioids during the procedure if absolutely
18
19 necessary). The investigators were blinded to the block sizes. During the endoscopy procedure, the
20
21 clinicians time-stamped every event and every decrease in oxygen saturation measured by pulse
22
23 oximetry (SpO₂), noted the lowest observed SpO₂, and noted if and when poor SpO₂ signals
24
25 occurred on a paper case report form. The patients, anaesthesia team and physicians performing
26
27 the endoscopy could not be blinded, but SpO₂ was recorded at 1-min intervals during the
28
29 procedure and printed out to allow for delayed reading by an assessor who had no access to the
30
31 case report form and was blinded to treatment allocation.
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 **Procedures**

42
43 For both groups, the period of intervention lasted from the preoxygenation phase to the time when
44
45 the patients were disconnected from the anaesthesia monitor (generally at the end of the
46
47 endoscopy procedure or a few minutes after) and transferred to the recovery room.
48
49

50
51 A similar FiO₂ was applied to both groups at the beginning of endoscopy to test whether high-flow
52
53 nasal oxygen may improve oxygenation via positive end-expiratory pressure and/or dead-space
54
55 washout effects.
56
57
58
59
60

1 In the high-flow nasal oxygen group, preoxygenation with a gas flow of 40 L/min and FiO_2 1.00
2
3 was applied at least 3 min before anaesthesia induction by using the Thrive device (Fisher and
4
5 Paykel Healthcare, New Zealand). At the time of abolition of the eyelash reflex, the gas flow was
6
7 increased to 70 L/min and the FiO_2 was lowered to 0.50.
8
9

10
11 In the standard oxygen group, preoxygenation was performed with an oxygen flow of 8 L/min
12
13 with a face mask at least 3 min before anaesthesia induction. At the time of abolition of the
14
15 eyelash reflex, oxygen was administered with a nasal cannula or a mask at 6 L/min or with a
16
17 nasopharyngeal catheter at 5 L/min (according to the current practice in each centre), ensuring an
18
19 FiO_2 of approximately 0.50 similar to that applied in the high-flow nasal oxygen group ²⁴.
20
21

22 23 **Anaesthesia regimen and sedation monitoring**

24
25 Except for the need to declare in advance whether or not opioids were to be used (for
26
27 stratification), the anaesthesia regimen was left to the discretion of the anaesthesia team but all
28
29 anaesthesia protocols were started with propofol infusion. The endoscopist introduced the
30
31 endoscope at the peak effect of propofol. The level of sedation and respiratory rate were clinically
32
33 monitored by the anaesthesia team throughout the procedure. The deep sedation target had the
34
35 same definition in all centres and for all involved anaesthesia teams: patients should exhibit a
36
37 relaxed facial expression, no agitation, no response to voice, but slow response to glabellar
38
39 stimulation or loud voice during the procedure. In case of premature arousal, agitation,
40
41 oppositional behaviour, or facial expression of pain, the anaesthesiologists could choose to use an
42
43 additional dose of propofol or increase the propofol infusion rate and/or administer another
44
45 anaesthetic drug (benzodiazepine, opioids), as in their usual practice.
46
47
48
49
50
51

52 53 **Outcomes**

54
55 The primary outcome was the incidence of decreased $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ observed during the interval
56
57 between the anaesthesia induction and the end of the procedure. Although hypoxaemia is often
58
59 defined as $\text{SpO}_2 < 90\%$, we chose, as other researchers did,^{20 25–27} the 92% threshold considering
60

that in patients breathing an FiO_2 of at least 0.50 (as planned per protocol), this would reflect clinically significant oxygenation impairment. SpO_2 and heart rate were recorded every minute during the procedure by the usual anaesthesia multiparameter monitor (Datex Ohmeda or Carescape B450 or Carescape B650, General Electric Healthcare). The clinicians were instructed to print out or electronically save the SpO_2 records at the end of the procedure. Assessors blinded to treatment allocation read the SpO_2 records, noted the primary outcome before having access to the case report form, then checked whether they were in concordance with events reported by clinicians on the case report forms. In case of discrepancy between the lowest SpO_2 reported in the case report form and that recorded, the SpO_2 observed on the records was considered true, unless the clinicians had noted that the SpO_2 signal was of poor quality.

Secondary outcomes were as follows:

- prolonged desaturation defined as $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ for at least 1 min (i.e., 2 consecutive SpO_2 recordings $\leq 92\%$ at a 1-min interval),
- a decrease in SpO_2 of $>5\%$,
- occurrence of $\text{SpO}_2 \leq 90\%$,
- severe desaturation defined as $\text{SpO}_2 \leq 85\%$.

Adverse events recorded were apnoea or bradypnea episodes defined as a respiratory rate < 6 per minute, bradycardia defined as a heart rate < 50 per minute, need for intubation, non-invasive ventilation, use of vasopressor hospitalization, and other serious adverse events.

We also recorded the need for modification of oxygen flow settings, mask ventilation, and manoeuvres to maintain free upper airways; duration of endoscopy; duration of sedation; and desaturation during the stay in the recovery room (as declared in the case report forms).

Statistical analysis

In a short preliminary survey of 100 patients undergoing gastrointestinal endoscopy under standard oxygen, we found a 24% incidence of hypoxaemia ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$). From published studies that compared different oxygenation devices to standard oxygen therapy,^{13 14} we assumed that high-flow nasal oxygen would decrease the incidence of desaturation from 24% to 12%. With a 2-sided alpha risk of 5% and a power of 80%, 176 patients in each group were needed. We increased this number to 190 patients in each group to anticipate possible dropouts and possible defective pulse oximetry.

The analysis of data was conducted according to the randomisation group and following the intention-to-treat principle. Interactions between stratification variables and the randomisation group were tested by logistic regression.

Differences between groups regarding the incidence of decreased $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ was expressed as the adjusted absolute risk difference (ARD) derived from a mixed-effect logistic regression model,^{28 29} with the centre as a variable with a random intercept, the use of opioids and the randomisation group as variables with a fixed effect, and integrating over the estimated distribution of random effects.³⁰ As boundaries for the 95% confidence interval (95%CI) of the ARD, we chose the 2.5th and 97.5th percentiles of 2,000 ARD estimates obtained by replicating the mixed-effects logistic model on 2,000 bootstrapped samples of the study population. The number needed to treat (NNT) and 95% CI were derived from the ARD.

All other binary categorical outcome measures were compared by using the same approach. When not possible owing to too-small numbers of events in either group, unadjusted ARDs with 95% Wald CIs were calculated. In these cases, groups were compared by Fisher exact test.

Between-group differences regarding the continuous outcome measures were tested by a Mann-Whitney U test adjusted for the stratification variables³¹ and expressed as median differences and 95% CIs obtained by bootstrapping (2,000 bootstrapped samples).

Post hoc exploratory analyses were conducted 1) in patient subgroups formed according to clinical characteristics, which we thought may influence the basal risk of hypoxemia as well as the effect size of the intervention (body mass index ≥ 30 kg m⁻² or not, existence of cardiac comorbidity or not, existence of respiratory comorbidity or not; upper or lower endoscopy; risk of alveolar hypoventilation [see Supplement 2 for definition]) and 2) to examine the association between different anaesthesia regimens used and the occurrence of SpO₂ $\leq 92\%$.

A two-tailed $P < 0.05$ was considered statistically significant. P-values were not adjusted for multiple testing. R v3.6.3 (R Foundation for Statistical Computing) was used for all analyses.

RESULTS

From March 26, 2019 through September 9, 2019, from a total of 2484 patients required a gastrointestinal endoscopy in the 4 centres, 959 were eligible, and 380 patients underwent randomisation. One patient was included twice, in the same group, by error. After excluding the second enrolment, 379 patients were included in the final analysis: 191 in the high-flow nasal oxygen therapy and 188 in the standard oxygen therapy (Figure 1).

Characteristics at inclusion

The median age of patients was 64 years (interquartile range [IQR]: 55 to 71); 54% of patients were male, 54% had hypertension, 20% had diabetes, 20% had respiratory disease(s), and 13% had cardiac disease(s) (excluding hypertension). The characteristics were similar between groups (Table 1). The oxygen saturation in ambient air before the procedure was 96% [IQR: 95 to 98] and 97% [IQR: 96 to 98] in the high-flow nasal oxygen and standard oxygen groups. The proportions of upper, lower and combined (upper and lower) endoscopy were similar between groups (Table 1). Indications and procedures performed during endoscopy were well balanced between groups

(eTable 1, Supplement 2). The groups did not differ in combinations of anaesthetic drugs used for sedation (eTables 2 & 3).

Primary outcome

The proportion of patients experiencing an $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ during the procedure was 9.4% (18/191) and 33.5% (63/188) in the high-flow nasal oxygen and standard oxygen groups (ARD: -23.4% [95% CI, -28.9 to -16.7]; $P < .0001$) (Table 2). We found no significant 2- or 3-way interactions between the intervention, use of opioids, and centres (eTable 4), and no significant interactions between the type of endoscopy and the intervention (upper endoscopy alone or combined x intervention: $P = .98$; combined endoscopy x intervention: $P = .49$).

Secondary outcomes

The median difference in lowest oxygen saturation between the high-flow nasal oxygen and standard oxygen groups was 2% (95% CI, 1 to 3) (eFigure 3, Table 3). The high-flow nasal oxygen group showed significantly less frequent $\text{SpO}_2 \leq 90\%$ and $\leq 85\%$ than the standard oxygen group (Table 2).

As compared with the standard oxygen group, the high-flow nasal oxygen group showed significantly less frequent need for manoeuvres to maintain free upper airways (11.1% vs 32.4%, ARD: -20.9% [95% CI, -27.1 to -13.7], $P < .0001$) and for increasing oxygen flow (7.9% vs 23.4%, ARD: -16.3% [-23.9 to -8.5], $P < .0001$) (Table 4). The groups did not differ in the use of vasopressor, incidence of apnoea/bradypnea or bradycardia, interruption of endoscopy, use of non-invasive ventilation or intubation (Table 4). The duration of endoscopy and sedation did not differ (Table 3). The groups did not differ in outcome measures assessed in the recovery room (eTable 5).

Exploratory analyses

The beneficial effect of the intervention on the incidence of hypoxaemia was consistent across all patient subgroups defined by body mass index, existence of cardiac comorbidity, existence of respiratory comorbidity and type of endoscopy (Figure 2). When dividing the study population by use of opioids and risk of alveolar hypoventilation (see Supplement 2 for definition), the reduction in incidence of $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ was consistent across subgroups (eFigure 4) and for subgroups according to the type and doses of anaesthetic drugs used (eFigure 1).

DISCUSSION

In this multicentre RCT, high-flow nasal oxygen decreased the rate of hypoxaemia, defined as $\text{SpO}_2 \leq 92\%$, as compared with standard oxygen among patients at risk of hypoxaemia and undergoing gastrointestinal endoscopy under spontaneous breathing and deep sedation. These findings suggest that for every 5 patients, providing high-flow nasal oxygen would prevent hypoxaemia in one patient.

High-flow nasal oxygen can deliver a high and rather stable FiO_2 , which can be increased to 1.00, and a high gas flow (from 30 to 70 L/min) that maintains a slight positive end-expiratory pressure and exerts a dead-space washout effect.^{32–34} Because of these characteristics, high-flow nasal oxygen may be a simple and effective tool to secure gastrointestinal endoscopy.

To our knowledge, this study is the first multicentre RCT comparing high-flow nasal oxygen and standard oxygen during gastrointestinal endoscopy under deep sedation in a selected population of patients at moderate or high risk of hypoxaemia, with a similar FiO_2 applied in both groups at the beginning of the procedure. In our study, duration of endoscopy was about 20 min, and almost 40% of patients had invasive procedures, which suggests that procedures were complex. A recent RCT involving patients with class ASA I-II, whose gastroscopy lasted 5 min on average, also

showed that high-flow nasal oxygen could prevent hypoxaemia.¹⁹ However, the rate of hypoxaemia in an ASA I-II patient is relatively low, and targeting at-risk patients seems more relevant to optimise the cost/benefit ratio of high-flow nasal oxygen.

In this study, after preoxygenation, an approximately similar FiO_2 was then applied to both groups during the procedure by using a conversion table^{24 35}. In contrast, previous studies^{19–21 36} comparing high-flow nasal oxygen to standard oxygen set the FiO_2 at 1.00 and gas flow 20 to 60 L/min for high-flow nasal oxygen but oxygen flow 2 to 5 L/min for the standard oxygen group. Setting FiO_2 at 1.00 with high gas flow through a large-bore nasal cannula likely maintains a high effective FiO_2 ³⁷. In contrast, administering oxygen at a flow < 6 L/min via a conventional nasal cannula²⁴ or rebreathing face mask³⁷, even in patients with low to moderate inspiratory efforts, may result in effective FiO_2 far below 0.50. Hence, the design of those previous studies^{19–21 36}, by delivering a greater amount of oxygen to the intervention arm, likely disadvantaged the control arm. By using an approximately similar FiO_2 in both groups at the beginning of the procedure, the present study showed that high-flow nasal oxygen prevented hypoxaemia. This finding suggests that the beneficial effect of high-flow nasal oxygen was predominantly due to its positive end-expiratory pressure and/or dead-space washout effects.

This study has several limitations. First, the nature of the intervention did not allow for blinding. However, to minimize information bias, the SpO_2 records were read and scored by an assessor blinded to treatment allocation before having access to the paper case report form. Second, the anaesthesia regimen was not standardized. However, the treatment allocation was stratified on the planned use of opioids known to exert a marked respiratory depression effect, and a post-hoc analysis did not suggest that the type and doses of anaesthetic drugs had influenced the primary outcome occurrence (eFigure 1). Third, preoxygenation was applied with different FiO_2 between groups. However, preprocedural oxygenation in spontaneously breathing patients is likely less important than during apnoeic periods owing to neuromuscular blockage before intubation. To be pragmatic, we chose the most effective preoxygenation that each method allowed, which resulted

1 in very similar SpO₂ between groups at the time anaesthesia induction or 1 min later (Table 2).
2
3
4 Fourth, we intended to apply similar FiO₂ in both groups during the endoscopy by using published
5
6 tables to convert oxygen flow in the standard oxygen group but did not measure FiO₂. However,
7
8 we believe this procedure resulted in a rather similar FiO₂, on average, between groups, as also
9
10 speculated by Riccio et al. in their recent RCT.²¹ Fifth, as in most studies comparing oxygenation
11
12 devices or methods, the principal outcomes examined focused on arterial oxygen saturation. This
13
14 focus obviously lacks directness for assessing patient-centred outcomes. However, studying more
15
16 direct and stronger outcomes such as myocardial infarction, stroke or death would have needed
17
18 recruiting tens of thousands of patients. Sixth, we could not assess the adequacy of ventilation by
19
20 measuring end-tidal carbon dioxide because reliable wave form capnography is not yet available
21
22 for use during high-flow nasal oxygen administration. A recent RCT²⁰ did not show more frequent
23
24 hypercarbia (as assessed by transcutaneous carbon dioxide partial pressure measurements) in the
25
26 high-flow oxygen than control group but was underpowered to conclude that high-flow oxygen
27
28 was safe in patients with the highest risk of hypercarbia (e.g., chronic obstructive pulmonary
29
30 disease or morbid obesity). Therefore, additional studies are necessary to assess the risk of
31
32 hypercarbia that high-flow nasal oxygen could bring about in at-risk populations.
33
34
35
36
37
38
39
40

41 The cost of high-flow nasal oxygen can be a barrier to its wide use during the millions of
42
43 gastrointestinal endoscopies performed each year worldwide. The technique could be proposed
44
45 first and foremost to obese patients and those with cardiac comorbidities or who need upper
46
47 endoscopy (oesophagogastrosocopy) because of their higher basal risk of hypoxemia than the
48
49 general population^{3 6 8 10} and as observed in our study population (Figure 2). Logically, patients
50
51 with respiratory comorbidities should also be among the high-priority patients. However, because
52
53 of too few patients in this category in our study, the between-group comparison of the event rates
54
55 was clearly underpowered and does not allow for drawing conclusion.
56
57
58
59
60

CONCLUSIONS

In patients with moderate to high risk of hypoxaemia undergoing gastrointestinal endoscopy under deep sedation, high-flow nasal oxygen during the procedure decreased the rate of desaturation as compared with standard oxygen therapy.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the clinical staff of all trial sites (Pôle santé Oréliance, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Centre Hospitalier de Dax, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours).

Declaration of interests: None declared.

Funding: The study was funded by the Regional Hospital Centre of Orléans, Orléans, France.

The funder had no role in the design and conduct of the study: collection, management, analysis and interpretation of the data, preparation, review or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. Consumable materials were donated to the participating centres and Thrive® devices were provided during the study period by Fisher and Paykel Healthcare (New Zealand) which had no other involvement in the study.

Authors's contributions: MAN and TB had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. AE and LF contributed equally. All authors give their agreement to be accountable for all aspects of the work, and ensure the accuracy and integrity of any part of the work. *Concept and design:* MAN, TB, AE, LF.

References

1. Lin OS. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction. *Intest Res* 2017; **15**: 456–66

2. Elphick DA, Donnelly MT, Smith KS, Riley SA. Factors associated with abdominal discomfort during colonoscopy: a prospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 1076–82
3. Qadeer MA, Rocio Lopez A, Dumot JA, Vargo JJ. Risk factors for hypoxemia during ambulatory gastrointestinal endoscopy in ASA I-II patients. *Dig Dis Sci* 2009; **54**: 1035–40
4. Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, Vargo JJ. Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion* 2011; **84**: 37–45
5. Lera dos Santos ME, Maluf-Filho F, Chaves DM, et al. Deep sedation during gastrointestinal endoscopy: propofol-fentanyl and midazolam-fentanyl regimens. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 3439–46
6. Liou S-C, Hsu C-M, Chen C, Su M-Y, Chiu C-T. Assessment of the Berlin Questionnaire for evaluation of hypoxemia risk in subjects undergoing deep sedation for screening gastrointestinal endoscopy. *Ther Clin Risk Manag* 2018; **14**: 1331–6
7. Côté GA, Hovis CE, Hovis RM, et al. A screening instrument for sleep apnea predicts airway maneuvers in patients undergoing advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; **8**: 660-665.e1
8. Côté GA, Hovis RM, Anstas MA, et al. Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010; **8**: 137–42
9. Mehta PP, Kochhar G, Albeldawi M, et al. Capnographic Monitoring in Routine EGD and Colonoscopy With Moderate Sedation: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2016; **111**: 395–404
10. Long Y, Liu H-H, Yu C, et al. Pre-existing diseases of patients increase susceptibility to hypoxemia during gastrointestinal endoscopy. *PloS One* 2012; **7**: e37614
11. Mayhew D, Mendonca V, Murthy BVS. A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia* 2019; **74**: 373–9
12. ASGE Standards of Practice Committee, Early DS, Lightdale JR, et al. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018; **87**: 327–37
13. Qin Y, Li LZ, Zhang XQ, et al. Supraglottic jet oxygenation and ventilation enhances oxygenation during upper gastrointestinal endoscopy in patients sedated with propofol: a randomized multicentre clinical trial. *Br J Anaesth* 2017; **119**: 158–66
14. King AB, Alvis BD, Hester D, Taylor S, Higgins M. Randomized trial of a novel double lumen nasopharyngeal catheter versus traditional nasal cannula during total intravenous anesthesia for gastrointestinal procedures. *J Clin Anesth* 2017; **38**: 52–6
15. Cai G, Huang Z, Zou T, et al. Clinical application of a novel endoscopic mask: A randomized controlled trial in aged patients undergoing painless gastroscopy. *Int J Med Sci* 2017; **14**: 167–72

16. Terblanche NCS, Middleton C, Choi-Lundberg DL, Skinner M. Efficacy of a new dual channel laryngeal mask airway, the LMA®Gastro™ Airway, for upper gastrointestinal endoscopy: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2018; **120**: 353–60
17. Roca O, Riera J, Torres F, Masclans JR. High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care* 2010; **55**: 408–13
18. Gaunt KA, Spilman SK, Halub ME, Jackson JA, Lamb KD, Sahr SM. High-Flow Nasal Cannula in a Mixed Adult ICU. *Respir Care* 2015; **60**: 1383–9
19. Lin Y, Zhang X, Li L, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2019; **90**: 591–601
20. Mazzeffi MA, Petrick KM, Magder L, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Patients Having Anesthesia for Advanced Esophagogastroduodenoscopy: HIFLOW-ENDO, a Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg* 2020;
21. Riccio CA, Sarmiento S, Minhajuddin A, Nasir D, Fox AA. High-flow versus standard nasal cannula in morbidly obese patients during colonoscopy: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Anesth* 2019; **54**: 19–24
22. Eugene A, Fromont L, Auvet A, et al. High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation. The prospective multicentre randomised controlled ODEPHI study protocol. *BMJ Open* 2020; **10**: e034701
23. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2016; **149**: 631–8
24. Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JL. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care* 2005; **50**: 604–9
25. Applegate RL, Lenart J, Malkin M, et al. Advanced Monitoring Is Associated with Fewer Alarm Events During Planned Moderate Procedure-Related Sedation: A 2-Part Pilot Trial. *Anesth Analg* 2016; **122**: 1070–8
26. Freeman LM, Bloemenkamp KW, Franssen MT, et al. Patient controlled analgesia with remifentanyl versus epidural analgesia in labour: randomised multicentre equivalence trial. *BMJ* 2015; **350**: h846
27. Wang CY, Ling LC, Cardosa MS, Wong AK, Wong NW. Hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation and the effect of pre-oxygenation on oxygen saturation. *Anaesthesia* 2000; **55**: 654–8
28. Austin PC. Absolute risk reductions, relative risks, relative risk reductions, and numbers needed to treat can be obtained from a logistic regression model. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 2–6
29. Gehrmann U, Kuss O, Wellmann J, Bender R. Logistic regression was preferred to estimate risk differences and numbers needed to be exposed adjusted for covariates. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 1223–31

- 1
- 2 30. Pavlou M, Ambler G, Seaman S, Omar RZ. A note on obtaining correct marginal predictions
- 3 from a random intercepts model for binary outcomes. *BMC Med Res Methodol* 2015; **15**: 59
- 4
- 5 31. Kawaguchi A, Koch GG. Multivariate Mann-Whitney estimators for the comparison of two
- 6 treatments in a three-period crossover study with randomly missing data. *J Biopharm Stat*
- 7 2010; **20**: 720–44
- 8
- 9 32. Gustafsson I-M, Lodenius Å, Tunelli J, Ullman J, Jonsson Fagerlund M. Apnoeic
- 10 oxygenation in adults under general anaesthesia using Transnasal Humidified Rapid-
- 11 Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) - a physiological study. *Br J Anaesth* 2017;
- 12 **118**: 610–7
- 13
- 14 33. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult
- 15 volunteers. *Aust Crit Care* 2007; **20**: 126–31
- 16
- 17 34. Möller W, Celik G, Feng S, et al. Nasal high flow clears anatomical dead space in upper
- 18 airway models. *J Appl Physiol* 2015; **118**: 1525–32
- 19
- 20 35. Simon M, Wachs C, Braune S, de Heer G, Frings D, Kluge S. High-Flow Nasal Cannula
- 21 Versus Bag-Valve-Mask for Preoxygenation Before Intubation in Subjects With Hypoxemic
- 22 Respiratory Failure. *Respir CARE* 2016; **61**: 8
- 23
- 24 36. Teng W-N, Ting C-K, Wang Y-T, et al. High-Flow Nasal Cannula and Mandibular
- 25 Advancement Bite Block Decrease Hypoxic Events during Sedative
- 26 Esophagogastroduodenoscopy: A Randomized Clinical Trial. *BioMed Res Int* 2019; **2019**:
- 27 4206795
- 28
- 29 37. Wagstaff T a. J, Soni N. Performance of six types of oxygen delivery devices at varying
- 30 respiratory rates. *Anaesthesia* 2007; **62**: 492–503
- 31
- 32 38. Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and
- 33 Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *Am Stat*
- 34 2000; **54**: 280
- 35
- 36 39. Samsoon GL, Young JR. Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*
- 37 1987; **42**: 487–90
- 38
- 39
- 40
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50
- 51
- 52
- 53
- 54
- 55
- 56
- 57
- 58
- 59
- 60

Legends of Figures

Figure 1

Title: Trial profile.

Legend:

ASA, American Society of Anesthesiologist physical status classification

^a: ASA I and age < 60 years and body mass index < 30 kg/m² and no underlying respiratory or cardiac disease

Figure 2

Title: Forest plot showing absolute risk difference in the occurrence of desaturation by patient subgroups

Legend:

ARD, absolute risk difference; CI, confidence interval; HFNO, high-flow nasal oxygen; SpO₂, arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

^a: Unless otherwise indicated, P-values were obtained by mixed effect logistic regression with centres handled as random intercept variables and the intervention and the use of opioids as fixed-effect variables, and 95% CIs obtained by repeating the logistic analysis on 2000 bootstrapped samples of the study population.

^b: Because of a too-small number of events in these patient categories, bootstrapping and logistic regression were not feasible. P-values in these cases were obtained by Fisher exact test and 95%CIs according to Agresti and Caffo³⁸.

Table 1. Baseline characteristics of the intention-to-treat population

	High-flow nasal oxygen (N=191)	Standard oxygen therapy (N=188)
Median age (IQR) – yr	64 (54–71)	64 (55–71)
Male sex – no. (%)	109 (57)	96 (51)
Median body-mass index (IQR) ^a	27.0 (23.9–30.5)	26.55 (24.1–30.1)
Mallampati score – no. (%) ^b	<i>(Missing value: n=1)</i>	<i>(Missing value: n=1)</i>
1	106 (55.5)	100 (53.2)
2	64 (33.5)	61 (32.4)
3	18 (9.4)	25 (13.3)
4	2 (1.0)	1 (0.5)
ASA score – no. (%) ^c		
1 (all patients were > 60 years old)	24 (12.6)	24 (12.8)
2	114 (59.7)	112 (59.6)
3	53 (27.7)	51 (27.1)
4	0 (0.0)	1 (0.5)
Premedication with anxiolytic – no. (%)	<i>(Missing values: n=2)</i>	<i>(Missing values: n=4)</i>
0	158 (82.7)	154 (81.9)
1	31 (16.2)	30 (16.0)
Regular treatment – no. (%)		
Beta-blockers	43 (22.5)	41 (21.8)
Benzodiazepine	13 (6.8)	19 (10.1)
Neuroleptics	5 (2.6)	4 (2.1)
Underlying illnesses – no. (%)		
Hypertension	88 (46.1)	88 (46.8)
Heart failure with left ventricle ejection fraction ≤ 45%	2 (1.0)	3 (1.6)
Ischemic heart disease	16 (8.4)	11 (5.9)
History of acute pulmonary oedema	1 (0.5)	1 (0.5)
Atrial fibrillation	10 (5.2)	11 (5.9)

Chronic obstructive pulmonary disease	8 (4.2)	7 (3.7)
Bronchial dilatation	0 (0.0)	1 (0.5)
Pulmonary emphysema	1 (0.5)	3 (1.6)
Restrictive lung disease	0 (0.0)	3 (1.6)
Asthma	5 (2.6)	9 (4.8)
Sleep apnoea syndrome	21 (11.0)	9 (4.8)
Pulmonary hypertension	0 (0.0)	1 (0.5)
Type 1 diabetes	1 (0.5)	1 (0.5)
Type 2 diabetes	37 (19.4)	36 (19.1)
Chronic kidney disease	5 (2.6)	8 (4.3)
Median SpO ₂ in ambient air before preoxygenation (IQR)–%	96 (95–98)	97 (96–98)
Type of gastrointestinal endoscopy – no. (%)		
Upper	35 (18.3)	38 (20.2)
Lower	100 (52.4)	92 (48.9)
Combined	56 (29.3)	58 (30.9)
Invasive procedures performed during endoscopy – no. (%) ^d	71 (37.2)	79 (42.0)
Ambulatory patient (%)	154 (80.6)	151 (80.3)
Use of propofol – no. (%)	191 (100.0)	188 (100.0)
Modality of propofol administration – no. (%)		
Target-controlled infusion	134 (70.2)	127 (67.6)
Bolus	57 (29.8)	61 (32.4)
Mean dose of propofol–μg.kg ⁻¹ .min ⁻¹ (SD)	245 (161) (Missing values: n=6)	259 (151) (Missing values: n=5)
Use of ketamine – no. (%)	2 (1.0)	2 (1.1)
Use of midazolam – no. (%)	40 (20.9)	41 (21.8)
Mean total dose of midazolam–mg (SD)	0.25 (0.50)	0.25 (0.51)
Use of opioids – no. (%)	107 (56.0)	106 (56.4)
Use of remifentanyl–no. (%)	7 (3.7)	5 (2.7)
Mean total dose of remifentanyl–μg (SD)	3.8 (28.3)	2.3 (12.5)

Use of alfentanil – no.(%)	1 (0.5)	4 (2.1)
Mean total dose of alfentanil – µg (SD)	5.2 ()	14.9 (105.9)
Use of sufentanil (%)	96 (50.3)	89 (47.3)
Dose of sufentanil during the procedure (%)		
2.5 µg	1 (0.5)	1 (0.5)
5 µg	52 (27.2)	53 (28.2)
7.5 µg	11 (5.8)	10 (5.3)
10 µg	31 (16.2)	25 (13.3)
15 µg	1 (0.5)	1 (0.5)
In standard oxygen group, modality of oxygenation after preoxygenation – no. (%)		
Nasal cannula	-	90 (47.9)
Face mask	-	93 (49.5)
Nasopharyngeal tube	-	4 (2.1)

IQR, interquartile range; SD, standard deviation; ASA, American Society of Anesthesiologists.

^a: Body mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

^b: Mallampati score ³⁹ is a graded 4-level pictorial scale created to predict difficult intubation before general anaesthesia; it is routinely used for this purpose in operating rooms worldwide. Class I is a complete visualization of the soft palate, Class II is a complete visualization of the uvula, Class III is a visualization of only the base of the uvula, and Class IV is the absence of visualization of soft palate.

^c: ASA score ¹¹ is a physical status classification to assess and communicate a patient's pre-anaesthesia medical co-morbidities. ASA I is a normal healthy patient, ASA II is a patient with mild systemic disease, ASA III is a patient with severe systemic disease, ASA IV is a patient with severe systemic disease that is a constant threat to life and ASA V is a moribund patient who is not expected to survive without the operation.

^d: See Supplement 2 for details.

Table 2: Outcomes in terms of peripheral desaturation events

	High-flow nasal oxygen (N= 191)	Standard oxygen (N= 188)	Adjusted ARD,% (95%CI) ^a	P value ^b	NNT (95%CI) ^c
<i>Primary outcome measure</i>					
Lowest SpO ₂ ≤ 92% (%)	18 (9.4)	63 (33.5)	-23.4 (-28.9 to -16.7)	<.001	5 (4 to 6)
<i>Secondary outcome measures</i>					
Lowest SpO ₂ ≤ 90% (%)	11 (5.8)	43 (22.9)	-18.6 (-25.9 to -10.9)	<.001	6 (4 to 10)
Lowest SpO ₂ ≤ 85% (%)	6 (3.1)	18 (9.6)	-7.6 (-16.9 to -1.6)	.013	14 (6 to 61)
Prolonged hypoxemia defined by SpO ₂ ≤ 92% at least for 1 min (%)	14 (7.3)	28 (14.9)	-7.9 (-14.8 to -1.5)	.017	13 (7 to 65)
Decrease of SpO ₂ ≥ 5% (%)	25 (13.1)	64 (34.0)	-20.3 (-26.81 to -12.6)	<.001	5 (4 to 8)

NNT, number needed to treat; SpO₂, oxygen saturation measured by pulse oximetry; ARD, absolute risk difference; 95% CI, 95% confidence interval

^a: Adjusted ARDs and their 95% CIs were obtained by mixed-effect logistic regression and bootstrapping.

^b: P-values are those obtained through mixed-effect logistic regression, unless otherwise stated.

^c: NNT is given only when their 95% CI lower and upper boundaries are both positive or negative (to avoid mixing numbers needed to treat and numbers needed to harm, which would be confusing)

Table 3: Continuous outcomes

	High-flow nasal oxygen (N= 191)	Standard oxygen (N= 188)	MD (95%CI) ^a	P value ^b
Median SpO ₂ at anaesthesia induction time (IQR) – %	100 (98 to 100)	99 (98 to 100)	1 (-1 to 1.0)	.81
Median SpO ₂ 1 min after anaesthesia induction (IQR) – %	99 (99 to 100)	99 (98 to 100)	1 (-0.5 to 1.0)	.07
Duration of the endoscopy, min, [IQR]	21 [15 to 30]	19 [13 to 30] ^c	2 (-1 to 4)	.27
Duration of sedation, min, [IQR]	30 [20 to 40]	28 [20 to 39]	3 (-3 to 5)	.77
Time from anaesthesia induction until hypoxemia (SpO ₂ ≤92%), min, [IQR]	9 [5 to 15] (n=18)	6 [3 to 13] (n=63)	–	0.18
Median time at which SpO ₂ reached its lowest value in patients experiencing hypoxemia (SpO ₂ ≤92%), min, [IQR]	12 [6 to 16] (n=18)	7 [4 to 14] (n=63)	–	0.09

IQR, interquartile range; SpO₂, oxygen saturation measured by pulse oximetry; MD, mean difference; 95% CI, 95% confidence interval

^a: MD and 95% CI were obtained by bootstrapping (2,000 bootstrapped samples)

^b: Comparison performed using a Mann-Whitney U test adjusted for the stratification variables.

^c: One missing value in the standard oxygen therapy group for the duration of endoscopy

Table 4: Significant and adverse events

	High-flow nasal oxygen (N= 191)	Standard oxygen (N= 188)	ARD, % (95%CI) ^a	P value ^b	NNT (95%CI) ^c
Need for manoeuvres to maintain free upper airways (%)	21 (11.1)	61 (32.4)	-20.9 (-27.1 to -13.7)	<.001	5 (4 to 8)
Increase of oxygen during procedure (%)	15 (7.9)	44 (23.4)	-16.3 (-23.9 to -8.5)	<.001	7 (5 to 12)
Interruption of the endoscopy (%)	1 (0.5)	5 (2.7)	-2.2 (-4.9 to 0.4) ^d	.12 ^e	—
Adverse events					
Apnoea or bradypnea (%)	18 (9.5)	22 (11.9)	-2.4 (-8.5 to 3.3)	.41	—
Bradycardia (%)	8 (4.2)	11 (5.9)	-1.8 (-7.4 to 2.8)	.45	—
Intubation (%)	1 (0.5)	2 (1.1)	-0.3 (-1.6 to 1.1) ^d	.62 ^e	—
Non-invasive ventilation (%)	1 (0.5)	3 (1.6)	-0.5 (-2.0 to 0.9) ^d	.37 ^e	—
Use of vasopressor (%)	6 (3.1)	11 (5.9)	-2.9 (-10.0 to 1.7)	.21	—

NNT, number needed to treat; SpO₂, oxygen saturation measured by pulse oximetry; ARD, absolute risk difference; 95% CI, 95% confidence interval

^a: ARDs and their 95% CI were adjusted differences obtained by mixed-effect logistic regression and bootstrapping, unless otherwise stated.

^b: P-values are those obtained by mixed-effect logistic regression, unless otherwise stated.

^c: NNT is given only when their 95% CI lower and upper boundaries are both positive or negative (to avoid mixing numbers needed to treat and numbers needed to harm, which would be confusing)

^d: Because of the small numbers of events in each group, bootstrapping the mixed-effect regression model to obtain adjusted ARDs and their CIs was not feasible. Simple 95% Wald CIs are given.

^e: Comparison by Fisher exact test

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

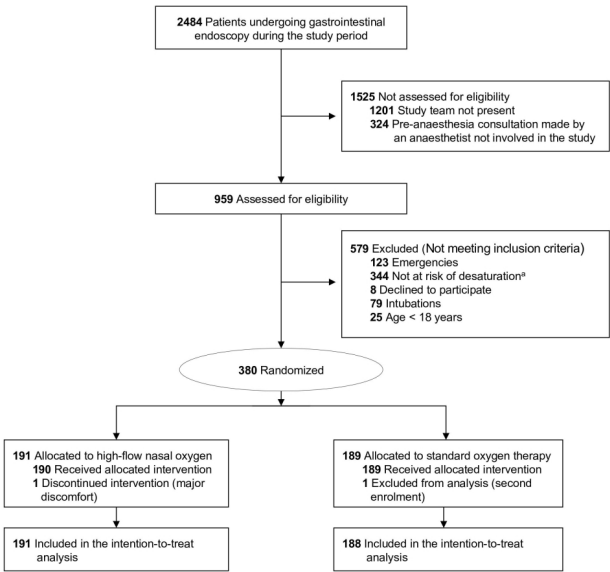
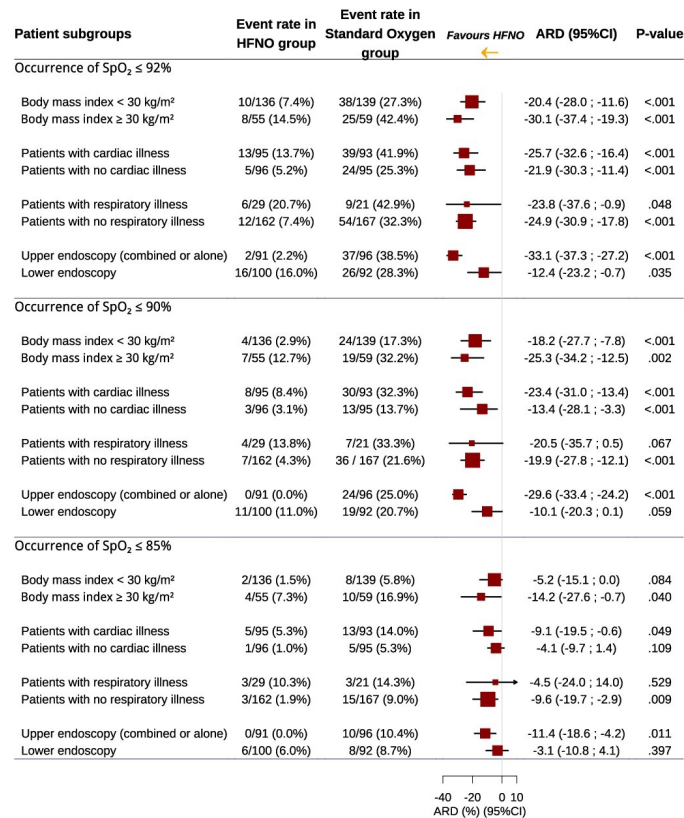


Figure 1

Title: Trial profile.

Legend: ASA, American Society of Anesthesiologist physical status classification^a: ASA I and age < 60 years and body mass index < 30 kg/m² and no underlying respiratory or cardiac disease

190x275mm (300 x 300 DPI)

**Figure 2**

Title: Forest plot showing absolute risk difference in the occurrence of desaturation by patient subgroups
Legend: ARD, Absolute risk difference; CI, Confidence interval; HFNO, High-flow nasal oxygen; SpO₂, arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry

^a: Unless otherwise indicated, P-values were obtained by mixed effect logistic regression with centres handled as random intercept variables and the intervention and the use of opioids as fixed effect variables, and 95% CIs obtained by repeating the logistic analysis on 2000 bootstrapped samples of the study population.

^b: Due to too small number of events in these patient categories, bootstrapping and logistic regression were not feasible. P-values in these cases were obtained by Fisher exact test and 95% CIs according to Agresti and Caffo⁴⁵.

381x457mm (72 x 72 DPI)

High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation among patients at risk of hypoxaemia: a pragmatic, multicentre randomised controlled trial (ODEPHI trial).

M.-A. Nay, L. Fromont, A. Eugene, J.-L. Marcueyz, W.-S. Mfam, O. Baert, F. Remerand, C. Ravry, A. Auvet, T. Boulain

SUPPLEMENT

Page 2: Indications and procedures performed during gastrointestinal endoscopy

Page 4: Type and doses of anaesthetic drugs

Page 8: Interactions

Page 10: Lowest SpO₂ during the procedure

Page 11: Outcome measures assessed in the recovery room

Page 12: Forest plot of absolute risk difference in the incidence of primary outcome (occurrence of SpO₂ ≤92%) by patient subgroups by anaesthetic drug and doses used

Page 13: References

INDICATIONS AND PROCEDURES PERFORMED DURING GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY

eTable 1

	High-flow nasal oxygen (n= 191)	Standard oxygen therapy (n=188)
Upper endoscopy – No. (%)	91 (47.7)	96 (51.1)
Indications		
Gastrointestinal disorder		
Pain	18 (19.8)	17 (17.7)
Dysphagia	4 (4.4)	2 (2.1)
Nausea/emesis	1 (1.0)	3 (3.1)
Gastric reflux	15 (16.5)	20 (20.8)
Diarrhea	3 (3.3)	5 (5.2)
Constipation	4 (4.4)	4 (4.2)
Investigation of bleeding		
Anemia	9 (9.9)	8 (8.3)
Hematemesis	4 (4.4)	4 (4.2)
Disease exploration		
Cirrhosis	8 (8.8)	9 (9.4)
Inflammatory bowel disease	5 (5.5)	3 (3.1)
Endobrachyesophagus	3 (3.3)	5 (5.2)
Exploration of pancreas or biliary system		
Pancreas	4 (4.4)	6 (6.3)
Biliary system (angiocholitis, lithiasis, dilated bile ducts)	5 (5.5)	4 (4.2)
Oncologic	7 (7.7)	5 (5.2)
Pre-surgical examination (surgical treatment for obesity, organ transplant)	6 (6.6)	4 (4.2)
Unknown	2 (2.2)	2 (2.1)

	High-flow nasal oxygen (n= 191)	Standard oxygen therapy (n=188)
<i>Operative procedures</i>		
Biopsy/puncture	59 (64.8)	60 (62.5)
Resection	6 (6.6)	8 (8.3)
Variceal ligation	2 (2.2)	3 (3.1)
Endoscopic retrograde catheter pancreatography	6 (6.6)	9 (9.4)
Dilation	3 (3.3)	3 (3.1)
Lower endoscopy– No. (%)	156 (81.2)	150 (79.8)
<i>Indications</i>		
Gastrointestinal disorder		
Pain	19 (12.2)	25 (16.7)
Diarrhea	11 (7.1)	13 (8.7)
Constipation	13 (23.2)	15 (10)
Investigation of bleeding		
Anemia	8 (5.1)	13 (8.7)
Rectal bleeding or melena	17 (10.9)	16 (10.7)
Positive fecal immunochemical test)	14 (9.0)	12 (8.0)
Disease exploration		
Endocarditis	2 (12.8)	2 (1.3)
Colitis	1 (0.6)	1 (0.7)
Inflammatory bowel disease	6 (3.8)	8 (5.3)
Exploration of diverticulosis or polyps	46 (29.5)	37 (24.7)
Oncologic	25 (16.0)	16 (10.7)
Family history of colorectal cancer or polyps	23 (14.7)	32 (21.3)
Pre-surgical examination (surgical treatment for obesity, organ transplant)	1 (0.6)	1 (0.7)
Unknown	1 (0.6)	0 (0.0)
<i>Operative procedures</i>		
Biopsy	32 (20.5)	30 (20)
Resection	72 (46.2)	75 (50.0)

	High-flow nasal oxygen (n= 191)	Standard oxygen therapy (n=188)
Clip closure	2 (1.3)	4 (2.7)
Dilation	2 (1.3)	1 (0.7)

ASSOCIATION OF DESATURATION WITH THE ANAESTHESIA REGIMEN USED FOR DEEP SEDATION DURING THE PROCEDURE

Although randomisation was stratified on the use of opioids, the design of the trial did not control for the doses of opioids and other drugs used. Also, the depth of sedation during the procedure was not systematically assessed.

In this *post hoc* analysis, we compared the incidence of the primary outcome between the randomised groups (high-flow nasal oxygenation *versus* standard oxygen therapy; i.e., the occurrence of peripheral desaturation $\leq 92\%$ assessed by peripheral pulse oximetry) by subgroups of patients according to the doses and types of anaesthetic drugs used.

As shown in **eTable 2**, the most frequently used anaesthesia regimens were propofol *plus* sufentanil *plus* midazolam, propofol *plus* sufentanil, and propofol only, and represented 92.6% of the study population.

eTable 2: Combinations of anaesthetic drugs used

	High-flow nasal oxygen N=191	Standard oxygen therapy N= 188
Propofol and alfentanil and midazolam	0 (0.0%)	1 (0.5%)
Propofol and alfentanil	1 (0.5%)	3 (1.6%)
Propofol and ketamine and midazolam	2 (1.0%)	2 (1.1%)
Propofol and midazolam	3 (1.6%)	4 (2.1%)
Propofol and remifentanil	7 (3.7%)	5 (2.7%)
Propofol and sufentanil and midazolam	35 (18.3%)	34 (18.1%)
Propofol and sufentanil	61 (31.9%)	55 (29.3%)
Propofol only	82 (42.9%)	84 (44.7%)

For each combination of drugs, the proportions of patients did not differ between randomisation groups (all comparisons by Fisher exact test yielded p-values > 0.05).

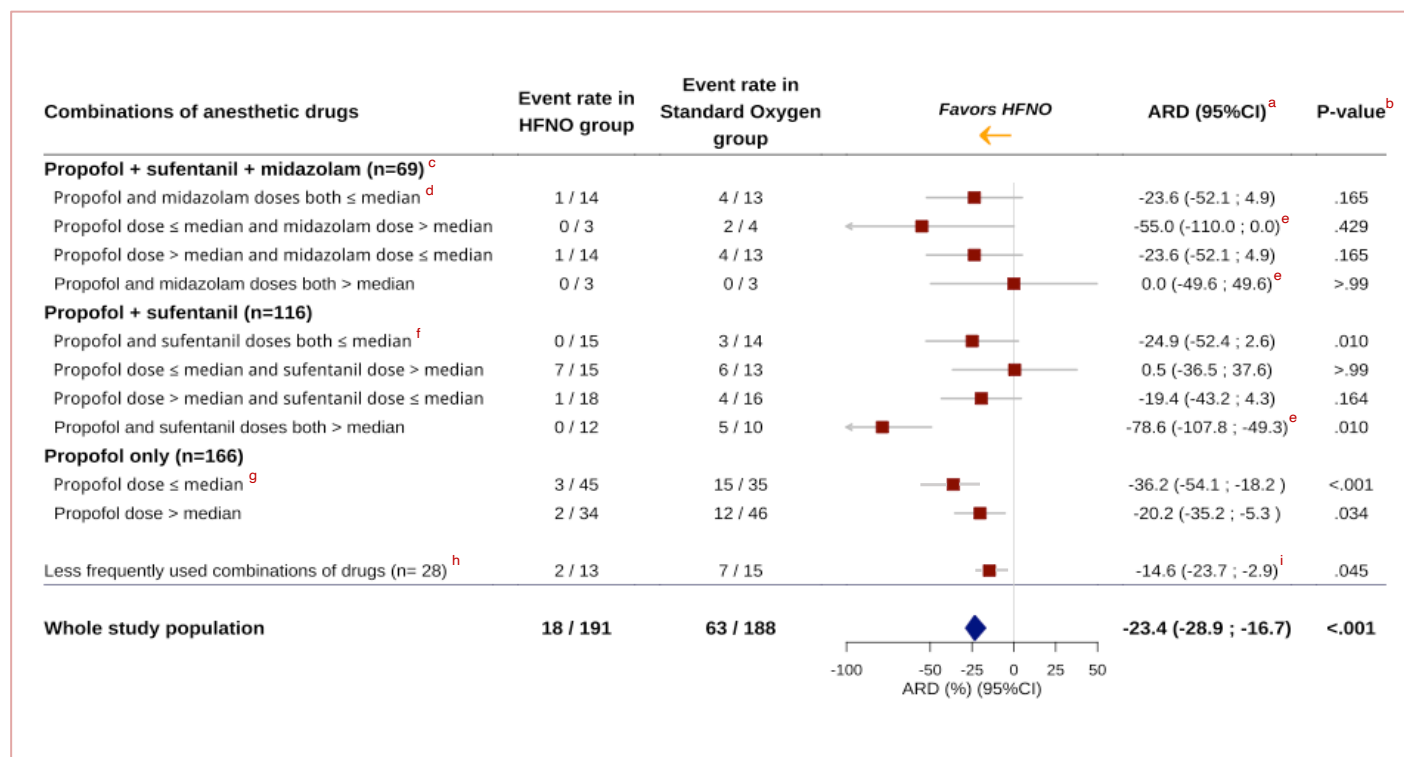
The 5 less frequently used combinations of drugs represented only 7.4% of the study population and comprised 9/81 (11.1%) patients who reached the primary outcome (see **eTable 3** below).

eTable 3: Primary outcome occurrence according to combinations of anaesthetic drugs used and randomisation group

	High-flow nasal oxygen N=191		Standard oxygen therapy N= 188	
	No desaturation N=173	Lowest SpO ₂ ≤ 92% N=18 (9.4%)	No desaturation N=125	Lowest SpO ₂ ≤ 92% N=63 (33.5%)
Propofol and sufentanil and midazolam	33	2 (5.7%)	24	10 (29.4%)
Propofol and sufentanil	53	8 (13.1%)	37	18 (32.7%)
Propofol only	76	6 (7.3%)	56	28 (33.3%)
Less frequently used combinations of drugs:				
Propofol and alfentanil and midazolam	0	0 (0.0%)	1	0 (0.0%)
Propofol and alfentanil	1	0 (0.0%)	2	1 (33.3%)
Propofol and ketamine and midazolam	2	0 (0.0%)	1	1 (50.0%)
Propofol and midazolam	3	0 (0.0%)	2	2 (50.0%)
Propofol and remifentanil	5	2 (28.6%)	2	3 (60.0%)

For the most frequently used combinations of drugs, we separated patients according to dose of each drug used (below or above the median dose) and calculated absolute risk differences (ARDs) of SpO₂ ≤ 92% occurrence (the primary outcome) in each subset. As shown in **eFigure 1**, we found a homogeneous global tendency in favour of the high-flow nasal oxygenation group; only two of the drug dose combinations examined did not show a negative ARD: patients who received sufentanil and propofol + midazolam both at dosages above the median, a very small subset (n=6), and patients who received propofol at a dose below the median dose and sufentanil at a dose above the median dose, in which the event rate was very similar (ARD= 0.5% [95%CI: -36.5 ; 37.6]) between randomisation groups.

eFigure 1: Forest plot of absolute risk difference for the occurrence of $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ between high-flow nasal oxygenation and standard oxygenation by anaesthetic drug and doses used



ARD, absolute risk difference; HFNO, high-flow nasal oxygenation; CI, confidence interval

^a: ARDs are nominal estimates and 95%CI are ordinary Wald intervals, unless otherwise specified.

^b: P-values were not adjusted for multiple testing. All tests were underpowered, with the exception of the last line showing results for the whole study population.

^c: In this patient subgroup, 61/69 patients received a fixed dose of 5 μg sufentanil so that separating patients in balanced proportions according to the sufentanil dose was not possible. Two of the 69 patients had missing values for the dose of propofol received.

^d: The median dose of propofol received was 196 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. The median dose of midazolam received was 1 mg.

^e: In subsets of patients with 0 events in either group, the ARD estimate and 95%CI were calculated according to Agresti & Caffo¹.

^f: The median dose of propofol received was 201 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. The median dose of sufentanil received was 7.5 μg . Three of the 116 patients had missing values for the dose of propofol received.

g: The median dose of propofol received was $196 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. Six of the 166 patients had missing values for the dose of propofol received.

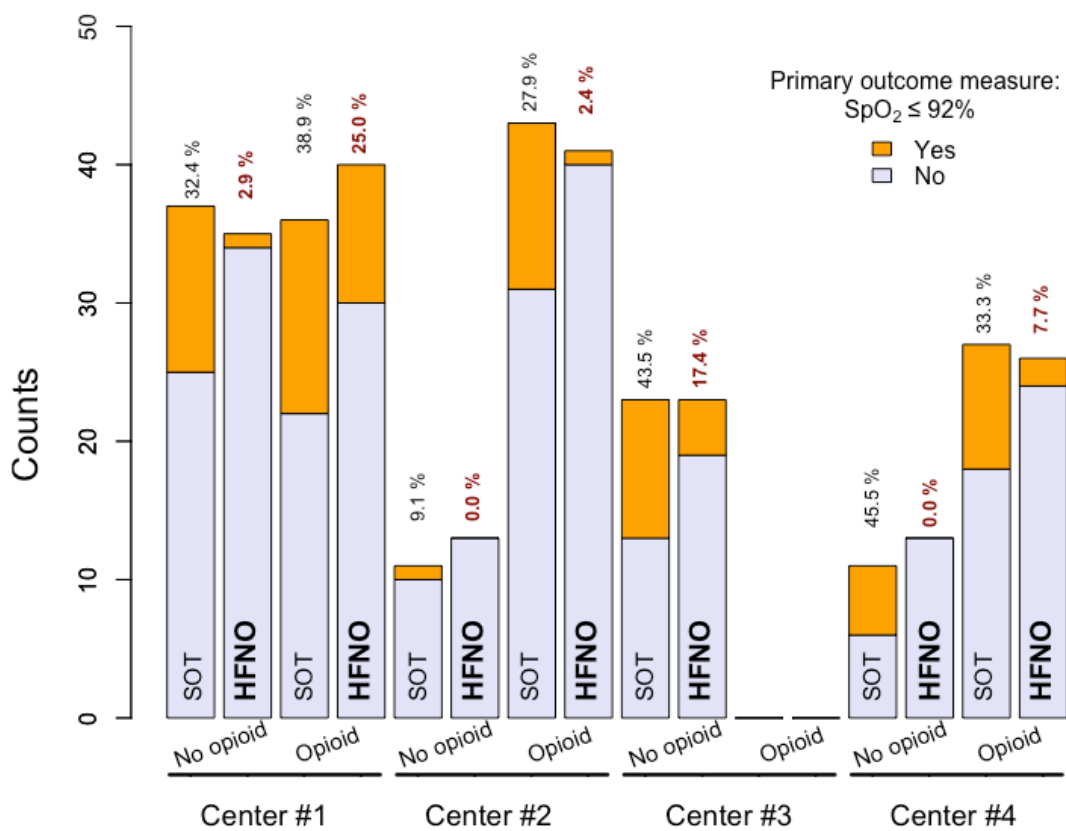
h: In this subgroup of patients, there were 5 different drug combinations (see **eTable 3**)

i: Difference in the primary outcome occurrence between groups of randomisation was tested by logistic regression with different drug combinations as independent fixed effect variables. ARD was calculated for each individual from the output of the logistic regression². The 95%CI was obtained by bootstrapping (1,000 bootstrap samples).

INTERACTIONS

A comprehensive search for interaction between randomisation groups and the stratification variables (use of opioids, and centre) could not be performed through classical chi-square tests for several reasons. First, the matrix of strata was a high-order contingency table (intervention x use of opioids x centre), including one stratification variable (centre) having 4 levels (see **eFigure2**). Second, one centre did not use opioids for anaesthesia during the endoscopy procedure, which left two empty cells (structural zeroes³) in the contingency table.

eFigure 2: Counts and percentages of patients experiencing $SpO_2 \leq 92\%$ by treatment group, use of opioids or not, and centre



HFNO, high-flow nasal oxygen; SOT, standard oxygen therapy; SpO_2 , arterial oxygen saturation measured by pulse oximetry.

Shows the numbers of patients in each stratum. Centre #3 did not use any opioids for anaesthesia. The number of patients experiencing arterial oxygen saturation (pulse oximetry, SpO₂) ≤ 92% is represented by orange bars. Corresponding percentages for each stratum are at the top of each bar.

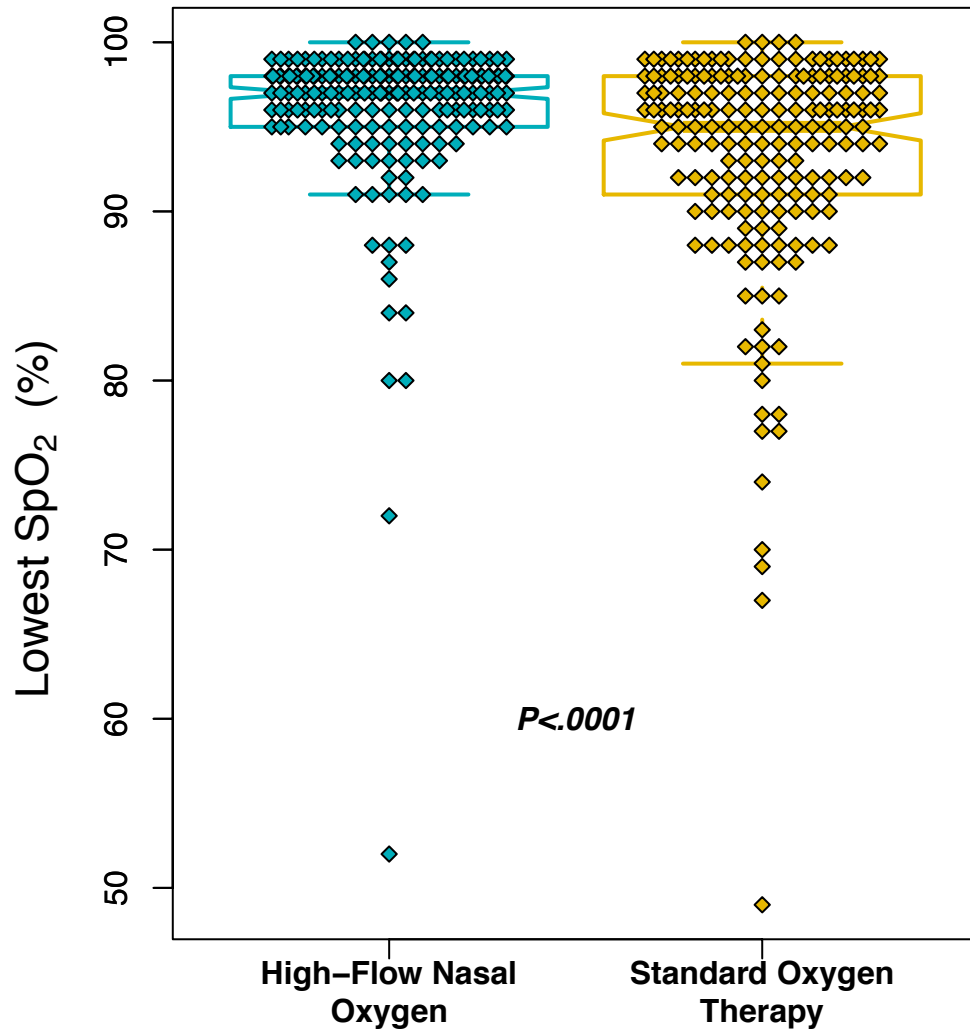
Therefore, we opted for testing interactions by logistic regression⁴². In this analysis, the centres were coded as dummy variables. Independent variables were the randomisation group, the use of opioids, the centre, 2-way intervention-by-subgroup interaction terms (opioids x intervention, centre x intervention, and centre x opioids [except for centre #3 in which no opioid was used]), and a 3-way interaction term (opioids x centre x intervention), all with fixed effects. Results of interaction tests are in **eTable 4**.

eTable 4: Results of tests for interaction:

Interaction term	P-value
Group ^a x use of opioid	0.14
Group x centre #1	0.43
Group x centre #2	0.99
Group x centre #3	0.64
Group x centre #4	0.98
Use of opioid x centre #1	0.28
Use of opioid x centre #2	0.99
Use of opioid x centre #4	0.98
Group x use of opioid x centre #1	0.09
Group x use of opioid x centre #2	0.99
Group x use of opioid x centre #4	0.98

^a: Group indicates randomisation group.

eFigure 3: LOWEST SpO₂ DURING THE PROCEDURE



In these boxplots comparing the lowest arterial oxygenation (as measured by pulse oximetry) between groups during gastrointestinal endoscopy, the central boxes represent the interquartile range (IQR). The notch narrowing the boxes indicates the median and the 95% confidence interval of the median. The whiskers extend from the 25th percentile minus 1.5 times the IQR to the 75th percentile plus 1.5 the IQR. However, because the highest possible value of arterial oxygenation is 100%, the upper whiskers could not extend above this value. The P-value was obtained by Mann-Whitney U test adjusted for the stratification variables.

OUTCOME MEASURES ASSESSED IN THE RECOVERY ROOM

eTable 5: Outcome measures assessed in the recovery room

	HFNO	SOT		P value ^c
	N= 191	N= 187 ^a	ARD, % (95%CI) ^b	
Lowest SpO ₂ ≤ 92%	19 (9.9)	22 (11.8)	-1.7 (-8.4 to 4.4) ^d	.58 ^e
Lowest SpO ₂ ≤ 90%	3 (1.6)	3 (1.6)	0.0 (-2.6 to 2.5)	>.99
Lowest SpO ₂ ≤ 85%	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Prolonged hypoxaemia defined by SpO ₂ ≤ 92% for ≥ 2 min (%)	4 (2.1)	5 (2.7)	-0.6 (-3.7 to 2.5)	.75
Decrease of SpO ₂ ≥ 5% (%)	7 (3.7)	11 (5.9)	-2.2 (-6.5 to 2.1)	0.34
Use of vasopressor (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Apnea/bradypnea (%)	0 (0.0)	1 (0.5)	-0.5 (-2.0 to 0.9)	.50
Bradycardia (%)	6 (3.1)	3 (1.6)	1.6 (-1.6 to 4.7)	0.50
Need for manoeuvres to maintain free upper airways (%)	0 (0.0)	2 (1.1)	-1.1 (-2.9 to 0.7)	0.24
Increase in oxygen flow (%)	4 (2.1)	4 (2.1)	0 (-3.0 to 2.9)	>.99
Intubation (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Non-invasive ventilation (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
Need for hospitalization in ambulatory patient	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (-1.5 to 1.5)	>.99
Length of stay in recovery room, min [IQR]	51 [39 to 64]	52 [37 to 69]	MD (95%CI) -1 (-6 to 7) ^f	.74 ^g

HFNO, high-flow nasal oxygen; SOT, standard oxygen therapy; ARD, absolute risk difference; MD, mean difference; 95% CI, 95% confidence interval

^a: The number of patients decreased because one patient was admitted directly to an intensive care unit without passing the recovery room

^b: Because of the small numbers of events in each group, bootstrapping the mixed-effect regression model to obtain absolute risk differences and their confidence intervals was not feasible. Simple 95% Wald CIs are given, unless otherwise specified.

^c: Comparisons performed by Fisher exact test, unless otherwise specified

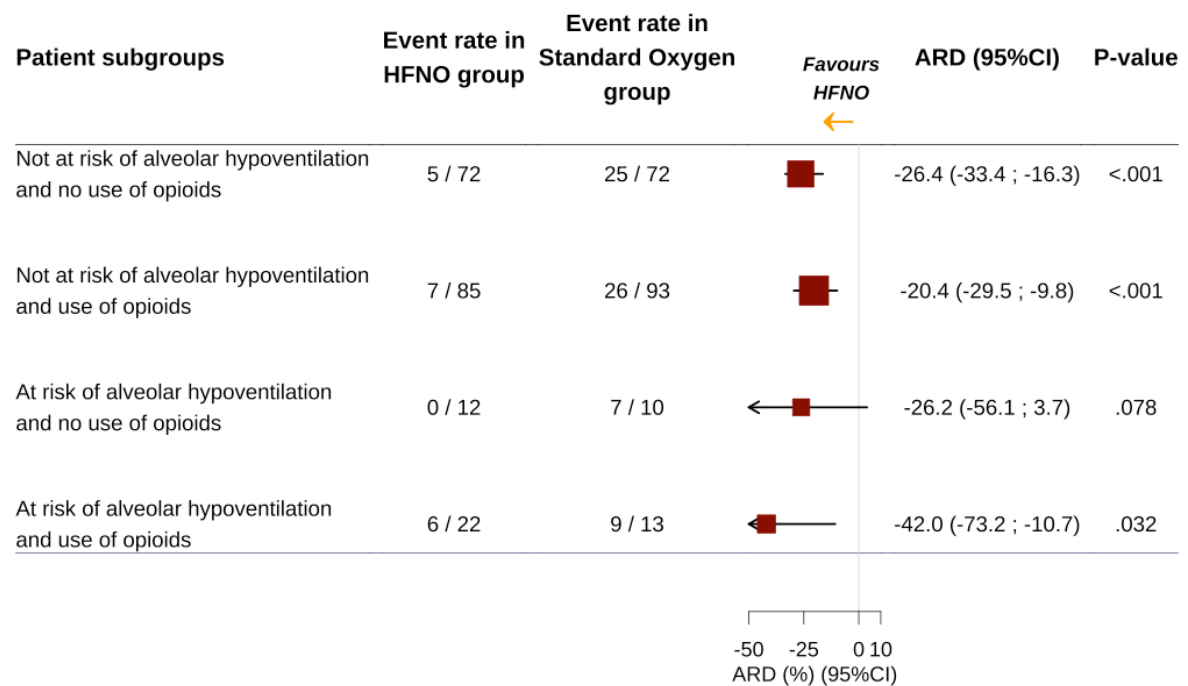
^d: Adjusted ARD and 95% CIs were obtained by mixed-effect logistic regression and bootstrapping

^e: P-value obtained by mixed-effect logistic regression

^f: MD and 95% CIs were obtained by bootstrapping (2,000 bootstrapped samples)

^g: comparison performed using a Mann-Whitney U test adjusted for the stratification variables.

eFigure 4: Forest plot of absolute risk difference in the incidence of primary outcome (occurrence of SpO₂ ≤92%) by patient subgroups by risk of alveolar hypoventilation* and use of opioids.



*Patients were considered at risk of alveolar hypoventilation if they had a Mallampati score of 4, body mass index > 40 kg/m², documented chronic obstructive pulmonary disease or restrictive lung disease, or documented or suspected sleep apnoea syndrome.

REFERENCES

1. Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *Am Stat* 2000; **54**: 280
2. Austin PC. Absolute risk reductions, relative risks, relative risk reductions, and numbers needed to treat can be obtained from a logistic regression model. *J Clin Epidemiol* 2010; **63**: 2–6
3. Wickens T. Multiway contingency tables analysis for the social sciences. Hillsdale (N.J.): Erlbaum; 1989.
4. Jaccard J. Interaction effects in logistic regression. Thousand Oaks, Calif: Sage Publications; 2001.
5. Rubin D. Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. New York: John Wiley & Sons; 1987.
6. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J Stat Softw* [Internet] 2011 [cited 2021 Jan 14]; **45** Available from: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>
7. Marshall A, Altman DG, Holder RL, Royston P. Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: current practice and guidelines. *BMC Med Res Methodol* 2009; **9**: 57
8. Gelman A, Hill J. Data analysis using regression and multilevel/hierarchical models. Cambridge University Press;

BMJ Open High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation. The prospective multicentre randomised controlled ODEPHI study protocol

Axelle Eugene ¹, Lucie Fromont,¹ Adrien Auvet,² Olivier Baert,³ Willy-Serge Mfam,⁴ Francis Remerand,¹ Thierry Boulain,⁵ Mai-Anh Nay ⁵

To cite: Eugene A, Fromont L, Auvet A, *et al*. High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation. The prospective multicentre randomised controlled ODEPHI study protocol. *BMJ Open* 2020;**10**:e034701. doi:10.1136/bmjopen-2019-034701

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034701>).

AE and LF contributed equally.

Received 02 October 2019

Revised 14 January 2020

Accepted 29 January 2020



© Author(s) (or their employer(s)) 2020. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Mai-Anh Nay;
mai-anh.nay@chr-orleans.fr

ABSTRACT

Introduction Hypoxaemia is a major complication during gastrointestinal endoscopy (GIE) procedures (upper/lower) when performed under deep sedation in the procedure room. Standard oxygen therapy (SOT) is used to prevent hypoxaemia. Data suggest that risk factors for hypoxaemia under deep sedation during GIE are obstructive sleep apnoea syndrome, a body mass index above 30 kg/m², high blood pressure, diabetes, heart disease, age over 60 years old, high American Society of Anesthesiologists physical status class and the association of upper and lower GIE. High-flow nasal oxygenation (HFNO) may potentially improve oxygenation during GIE under deep sedation. We hypothesised that HFNO could decrease the incidence of hypoxaemia in comparison with SOT.

Methods and analysis The ODEPHI (High-flow nasal oxygenation versus standard oxygenation for gastrointestinal endoscopy with sedation. The prospective multicentre randomised controlled) study is a multicentre randomised controlled trial comparing HFNO to SOT during GIE (upper and/or lower) under deep sedation administered by anaesthesiologists in the procedure room. Three hundred and eighty patients will be randomised with a 1:1 ratio in two parallel groups.

The primary outcome is the occurrence of hypoxaemia, defined by a pulse oximetry measurement of peripheral capillary oxygen saturation (SpO₂) below or equal to 92% during the GIE procedure. Secondary outcomes include prolonged hypoxaemia, severe hypoxaemia, need for manoeuvres to maintain upper airway patency and other adverse events.

Ethics and dissemination This study has been approved by the ethics committee (CPP Sud Est Paris V, France), and patients are included after informed consent. The results will be submitted for publication in peer-reviewed journals. As provided for by French law, patients participating in the study are informed that they have the possibility to ask the investigators, once the study is completed, to be informed of the overall results of the study. Thus, a summary of the results will be sent by post to the participants on request.

Strengths and limitations of this study

- This is the first pragmatic randomised multicentre study comparing high-flow nasal oxygenation (HFNO) to standard oxygen therapy (SOT) for the oxygenation of patients at risk of hypoxaemia while undergoing gastrointestinal endoscopy (upper and/or lower).
- Rather than comparing HFNO with high fraction of inspired oxygen (FiO₂) versus SOT with, as usual, low oxygen flow and consequently lower FiO₂, roughly the same apparent level of applied FiO₂ is targeted in both groups, by adjusting gases flows; this is intended to test whether HFNO may improve oxygenation through positive end-expiratory pressure and/or dead space washout effects.
- The exact FiO₂ cannot be guaranteed in the SOT group, that is why we used pre-existing abacus to get the best equivalence.
- Technically, the practitioners, other caregivers and patients cannot be blinded to the study arm, but the occurrence of peripheral capillary oxygen saturation less than or equal to 92%, the primary outcome measure, is recorded and printed out, thereby allowing delayed reading by an assessor blinded to treatment allocation.
- In this real-life and pragmatic study, the type and dosages of sedative drugs are not standardised, but the use of opioids that may depress respiration even at low doses is recorded and constitutes a variable of stratification.

Trial registration number ClinicalTrials.gov Registry (NCT03829293).

INTRODUCTION

Most gastrointestinal endoscopy (GIE) procedures are performed under deep sedation managed by an anaesthesiology team in the

operating room.¹ Sedation during upper and/or lower GIE improves the quality of examination, patient comfort and allows performing complex procedures.^{2–4} The recent British guidelines suggest that deep sedation, under the responsibility of anaesthesiologists, should also be considered for, but not limited to, cholangiopancreatography endoscopic retrograde, digestive echoendoscopy and any prolonged therapeutic procedure.⁵

Hypoxaemia is the most common complication during GIE procedures performed under sedation, and may occur in 1%–85% of the procedures. This variation is explained by the heterogeneity of studied populations and different definitions of hypoxaemia.^{6–17} Hypoxaemia is multifactorial: pharyngeal obstruction caused by endoscope introduction in upper GIE and insufflation during the procedure (upper or lower) are responsible for a respiratory mechanical disorder through diaphragm compression. Myorelaxation and respiratory depression induced by sedation may cause upper airway obstruction and a drop in functional residual capacity, which in turn may lead to hypoxaemia.¹⁸ Hypoxaemia can affect morbidity and mortality as a result of myocardial ischaemia, cardiac rhythm disorders or cerebral hypoxia.^{12 19 20}

Several studies have identified the main risks factors for hypoxaemia during GIE: obstructive sleep apnoea syndrome (OSA) diagnosed or highly suspected with the STOP-BANG questionnaire (STOP-BANG ≥ 3),^{17 21} obesity defined by a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²,^{22 23} high blood pressure, diabetes, heart disease,²⁴ elderly patients over 60 years old,^{6 8 23} high American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status class and the association of upper^{8 25} and lower GIE.²⁴

To prevent and to treat hypoxaemia, standard oxygen therapy (SOT) is recommended by the ASA and the American Society of Gastrointestinal Endoscopy. However, there is no recommendation about the device to be used for oxygenation. Many techniques such as jet ventilation or new interfaces for oxygenation aimed at reducing hypoxaemia have been studied, but none have really modified current clinical practice.^{26–28}

High-flow nasal oxygenation (HFNO) could be an interesting alternative. Gases are heated, humidified and dispensed through large bore nasal cannula, improving patient comfort and tolerance. The gas flow is usually set as high as 40–70 L/min and allows the administration of a precisely known inspired oxygen fraction (FiO₂) (21%–100%). The high gas flow maintains a slight positive end-expiratory pressure (PEEP) in the airway by opposing resistance to expiration and also exerts a dead space washout effect.^{29–34}

HFNO is commonly used in intensive care units but is still underused in the operating room.^{35 36} Guidelines of the French Society of Anaesthesiology recommend the use of HFNO for patients at risk of desaturation during tracheal intubation to safely extend the apnoea time if necessary.³⁷ HFNO showed a benefit in various perioperative procedures such as during awake fiberoptic intubation.³⁸ Some studies showed a benefit of HFNO

as compared with SOT, especially to safely extend the apnoea time in laryngeal surgery^{32 39 40} or in morbidly obese patients.⁴¹ In dental surgery under sedation, HFNO also reduced hypoxaemia and decreased the blood carbon dioxide concentration with a flow set at 50 L/min compared with SOT.⁴²

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography retrograde and digestive echoendoscopies are complex procedures often carried out under general anaesthesia. In this context, HFNO may help to reduce the need for tracheal intubation by improving the respiratory tolerance of deep sedation.⁴³

In a recent multicentre randomised trial in 1994 patients, HFNO (FiO₂ 100% and gas flow from 30 to 60 L/min) significantly decreased the incidence of hypoxaemia (from 8.4% to 0%) compared with SOT (2 L/min with nasal cannula) in healthy (ASA I and II) patients during gastroscopy.⁴⁴ These results were also found in a recent single-centre randomised trial which showed that HFNO decreased hypoxaemic events compared with SOT during upper GIE in healthy patients (ASA I and II).⁴⁵ The comparison was made between three arms: standard bite-block with standard oxygen (O₂) cannula (5 L/min of O₂; control arm) versus standard bite block with HFNO (30 L/min, 100% O₂) versus mandibular advancement (MA) bite block with standard O₂ cannula. There were significant reductions of hypoxaemia in the HFNO and MA groups versus control group. However, the rate of hypoxaemia was higher in the HFNO group than in the MA bite block, a finding potentially due to a too low flow (30 L/min) used for HFNO.

Only one study showed different results during colonoscopy. This single-centre trial in morbidly obese patients was stopped for futility. At similar FiO₂ (36%–40% at 60 L/min in HFNO group vs O₂ flow of 4 L/min in SOT group), HFNO did not reduce the rate of hypoxaemia (39.3% vs 45.2%, respectively, $p=0.79$).⁴⁶ However, there was a trend favouring HFNO in patients at risk of sleep apnoea syndrome. To explain the lack of between-group difference, the authors stated that knowledge of the intervention may have influenced the anaesthesiology team administering propofol, leading them to adjust the depth of sedation based on their own beliefs regarding the safety and performance of the device being used. The gas flow was 60 L/min for HFNO, but the gas flow could be raised to 70 L/min to increase the positive pressure effect.

Up to now, HFNO has never been studied in patients at risk of desaturation during GIE (upper and/or lower) under deep sedation. Moreover, the settings of HFNO were very different in the previous studies described above: a FiO₂ of 100% was often compared with low flow of standard oxygen, and the HFNO flows used were also different between studies.

Hence, we hypothesise that HFNO during GIE under sedation could decrease the incidence of hypoxaemia in comparison with SOT through its PEEP and dead space washout effects. For this purpose, similar initial FiO₂ is set in both groups of patients at risk of desaturation.

METHODS AND ANALYSIS

Design

This is an investigator-initiated, prospective, multicentre (four centres) randomised, controlled, superiority trial comparing HFNO with SOT during GIE (upper and/or lower) performed under sedation in the operating room. Our main hypothesis is that HFNO may reduce the incidence of hypoxaemia in comparison with SOT. Three hundred and eighty eligible patients will be randomised in a 1:1 ratio into 2 parallel groups of 190 patients each.

A computer-generated randomisation is performed with stratification according to the centre and the use of opioids in a 1:1 ratio, using a centralised web-based management system (EOL Random, Medsharing, France). Investigators are blinded to the block sizes. After randomisation, the intervention (HFNO or SOT) is initiated. The allocated group assigned by randomisation is recorded in the patient medical chart and in a dedicated chart gathering the whole randomised patient population of the trial.

Oral and written information is given during the anaesthesia consultation several days to several weeks before endoscopy. Written consent is obtained after verification of the eligibility on the day of the GIE procedure. Patients have the right to withdraw their consent and discontinue their participation at any time for any reason.

Patients are expected to be included during an 18-month period starting in March 2019.

- ▶ March 2019: protocol approval from the ethics committee and trial tools development (case report form, randomisation system).
- ▶ 2019–2020: inclusion of patients.
- ▶ 2020: cleaning and closure of the database. Data analysis, writing of the manuscript and submission for publication in a peer-reviewed journal.

Study setting

The trial is carried out in four medical centres, three public hospitals (Orléans Regional Hospital; the Tours University Hospital; the Dax Hospital, in France) and one private hospital (Oréliance Pôle Santé, Orléans, France). The sponsor (Centre hospitalier régional d'Orléans, France) organises on-site training and support regarding methods and ethics before and during the study.

Study objectives

The primary study objective is to compare the rate of hypoxaemia during GIE, defined as an $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ observed between anaesthesia induction and the end of the procedure between the intervention group (HFNO) and the standard care (or control) group (SOT).

The secondary objectives are to compare between groups:

- ▶ The incidence of hypoxaemia (defined as $\text{SpO}_2 \leq 92\%$) in the recovery room.
- ▶ The number of episodes of apnoea (defined as respiratory rate $\leq 6/\text{min}$).
- ▶ The incidence of hypoxaemia with an $\text{SpO}_2 \leq 90\%$.

- ▶ The incidence of severe hypoxaemia (defined as $\text{SpO}_2 \leq 85\%$).
- ▶ The incidence of prolonged hypoxaemia ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$ during $\geq 60\text{ s}$).
- ▶ The rate of modifications of oxygen flow in both groups and of the FiO_2 in the HFNO group.
- ▶ The need to use mask ventilation or to perform any airway intervention.
- ▶ The evolution of the SpO_2 , respiratory rate, heart rate and blood pressure.
- ▶ The incidence of bradycardia (defined by a heart rate $< 50/\text{min}$).
- ▶ The need for non-invasive ventilation, laryngeal mask airway or for intubation.
- ▶ The need to stop the procedure.
- ▶ The incidence of the failure of the endoscopic procedure.
- ▶ The duration of the endoscopy.
- ▶ The duration of sedation (from the induction to the awakening of the patient).
- ▶ The time spent in recovery room.
- ▶ The number of ambulatory patients who needed to be hospitalised after the procedure.
- ▶ The frequency of serious adverse events.

Data collection

Multiparameter monitoring data recordings (SpO_2 , heart rate, blood pressure, respiratory rate and capnography if available) are made automatically.

SpO_2 is recorded every minute during intervention by the usual multiparameter monitor (Datex Ohmeda or Carescape B450 or Carescape B650, General Electric Healthcare) enabling the capture of prolonged hypoxaemia defined as an $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ for $\geq 60\text{ s}$. Outcomes are collected on paper case report forms (CRF). Collection of data stops when the patient leaves the recovery room. The trends of vital signs, including SpO_2 recordings, are printed out and put in an envelope with the CRF. The medical history is collected from the anaesthesia consultation chart and reported on the CRF. Any protocol deviations are recorded in either the CRF or the medical records; both are checked by a clinical research assistant to ensure that all protocol deviations and adverse events are in the database.

Investigators not involved in the care of enrolled patients and blinded to the allocated intervention will read the recordings of SpO_2 captured and check if they were in concordance with events reported by clinicians on the paper CRF. SpO_2 values $\leq 92\%$ observed on these records will define hypoxaemia unless technical reasons for poor SpO_2 signal are reported by the clinicians. In every case, in the absence of specific comments on the CRF, SpO_2 values $\leq 92\%$ recorded by the usual multiparameter monitor will be considered as reflecting hypoxaemia.

Sample size

In a short preliminary observational study conducted on 100 patients undergoing GIE with the usual SOT, we

found a 24% incidence of hypoxaemia ($\text{SpO}_2 \leq 92\%$). Based on published studies that showed a two-to-threefold decrease in hypoxaemia rate with different oxygenation devices compared with standard oxygenation,^{26 27 47} we assume that the oxygenation with HFNO will decrease the incidence of hypoxaemia from 24% to 12%. With a 2-side alpha risk set at 5% and a statistical power of 80%, 176 patients in each group are needed to demonstrate such a difference. We chose to increase this number to 190 patients in each group to anticipate possible dropouts for any reason and possible unreliable SpO_2 readings for technical reasons as determined by the anaesthesiology team.

Recruitment and informed consent

Explanatory posters are displayed in the waiting room of the anaesthesia consultation service.

During the anaesthesia consultation, the information letter and explanations of the study are given to the patient by an investigator (see online supplementary file 1).

The patients who accept to participate sign the written informed consent form on the day of the GIE during the preanaesthetic visit (see online supplementary file 2). Then, the randomisation is performed at the entrance in the operating room. **Figure 1** shows the schedule of enrolment, interventions and assessments.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- ▶ Patients older than 18 years old.
- ▶ Patients scheduled for GIE (upper and/or lower endoscopy), for which sedation with maintenance of spontaneous breathing is planned (as determined during the anaesthesia consultation).
- ▶ Patients who have provided signed consent.
- ▶ At risk of hypoxaemia with at least one of the following criteria:
 - Underlying cardiac pathology (left ventricular dysfunction with a left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$, documented ischaemic heart disease,

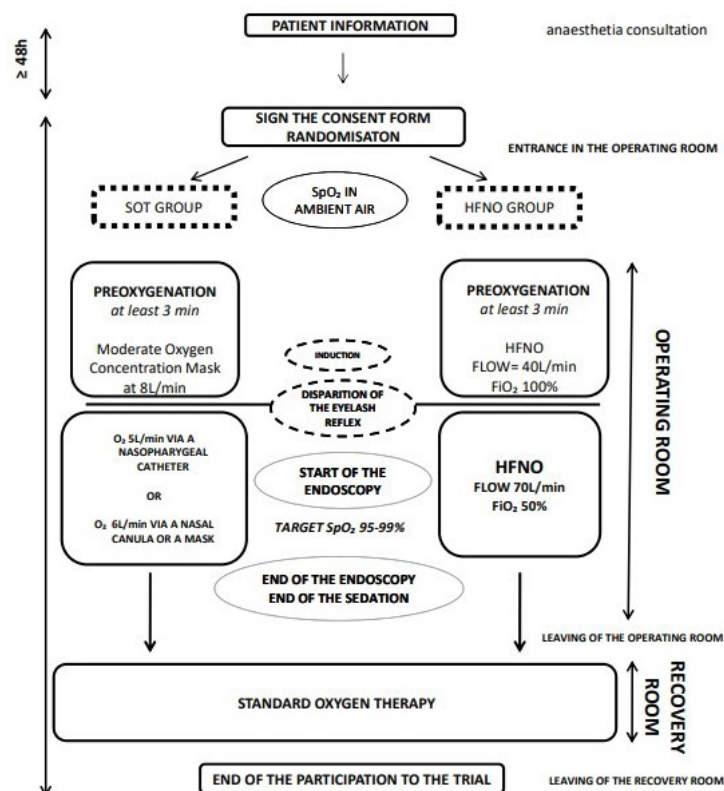


Figure 1 Chart illustrating the study. FiO_2 , high fraction of inspired oxygen; HFNO, high-flow nasal oxygenation; SOT, standard oxygen therapy; SpO_2 , peripheral oxygen saturation.

chronic atrial fibrillation, medical history of cardiogenic pulmonary oedema, arterial hypertension).

- Underlying respiratory pathology (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary emphysema, bronchiectasis, asthma, obesity hypoventilation syndrome, restrictive respiratory disease).
- Older than 60 years old.
- ASA II, III or ASA IV.
- Obesity defined by a BMI ≥ 30 (kg/m²).
- OSA diagnosed or highly suspected with the STOP-BANG questionnaire (STOP-BANG ≥ 3).⁴⁸

Exclusion criteria

- GIE performed in emergency.
- Necessity to intubate the patient for the procedure.
- Patient under oxygen therapy at home.
- Tracheostomised patient.
- Pregnancy.
- Patient not affiliated or excluded from social protection.
- Patient deprived of liberty by court or administrative decision.

Intervention

In the operating room, before starting the procedure, vital signs including ECG, non-invasive blood pressure and SpO₂ via pulse oximeter are displayed and recorded in each patient using standard anaesthesia monitors. SpO₂ is recorded in ambient air (figure 1).

Preoxygenation with the oxygen device depending on the randomly allocated intervention is performed (at 40 L/min FiO₂ 100% in the HFNO group and at 8 L/min in the SOT group) for at least 3 min before starting the induction.

In this pragmatic study, investigators are free to choose the drugs administered for the induction. During the procedure, in both groups, if deemed necessary, the investigator can raise the FiO₂ or the gas flow in case of desaturation or for any reason. In case of major intolerance, HFNO or SOT can be stopped and replaced by any other oxygen therapy technique (except HFNO in the SOT group). Tracheal intubation is allowed if necessary. In every case, investigators have to record all events in the case report form.

At the end of the GIE, patients are transferred to the recovery room and the interventional period is over. HFNO is not used in the recovery room. In the recovery room, SOT is immediately applied to all patients until deemed unnecessary, according to our current practice.

As in the study by Lin *et al*, hypercapnia is not monitored. To limit the risk of hypercapnia in our study, the FiO₂ is set at 50% with a flow at 70 L/min.⁴⁴

Intervention group

HFNO is administered with a Optiflow Nasal High Flow device and specific anaesthesia nasal cannula fitted with a filter (Fisher & Paykel Healthcare, New Zealand).

Settings for preoxygenation are a flow rate of 40 L/min and FiO₂ of 100% for a period of at least 3 min. Induction

is done after the preoxygenation time. Once the eyelash reflex has disappeared, the flow is increased to 70 L/min (for a higher PEEP effect) and the FiO₂ is set at 50%. The decision to set the FiO₂ at 50% was made to obtain a similar FiO₂ in both groups and to reduce the risk of hyperoxia and hypercapnia (particularly in patients with COPD).

Control group

The settings for preoxygenation are an oxygen flow rate of 8 L/min with a face mask for a period of at least 3 min with the FiO₂ calculated at 100% according to conversion tables. Induction is performed after the preoxygenation time. Once the eyelash reflex has disappeared, O₂ is then administered either with a nasal cannula (or a mask) at 6 L/min or with a nasopharyngeal catheter at 5 L/min (according to the current practice in each centre).

Similar FiO₂

During the preoxygenation time, FiO₂ is not exactly similar between groups. In the HFNO group, the FiO₂ is set at 100% with a flow at 40 L/min and in the SOT the flow is set to 8 L/min with pure O₂. This was chosen to obtain the most effective preoxygenation that each method may allow. To be as similar as possible, the SOT group could have benefited from a preoxygenation at 15 L/min but it requires changing the interface. A change of interface may lead to an ambient air mixture and may decrease the effectiveness of the preoxygenation. For pragmatic reasons and to favour the adherence to the protocol, we wanted to standardise and make things as simple as possible. In addition, preoxygenation is undoubtedly important for patients exposed to apnoeic periods due to neuromuscular blockage or very deep sedation. However, in this trial, the patients are supposed to keep breathing spontaneously.

During the procedure, we chose to set a similar initial FiO₂ in both groups not to disadvantage the SOT group. Furthermore, similar FiO₂ will allow to determine if the HFNO-induced PEEP and dead space washout effects could be beneficial. Similar FiO₂ is obtained by using a conversion table.^{49–51} Hence, after a standardised preoxygenation period, oxygen is administered in the SOT group either with a nasal cannula (or a mask) at 6 L/min or with a nasopharyngeal catheter at 5 L/min (according to the current practice in each centre) at a calculated FiO₂ of 50% and in the HFNO group with the O₂ flow at 70 L/min and FiO₂ set at 50% ensuring a comparable FiO₂ for both groups.

Outcome

The primary outcome is the occurrence of hypoxaemia defined as an SpO₂ $\leq 92\%$ during the sedation. The secondary outcomes are apnoea, prolonged hypoxaemia (SpO₂ $\leq 92\%$ during ≥ 60 s), desaturation with a drop $\geq 5\%$ in SpO₂ after preoxygenation, hypoxaemia with SpO₂ $\leq 90\%$, severe hypoxaemia defined as SpO₂ $\leq 85\%$, bradycardia (defined as heart rate < 50 /min) and hypoxaemia during the stay in the recovery room. Modifications of oxygenation settings, need for mask ventilation, manoeuvres to maintain upper airway patency, non-invasive ventilation, laryngeal

mask airway or intubation, duration of endoscopy, duration of sedation, time spent in recovery room, hospitalisation and serious adverse events are also recorded.

Statistical analysis

R statistical software V.3.6.0 and MedCalc V.18.2.1 (MedCalc Software, OstendMariakerke, Belgium) will be used for data processing and analysis. A predefined analysis plan will be followed. The analysis report will follow the requirements of the Consolidated Standards of Reporting Trials statement.⁵²

A full or modified intention-to-treat (ITT) principle will be followed, depending on (1) whether, for technical reasons, some patients will or will not show unreliable SpO₂ readings as determined by the anaesthesiology team and (2) whether some patients will or will not withdraw consent, since as required by French law, patients withdrawing their consent should not be analysed.

The primary endpoint, hypoxaemia with SpO₂ ≤92% and all the other categorical endpoints will be compared between groups using χ^2 tests adjusted for the variables of stratification. The between-group difference will be expressed as the adjusted absolute risk difference derived from a mixed-effect logistic regression taking into account the variables of stratification (centre as a random effect variable and use of opioids as a variable with fixed effect) and its 95% CI as determined by bootstrapping (2000 random samples).

Evolutions of SpO₂, arterial blood pressure and heart rate will be compared using distinct mixed linear models in which the patient will be considered as a random effect variable. The variable indicating the group of randomisation will be entered as a fixed effect variable. The interaction between randomisation and stratification variables will be tested. The results will be graphically presented in the form of estimated marginal mean evolution (and 95% CI) in each randomisation group, and possibly in each stratification group if the interaction is significant.

The duration of GIE, duration of sedation and the length of stay in the recovery room will be compared between groups using the Mann-Whitney test taking into account the stratification. The interaction between the group of randomisation and the group of stratification will also be tested.

Protocol deviations and reasons for withdrawal from the study will be described.

A per-protocol analysis in the population of patients having completed the entire procedure with the oxygenation device allocated by randomisation, if different from the ITT population, will be performed.

A subgroup analysis is planned: if there is a significant interaction between the type of endoscopy (upper, lower or both combined) and the randomisation group, the results by type of endoscopy will be presented.

In case of missing data, multivariable imputation by chained equation is planned. Missing values of SpO₂, the primary outcome measure, will not be replaced.

ETHICS AND DISSEMINATION

Investigators will make available to the persons responsible for the follow-up, the quality control or the audit of the research, the documents and individual data strictly necessary to the control, according to the provisions of law (articles L.1121-3 and R.5121-13 of the French Public Health Code).

A paper CRF is used and is considered as a source document. Data will be captured by two members of the study team into a secured spreadsheet application (Excel). Data will be handled according to French law. All original records will be archived at trial sites for 25 years. The clean database file will be anonymised and kept for 25 years. Only four members of the ODEPHI's team (the two first authors, the statistician and the last author) will have access to the final trial dataset. Investigators of each institution will not have access to the final trial dataset.

The study can be suspended or prematurely interrupted in case of unexpected serious adverse events, requiring the examination of the evolution of all the patients already included. Orléans Regional Hospital reserves the right to interrupt the study at any time if the inclusion objectives are not reached.

The investigator can definitively or temporarily stop the patient's participation for any reason which would better serve the patient's interests and especially in case of serious adverse effects. In this case, these reasons are collected, assessed and reported. An investigator at each centre is responsible for enrolling patients in the study, ensuring adherence to the protocol and completing the CRF.

Research assistants regularly monitor all the centres on site to check adherence to the protocol and the accuracy and completeness of the data recorded.

The results will be submitted for publication in peer-reviewed journals. As provided for by French law, patients participating in the study are informed that they have the possibility to ask the investigators, once the study is completed, to be informed of the overall results of the study. Thus, a summary of the results will be sent by post to the participants on request.

Informed consent

Written consent is obtained from all participants.

Patients are informed of the study orally and in writing (see information notice and consent form in online supplementary file 1 and online supplementary file 2) by the investigators before performing the procedure. The competent patient, after receiving appropriate disclosure of the potential risks and benefits of the study and having understood these explanations makes a voluntary informed decision to proceed. The participant is free to withdraw his/her consent to participate at any time and need not offer any reason for doing so. All this information appears on the information note given to the patient. Refusal or consent is recorded by the investigator on a screening log.

DISCUSSION

Hypoxaemia is one of the main concerns for anaesthesiologists during invasive procedures such as GIE performed in spontaneous breathing patients under deep sedation.

The demand for deep sedation is growing as complex diagnostic and therapeutic procedures in patients with greater comorbidities are increasingly frequent. While deep sedation and general anaesthesia allow a better tolerability and seems to improve the efficacy and/or the diagnostic yield of GIE,^{5,53} ensuring the safety of the GIE procedures under deep sedation is essential.

HFNO is commonly used in intensive care units. It is now progressively spreading in the operating room to optimise preoxygenation before the induction of anaesthesia. Up to now, there are few data related to the use of HFNO during GIE and especially in patient with comorbidities. Because the incidence of hypoxaemia is low in healthy people and because HFNO is more expensive than SOT, we chose to include only patients at the highest risk of desaturation.

As the ODEPHI trial is aimed to be pragmatic, we design the study to induce minimal change in current practice and left the anaesthesiologists free of choosing the anaesthetic drugs used for induction.

Importantly, initial FiO_2 is planned to be equivalent in both groups not to disadvantage the control group. Most studies compared HFNO with 100% FiO_2 versus 2–5 L/min of standard oxygen, a gas flow that roughly results in a FiO_2 between 28% and 45% (44–46). On the contrary, in the ODEPHI trial, similar initial FiO_2 in both groups will allow to determine if the HFNO-induced PEEP and dead space washout effects could be beneficial. In addition, in the HFNO group, the gas flow is set at its maximum value (70 L/min) contrary to previous studies, and all patients undergo preoxygenation before induction.

The study was launched on 26 March 2019. This inclusion rate is rapid, which should favour high-quality data acquisition by avoiding fatigue of investigators and research teams. Until now, no serious adverse event related to the study procedures have been declared by investigators. Dropouts for any reason are rare. Together these elements give hopes for an early, full completion of the study.

To conclude, the ODEPHI trial is an investigator-initiated pragmatic randomised controlled trial undertaken to test the hypothesis that HFNO may decrease the rate of hypoxaemia during GIE under deep sedation compared with SOT at similar FiO_2 . This study presents several innovative aspects. First, patients are at risk of hypoxaemia. Second, upper and/or lower GIE under deep sedation are studied. Finally, a similar initial FiO_2 is used not to disadvantage the SOT group. If the results are positive, the use of HFNO might become the standard of care to improve the safety of GIE performed under deep sedation in patients at risk of hypoxaemia.

Author affiliations

¹Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, Tours, France

²Medical Intensive Care Unit, Hospital Dax Côte d'Argent, Dax, France

³Anaesthesiology, Oréliance Health Centre, Saran, France

⁴Anaesthesiology and Critical Care Medicine, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France

⁵Medical Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Orléans, France

Acknowledgements The authors would like to thank the clinical staff of all trial sites (Pôle santé Oréliance, Centre Hospitalier Régional d'Orléans, Centre Hospitalier de DAX, Centre Hospitalier universitaire de Tours). We thank Elsa Tavernier, PhD (Inserm CIC 1415, CHRU de Tours, France) for statistical advices, and Carissa Fonseca, PhD, from Fisher & Paykel Healthcare (New Zealand) for providing minor translational and editing assistance.

Contributors M-AN, LF, AE and TB designed the study and wrote the study protocol. All authors gave final approval of the manuscript. TB determined the sample size and planned the statistical analysis. M-AN is the principal investigator and coordinator of ODEPHI. M-AN, AE, LF, AA, W-SM, OB and FR designed the implementation aspects of this protocol. AE and LF have collected the data.

Funding Costs related to this research will be covered by the sponsor: Centre Hospitalier Régional d'Orléans. For this trial, the firm Fisher & Paykel (Auckland, New Zealand) provides high-flow oxygen therapy equipment to all the participating centres but has no other role in the study, with the exception of a minor assistance in preparing the manuscript.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Ethics approval The study was approved for all centres by the institutional review board of Orléans' Hospital, as well as the regional ethics committee (Comité de Protection des Personnes Paris Sud Est V) on 07 March 2019. "No DSMB has been established for this trial. The protocol was approved by an Ethics Committee which did not ask for a DSMB. The study has been classified as a study bringing minimal risk by the Ethics committee and the French Ministry of Health. The study is carried out in centres with an experienced anaesthesia team. Patients are continuously monitored clinically and through multiparametric monitoring by an anaesthesia team during the procedure. Several studies have been carried out on HFNO and have never encountered any major incidents. The occurrence of death and any serious adverse event during the procedure is timely reported to the sponsor (who in turn is responsible for timely declaration to the National Health Authorities)." The ethics committee (CPP of Paris Sud Est V, France) approved our study (19-ORLE-01) on March 2019. The study is conducted in accordance with the current revision of the Declaration of Helsinki, 1996, International Conference on Harmonisation Note for Guidance on Good Clinical Practice (ICH GCP) and the applicable French regulatory requirements.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iDs

Axelle Eugene <http://orcid.org/0000-0002-3015-2748>

Mai-Anh Nay <http://orcid.org/0000-0002-6116-4987>

REFERENCES

- 1 Servin F. Anesthésie pour endoscopie digestive. *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2004;1:1–7.
- 2 Elphick DA, Donnelly MT, Smith KS, *et al*. Factors associated with abdominal discomfort during colonoscopy: a prospective analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1076–82.
- 3 Jeurnink SM, Steyerberg EW, Kuipers EJ, *et al*. The burden of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) performed with the patient under conscious sedation. *Surg Endosc* 2012;26:2213–9.
- 4 Irvine AJ, Sanders DS, Hopper A, *et al*. How does tolerability of double balloon enteroscopy compare to other forms of endoscopy? *Frontline Gastroenterol* 2016;7:41–6.
- 5 Sidhu R, Turnbull D, Newton M, *et al*. Deep sedation and anaesthesia in complex gastrointestinal endoscopy: a joint position statement endorsed by the British Society of gastroenterology (Bsg), joint



- Advisory group (JAG) and Royal College of anaesthetists (rcoA). *Frontline Gastroenterol* 2019;10:141–7.
- 6 Qadeer MA, Rocio Lopez A, Dumot JA, *et al.* Risk factors for hypoxemia during ambulatory gastrointestinal endoscopy in ASA I-II patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:1035–40.
 - 7 Qadeer MA, Lopez AR, Dumot JA, *et al.* Hypoxemia during moderate sedation for gastrointestinal endoscopy: causes and associations. *Digestion* 2011;84:37–45.
 - 8 Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, *et al.* A national study of cardiopulmonary unplanned events after Gi endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:27–34.
 - 9 Griffin SM, Chung SC, Leung JW, *et al.* Effect of intranasal oxygen on hypoxia and tachycardia during endoscopic cholangiopancreatography. *BMJ* 1990;300:83–4.
 - 10 Rostkyk PS, McDonald GB, Albert RK. Upper intestinal endoscopy induces hypoxemia in patients with obstructive pulmonary disease. *Gastroenterology* 1980;78:488–91.
 - 11 Vargo JJ, Holub JL, Faigel DO, *et al.* Risk factors for cardiopulmonary events during propofol-mediated upper endoscopy and colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:955–63.
 - 12 Woods A, Sanowski RA, Wadas DD, *et al.* Eradication of diminutive polyps: a prospective evaluation of bipolar coagulation versus conventional biopsy removal. *Gastrointest Endosc* 1989;35:536–40.
 - 13 Jurell KR, O'Connor KW, Slack J, *et al.* Effect of supplemental oxygen on cardiopulmonary changes during gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994;40:665–70.
 - 14 Johnston SD, McKenna A, Tham TCK. Silent myocardial ischaemia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2003;35:1039–42.
 - 15 Fisher L, Fisher A, Thomson A. Cardiopulmonary complications of ERCP in older patients. *Gastrointest Endosc* 2006;63:948–55.
 - 16 Holm C, Christensen M, Rasmussen V, *et al.* Hypoxaemia and myocardial ischaemia during colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:769–72.
 - 17 Mador MJ, Nadler J, Mreyoud A, *et al.* Do patients at risk of sleep apnea have an increased risk of cardio-respiratory complications during endoscopy procedures? *Sleep Breath* 2012;16:609–15.
 - 18 Fourcade O, Geeraerts T, Minville V. *Traité d'anesthésie et de réanimation*. 4th Edn. Lavoisier, 2014.
 - 19 Auroy Y, Benhamou D, Péquignot F, *et al.* Mortality related to anaesthesia in France: analysis of deaths related to airway complications. *Anaesthesia* 2009;64:366–70.
 - 20 Pfitzenmeyer P, Musat A, Lenfant L, *et al.* Altération cognitive post-opératoire chez le sujet âgé. *Presse Med* 2001;30:648–52.
 - 21 Liou S-C, Hsu C-M, Chen C, *et al.* Assessment of the Berlin questionnaire for evaluation of hypoxemia risk in subjects undergoing deep sedation for screening gastrointestinal endoscopy. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1331–6.
 - 22 Mehta PP, Kochhar G, Albeldawi M, *et al.* Capnographic monitoring in routine EGD and colonoscopy with moderate sedation: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2016;111:395–404.
 - 23 Coté GA, Hovis RM, Ansstas MA, *et al.* Incidence of sedation-related complications with propofol use during advanced endoscopic procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:137–42.
 - 24 Long Y, Liu H-H, Yu C, *et al.* Pre-Existing diseases of patients increase susceptibility to hypoxemia during gastrointestinal endoscopy. *PLoS One* 2012;7:e37614.
 - 25 Beitz A, Riphaus A, Meining A, *et al.* Capnographic monitoring reduces the incidence of arterial oxygen desaturation and hypoxemia during propofol sedation for colonoscopy: a randomized, controlled study (ColoCap study). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1205–12.
 - 26 Qin Y, Li LZ, Zhang XQ, *et al.* Supraglottic jet oxygenation and ventilation enhances oxygenation during upper gastrointestinal endoscopy in patients sedated with propofol: a randomized multicentre clinical trial. *Br J Anaesth* 2017;119:158–66.
 - 27 King AB, Alvis BD, Hester D, *et al.* Randomized trial of a novel double lumen nasopharyngeal catheter versus traditional nasal cannula during total intravenous anesthesia for gastrointestinal procedures. *J Clin Anesth* 2017;38:52–6.
 - 28 Cai G, Huang Z, Zou T, *et al.* Clinical application of a novel endoscopic mask: a randomized controlled trial in aged patients undergoing painless gastroscopy. *Int J Med Sci* 2017;14:167–72.
 - 29 Corley A, Caruana LR, Barnett AG, *et al.* Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 2011;107:998–1004.
 - 30 Möller W, Celik G, Feng S, *et al.* Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol* 2015;118:1525–32.
 - 31 Frat J-P, Brugiere B, Ragot S, *et al.* Sequential application of oxygen therapy via high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute respiratory failure: an observational pilot study. *Respir Care* 2015;60:170–8.
 - 32 Gustafsson I-M, Lodenius Å, Tunelli J, *et al.* Apnoeic oxygenation in adults under general anaesthesia using Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange (THRIVE) – a physiological study. *Br J Anaesth* 2017;118:610–7.
 - 33 Millette BH, Athanassoglou V, Patel A. High flow nasal oxygen therapy in adult anaesthesia. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2018;18:29–33.
 - 34 Cortegiani A, Accurso G, Mercadante S, *et al.* High flow nasal therapy in perioperative medicine: from operating room to general ward. *BMC Anesthesiol* 2018;18:166.
 - 35 Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J, *et al.* Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Crit Care Med* 2015;43:574–83.
 - 36 Frat J-P, Ricard J-D, Quenot J-P, *et al.* Non-Invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:303–12.
 - 37 Langeron O, Bourgain J-L, Francon D, *et al.* Intubation difficile et extubation en anesthésie chez l'adulte. *Anesthésie & Réanimation* 2017;3:552–71.
 - 38 Badiger S, John M, Fearnley RA, *et al.* Optimizing oxygenation and intubation conditions during awake fibre-optic intubation using a high-flow nasal oxygen-delivery system. *Br J Anaesth* 2015;115:629–32.
 - 39 Patel A, Nouraei SAR. Transnasal humidified Rapid-Insufflation ventilatory exchange (thrive): a physiological method of increasing apnoea time in patients with difficult airways. *Anaesthesia* 2015;70:323–9.
 - 40 Lyons C, Callaghan M. Apnoeic oxygenation with high-flow nasal oxygen for laryngeal surgery: a case series. *Anaesthesia* 2017;72:1379–87.
 - 41 Heinrich S, Horbach T, Stubner B, *et al.* Benefits of heated and humidified high flow nasal oxygen for Preoxygenation in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a randomized controlled study. *J Obes Bariatrics* 2014;1:7.
 - 42 Sago T, Harano N, Chogyoji Y, *et al.* A nasal high-flow system prevents hypoxia in dental patients under intravenous sedation. *J Oral Maxillofac Surg* 2015;73:1058–64.
 - 43 Schumann R, Natov NS, Rocuts-Martinez KA, *et al.* High-Flow nasal oxygen availability for sedation decreases the use of general anaesthesia during endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound. *World J Gastroenterol* 2016;22:10398.
 - 44 Lin Y, Zhang X, Li L, *et al.* High-Flow nasal cannula oxygen therapy and hypoxia during gastroscopy with propofol sedation: a randomized multicenter clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2019;90:591–601.
 - 45 Teng W-N, Ting C-K, Wang Y-T, *et al.* High-Flow nasal cannula and mandibular advancement bite block decrease hypoxic events during sedative esophagogastroduodenoscopy: a randomized clinical trial. *Biomed Res Int* 2019;2019:1–7.
 - 46 Riccio CA, Sarmiento S, Minhajuddin A, *et al.* High-Flow versus standard nasal cannula in morbidly obese patients during colonoscopy: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Anesth* 2019;54:19–24.
 - 47 Zhou X, Li B-X, Chen L-M, *et al.* Etomidate plus propofol versus propofol alone for sedation during gastroscopy: a randomized prospective clinical trial. *Surg Endosc* 2016;30:5108–16.
 - 48 Chung F, Abdullah HR, Liao P. Stop-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest* 2016;149:631–8.
 - 49 AARC clinical practice guideline. in-vitro pH and blood gas analysis and hemoximetry. American association for respiratory care. *Respir Care* 1993;38:505–10.
 - 50 Simon M, Wachs C, Braune S, *et al.* High-Flow nasal cannula versus Bag-Valve-Mask for Preoxygenation before intubation in subjects with hypoxicemic respiratory failure. *Respir Care* 2016;61:1160–7.
 - 51 Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JL. Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care* 2005;50:604–9.
 - 52 Schulz KF, Altman DG, Moher D, *et al.* Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;340:c332.
 - 53 Wang A, Hoda KM, Holub JL, *et al.* Does level of sedation impact detection of advanced neoplasia? *Dig Dis Sci* 2010;55:2337–43.

ANNEXE 4 : SCORE STOP-BANG

1 point pour chaque réponse positive :

	OUI	NON
RONFLEZ-VOUS FORT (SUFFISAMMENT FORT POUR QU'ON VOUS ENTENDE À TRAVERS UNE PORTE FERMÉE OU QUE VOTRE PARTENAIRE VOUS DONNE DES COUPS DE COUDE PARCE QUE VOUS RONFLEZ LA NUIT) ?		
VOUS SENTEZ-VOUS SOUVENT FATIGUÉ(E), ÉPUISÉ(E) OU SOMNOLENT(E) PENDANT LA JOURNÉE (COMME PAR EXEMPLE S'ENDORMIR AU VOLANT) ?		
QUELQU'UN A-T-IL OBSERVÉ QUE VOUS ARRÊTIEZ DE RESPIRER OU QUE VOUS VOUS ÉTOUFFIEZ/SUFFOQUIEZ PENDANT VOTRE SOMMEIL ?		
ÊTES-VOUS ATTEINT(E) D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE OU ÊTES-VOUS TRAITÉ(E) POUR CE PROBLÈME ?		
AVEZ-VOUS UN INDICE DE MASSE CORPORELLE SUPÉRIEUR À 35 kg/m ² ?		
AVEZ-VOUS UN ÂGE SUPÉRIEUR À 50 ANS ?		
POUR LES HOMMES, VOTRE TOUR DE COU EST-IL SUPÉRIEUR OU ÉGAL À 43 CM ? POUR LES FEMMES, VOTRE TOUR DE COU EST-IL SUPÉRIEUR OU ÉGAL À 41 CM ?		
ÊTES-VOUS DE SEXE MASCULIN ?		

*Interprétation du score : 0 à 2 = **faible risque**, 3 ou 4 = **risque intermédiaire**, ≥ 5 = **haut risque**.*



NOTE D'INFORMATION

Oxygénothérapie nasale à haut débit lors des endoscopies digestives sous sédation versus oxygénothérapie standard : étude prospective multicentrique randomisée
ODEPHI

Promoteur de la recherche : Centre Hospitalier Régional d'Orléans

Investigateur Coordinateur : Dr Mai-Anh NAY, Service de Médecine Intensive Réanimation

Madame, Monsieur

Le Docteur..... (nom, prénom), exerçant
.....
(établissement, ville) vous propose de participer à une étude intitulée : " *Oxygénothérapie nasale à haut débit lors des endoscopies digestives sous sédation versus oxygénothérapie standard : étude prospective multicentrique randomisée*" dont le promoteur est le CHR d'Orléans, 14 Avenue de l'Hôpital, 45100 Orléans, Tél: 02.38.51.44.44.

Vous allez être pris en charge au bloc opératoire pour une endoscopie digestive (fibroscopie gastroduodénale ou coloscopie ou les deux associés) sous anesthésie générale dans les prochaines semaines et nous souhaitons vous faire participer à une étude.

Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

Vous pouvez prendre le temps pour lire et comprendre ces informations, pour réfléchir à votre participation éventuelle. Vous pourrez demander au médecin responsable de l'étude de vous expliquer ce que vous n'aurez pas compris.

Quel est l'objectif de cette étude ?

Vous allez bénéficier d'une endoscopie digestive (Fibroscopie gastroduodénale ou coloscopie ou les deux associés) sous anesthésie générale au bloc opératoire dans les prochaines semaines. Ce genre de geste se fait habituellement sous anesthésie générale dite légère où vous continuez de respirer par vous-même sans nécessiter d'être mis sous ventilation artificielle. Il est habituellement mis en place un apport d'oxygène par des sondes nasales ou un masque.

Le risque principal des endoscopies sous anesthésie générale est la baisse, le plus souvent transitoire, de la saturation sanguine en oxygène également appelée hypoxie. En effet, l'introduction de l'endoscope par la bouche ou pour l'exploration du côlon peut entraîner une gêne respiratoire. L'anesthésie générale qui permet un meilleur confort et une meilleure tolérance de cet examen, peut aussi entraîner une gêne respiratoire.

De plus, chez certains patients, le risque d'hypoxie est également plus important notamment en cas d'obésité, de syndrome d'apnée du sommeil, d'un âge ≥ 60 ans, de maladie pulmonaire ou cardiaque sous-jacente. Vous êtes à risque d'hypoxie, car vous avez un ou plusieurs de ces risques.

L'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD) est une méthode récente d'oxygénation. Elle est reconnue dans de multiples indications en réanimation, elle présente de nombreux avantages comme une meilleure tolérance, un meilleur confort, et prévient l'aggravation respiratoire.

Cette étude a pour but d'évaluer ce nouveau système d'administration d'oxygène qui est l'oxygénothérapie nasale à haut débit.

Nous proposons dans cette étude de comparer deux méthodes d'administration en oxygène lors des endoscopies digestives sous anesthésie générale légère chez les patients à risque d'hypoxie.

L'étude est conçue pour savoir si cette nouvelle méthode d'administration d'oxygène permettrait de diminuer la survenue d'hypoxie lors des endoscopies digestives sous anesthésie générale, comparé à une oxygénation standard par des lunettes nasales/masque à oxygène (qui est ce qui se fait habituellement jusqu'à présent).

Déroulement de l'étude

Lors de votre consultation d'anesthésie, le médecin anesthésiste vous proposera de participer à cette recherche et vous aurez la possibilité de lui poser toutes les questions que vous souhaitez.

Si vous acceptez de participer à cette étude en signant le formulaire de consentement, qui sera à remettre le jour de l'endoscopie à l'anesthésiste ou l'infirmier anesthésiste qui s'occupera de vous, et si vous réalisez votre endoscopie avec un investigateur de l'étude, vous serez alors inclus dans cette étude.

Il sera alors réalisé un tirage au sort pour déterminer quelle méthode d'administration d'oxygène vous sera administrée pendant l'endoscopie digestive. Vous serez alors soit dans le groupe standard c'est-à-dire que vous aurez une oxygénation par des sondes nasales ou par un masque à oxygène permettant d'administrer 6L/min d'oxygène (c'est ce qui se fait habituellement jusqu'à présent), soit dans le groupe interventionnel c'est-à-dire que vous aurez une oxygénation nasal à haut débit permettant d'administrer un débit d'oxygène plus élevé (jusqu'à 70L/min) et d'administrer de façon plus fiable l'oxygène.

Quelque soit le groupe, l'oxygène vous sera administré en salle interventionnelle au bloc opératoire avant que l'on ne vous endorme et vous resterez sous oxygène selon la méthode tirée au sort tout le long de l'endoscopie jusqu'à la sortie de la salle interventionnelle. L'endoscopie se déroulera comme habituellement sous anesthésie générale légère vous permettant de respirer par vous-même, puis vous vous réveillerez en salle de réveil. Lors de cette prise en charge, vous serez surveillé comme habituellement (surveillance de la tension artérielle, de la saturation en oxygène, de la fréquence cardiaque et respiratoire).

Aucun événement indésirable grave lié aux actes, procédures ou examens spécifiques de la recherche n'est attendu.

Quels sont les bénéfices possibles de l'étude ?

Nous pensons que l'utilisation de ce système d'oxygénation à haut débit pourrait éventuellement permettre de diminuer le nombre d'hypoxie (baisse du taux d'oxygène dans le sang) lors des endoscopies digestives chez les patients à risque d'hypoxie. Cela permettrait donc d'optimiser les prises en charge des endoscopies digestives sous anesthésie générale et permettrait donc de diminuer les complications respiratoires.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Au vu des données de la littérature il n'y pas de risque à l'utilisation de ce système à d'oxygénation nasale à haut débit. Il peut cependant y avoir une sensation de gêne en fonction des patients puisque l'oxygène est administré à très haut débit. Cependant le protocole prévoit d'administrer un faible débit avant l'anesthésie et celui-ci sera augmenté une fois que vous serez endormi et vous ne ressentirez donc pas de gêne.

Dans tous les cas (oxygène standard ou oxygénation à haut débit), en cas d'échec ou d'intolérance éventuelle, le médecin anesthésiste s'occupant de vous pourra arrêter l'étude ou vous placer sous ventilation artificielle si votre état le nécessite.

Votre collaboration à ce protocole de recherche Impliquant la Personne Humaine de catégorie 2 à risque et contrainte minime n'entraînera pas de participation financière de votre part. Conformément à la loi, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur de l'étude.

Quels sont vos droits ?

Il est important que vous ayez compris en quoi consiste l'étude et pourquoi nous la faisons. Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez aux médecins de l'étude durant votre séjour ou par téléphone par la suite si vous êtes sortis du service en les joignant au/...../...../...../...../, ou au médecin qui vous remet cette note d'information.

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude. De même, vous êtes libre de vous opposer à l'utilisation des données enregistrées au cours de la réalisation de l'étude et vous opposer à ce qu'on relève d'autres renseignements vous concernant aux fins de l'étude (comme vos antécédents par exemple). Il vous suffit pour cela de le signaler au médecin anesthésiste s'occupant de vous, à tout moment, sans avoir à en donner les raisons. Cela n'affectera en rien la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Ce traitement est conforme aux dispositions réglementaires permettant à un établissement de santé de traiter des données à des fins de recherche scientifique (art. 9.2 RGPD). Le responsable de ce traitement est le CHR d'ORLEANS, promoteur de la recherche. Conformément au Règlement Européen sur la Protection des Données (RGPD), le CHR d'ORLEANS a désigné un délégué à la protection des données que vous pouvez contacter à l'adresse mail dpo@chr-orleans.fr, ou au numéro de téléphone suivant : 02 38 72 98 74.

A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHR d'ORLEANS. Le CHR d'ORLEANS, dans le cadre de collaborations futures, pourra également transférer ces données codées à des équipes scientifiques institutionnelles ou

industrielles en France ou dans le monde afin de poursuivre les recherches sur le sujet ou à des fins de recherche scientifique conformément aux alinéas i et j de l'article 9.2 du RGPD.

Par ailleurs, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée), et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016 (RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification, de portabilité et de limitation de vos données personnelles. Vous pouvez également introduire une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France) 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. L'exercice de ce droit passe par un retrait de votre consentement de participation à l'essai. Dans ce cas, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées dans le cadre de la recherche.

Au cours ou à l'issue de la recherche, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique et du RGPD de l'union Européenne n°2016/679. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité ou du Délégué à la Protection des Données du CHR d'ORLEANS.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée conforme aux dispositions réglementaires (minimum 15 ans), puis détruites.

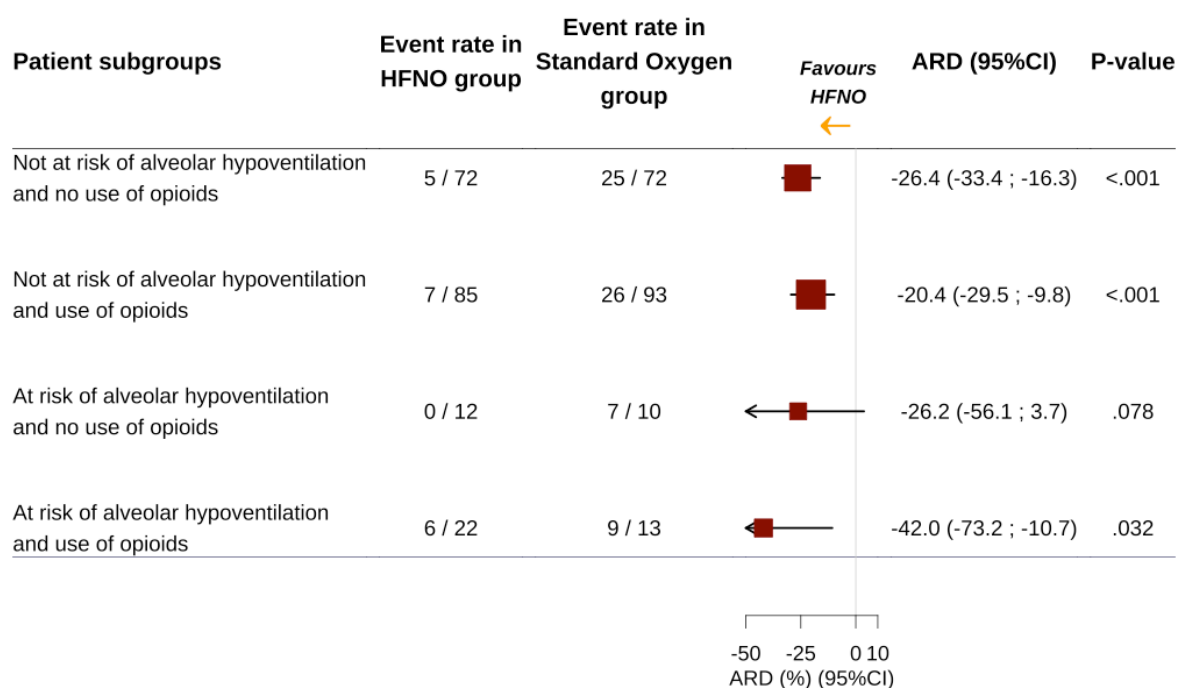
Conformément au code de la santé publique et au décret n°2017-884 du 9 mai 2017,

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est V le 07/03/2019.
- L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a été informé de cette étude
- le promoteur de cette recherche, CHR d'ORLEANS, 14 avenue de l'hôpital, 45067 Orléans Cedex 2, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM. Contrat N° 141.042. Après la fin de l'étude vous avez la possibilité d'être informé de ses résultats globaux soit en contactant directement le responsable de l'étude (Dr Mai-Anh NAY, CHR d'Orléans, tél : 02 38 51 44 46) soit par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix.

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, nous vous invitons à signer le formulaire de consentement ci-joint et le rapporter le jour de l'endoscopie et le remettre au médecin anesthésiste ou à l'infirmier anesthésiste qui s'occupera de vous ce jour-là.

ANNEXE 6 : DIAGRAMME DE FOREST DE LA DIFFÉRENCE DE RISQUE ABSOLU DANS L'INCIDENCE DE $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ PAR SOUS-GROUPES DE PATIENTS EN FONCTION DU RISQUE D'HYPOVENTILATION ALVÉOLAIRE ET DE L'UTILISATION D'OPIOÏDES

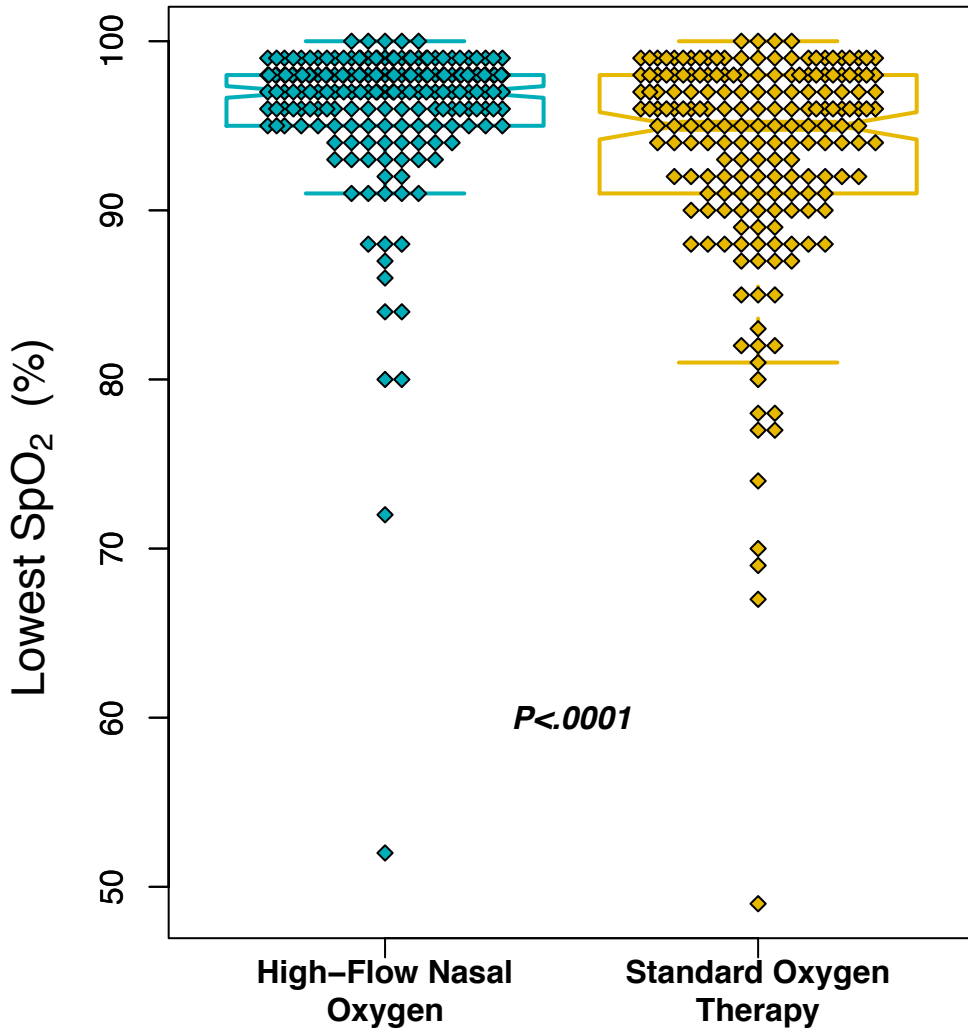
Les patients étaient considérés à risque d'hypoventilation alvéolaire s'ils avaient un score de Mallampati à 4, un IMC $> 40 \text{ kg/m}^2$, une BPCO documentée ou une maladie pulmonaire restrictive, ou un SAOS documenté ou suspecté.



ANNEXE 7 : TESTS D'INTERACTION

INTERACTION	VALEUR P
GROUPE X UTILISATION D'OPIOÏDES	.14
GROUPE X CENTRE N°1	.43
GROUPE X CENTRE N°2	.99
GROUPE X CENTRE N°3	.64
GROUPE X CENTRE N°4	.98
UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°1	.28
UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°2	.99
UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°4	.98
GROUPE X UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°1	.09
GROUPE X UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°2	.99
GROUPE X UTILISATION D'OPIOÏDES X CENTRE N°4	.98

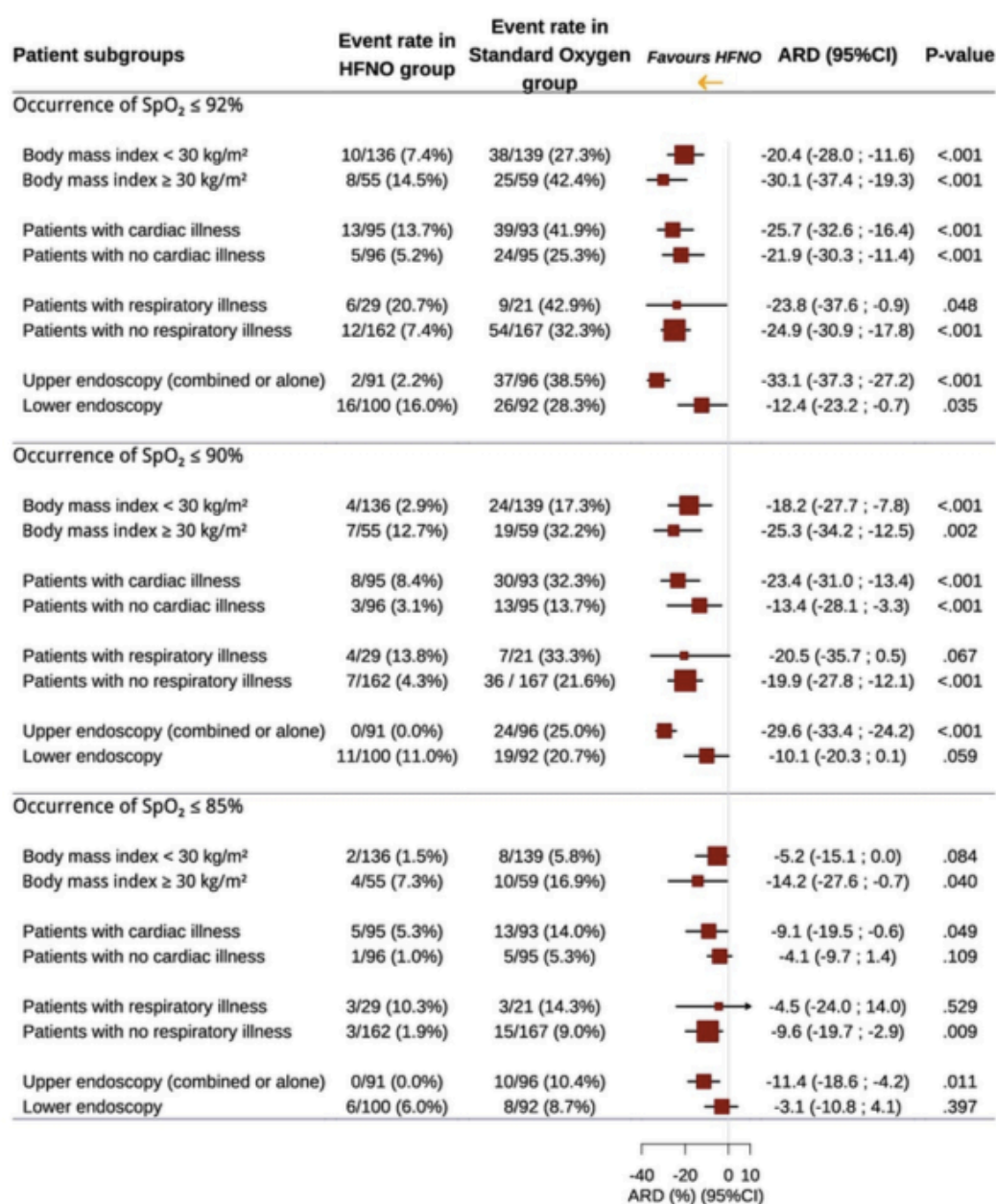
ANNEXE 8 : SpO₂ LES PLUS BASSES ENTRE LES DEUX GROUPES



ANNEXE 9 : SCORE MOAA'S

CONTENU	SCORE
RÉPONSE AISÉE À L'APPEL DU NOM	5
RÉPONSE LENTE À L'APPEL DU NOM	4
RÉPONSE À L'APPEL DU NOM À HAUTE VOIX ET/OU DE FAÇON RÉPÉTÉE	3
RÉPONSE UNIQUEMENT APRÈS STIMULATION TACTILE	2
RÉPONSE APRÈS STIMULATION DOULOUREUSE AU NIVEAU DU TRAPÈZE	1
AUCUNE RÉPONSE	0

ANNEXE 10 : DIAGRAMME DE FOREST DE LA DIFFÉRENCE DE RISQUE ABSOLU DANS L'OCCURRENCE DES DÉSATURATIONS SELON LES SOUS-GROUPES DE PATIENTS



Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by a series of loops and a long horizontal stroke.

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

FROMONT Lucie

104 pages - 10 Tableaux - 7 Illustrations - 10 Annexes

Résumé :

OBJECTIF

L'hypoxémie est la complication la plus fréquemment rencontrée lors des endoscopies digestives sous sédation profonde. L'étude ODEPHI avait pour but de déterminer si l'oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD) pouvait réduire l'incidence de l'hypoxémie par rapport à l'oxygénothérapie standard (OS) lors des endoscopies gastro-intestinales réalisées sous sédation profonde chez les patients à risque d'hypoxémie.

MÉTHODE

Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en 1 : 1 menée au sein de 4 centres. Les patients étaient majeurs, devaient bénéficier d'une endoscopie gastro-intestinale programmée sous sédation profonde et présentaient un facteur de risque d'hypoxémie (âge $\geq$ 60 ans, maladie cardiaque ou respiratoire sous-jacente, ASA $\geq$ 2, obésité, syndrome d'apnée du sommeil). Les patients ont été assignés de manière randomisée dans le groupe OHD (débit 70 L/min, fraction d'oxygène inspiré 0.5) ou OS administré via une canule nasale ou un masque facial (6 L/min) ou une sonde nasopharyngée (5 L/min).

Le critère de jugement principal était l'incidence de l'hypoxémie au cours de la procédure définie par une saturation en oxygène (SpO_2) $\leq$ 92 %. Les critères de jugement secondaires comprenaient une hypoxémie prolongée, une hypoxémie sévère, le recours à des manœuvres pour maintenir les voies respiratoires supérieures libres et d'autres événements indésirables.

RÉSULTATS

380 patients ont été inclus entre le 26 mars et le 9 septembre 2019 et 379 ont été analysés (âge médian [IQR], 64 [55 ; 71] ans ; 54 % d'hommes). L'incidence de l'hypoxémie était de 9.4 % (18/191) dans le groupe OHD et de 33.5 % (63/188) dans le groupe OS (différence de risque absolu (ARD) : -23.4 % [intervalle de confiance à 95 % (IC) : -28.9 à -16.7] ; $p < .001$). Le taux d'hypoxémie prolongée (> 1 min) était significativement plus faible dans le groupe OHD : 7.3 % (14/191) vs 14.9 % (28/188) ; ARD : -7.9 % (IC à 95 % : -14.8 à -1.5) ; $p = .02$. Les manœuvres pour maintenir les voies respiratoires supérieures libres étaient significativement moins fréquentes dans le groupe OHD que dans le OS : 11.1 % (21/191) vs 32.4 % (61/188) ; ARD : -20.9 % (IC à 95 % : -27.1 à -13.7) ; $p < .001$. Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour les autres événements indésirables tels que l'intubation, la bradycardie ou l'arrêt cardiaque.

CONCLUSION

Chez les patients à risque d'hypoxémie, l'utilisation de l'OHD a significativement diminué l'incidence de l'hypoxémie ($SpO_2 \leq 92$ %) au cours des endoscopies gastro-intestinales réalisées sous sédation profonde.

Mots clés : Oxygénothérapie nasale à haut débit, endoscopies digestives, hypoxémie, sédation profonde

Jury :

Président du Jury :	Professeur Francis REMERAND
Directrice de thèse :	Docteur Mai-Anh NAY
Membres du Jury :	Professeur Marc LAFFON
	Professeur Driffa MOUSSATA
	Docteur Mai-Anh NAY
	Docteur Oliver BAERT

Date de soutenance : 18 mai 2021