



**HAL**  
open science

# Optimisation des techniques assistance circulatoire et ventilatoire dans l'arrêt cardiaque : apport d'un modèle expérimental porcin

Caroline Fritz

► **To cite this version:**

Caroline Fritz. Optimisation des techniques assistance circulatoire et ventilatoire dans l'arrêt cardiaque : apport d'un modèle expérimental porcin. Sciences du Vivant [q-bio]. Université de Lorraine, 2021. Français. NNT : 2021LORR0358 . tel-03796847

**HAL Id: tel-03796847**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03796847>**

Submitted on 4 Oct 2022

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

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



**UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES  
UNIVERSITAIRES**

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)  
*(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)*

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

École Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

Thèse

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LORRAINE**

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Caroline FRITZ

**Optimisation des techniques d'assistance ventilatoire et  
circulatoire dans la réanimation de l'arrêt cardiaque réfractaire.  
Apport du modèle expérimental porcin**

Le 13/12/2021

Membres du jury :

Rapporteurs	Mme Florence DUMAS	PU-PH	Université de Paris	PARIS
	Mme Sophie HAMADA	PU-PH	Université de Paris	PARIS
Examineurs	M. Renaud TISSIER <i>Président du jury</i>	PU	École Nationale Vétérinaire	MAISONS-ALFORT
	M. Bruno LEVY <i>Directeur de thèse</i>	PU-PH	Université de Lorraine	NANCY
	M. Antoine KIMMOUN <i>Co-directeur de thèse</i>	PU-PH	Université de Lorraine	NANCY
	Mme Salma EL BATTI	MCU-PH/HDR	Université de Paris	PARIS

---

INSERM U1116. Faculté de médecine, 9 avenue de la forêt de Haye CS 50181, 54505  
VANDOEUVRE-LES-NANCY CEDEX

# SOMMAIRE

1	INTRODUCTION .....	8
2	SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE .....	9
2.1	ÉPIDEMIOLOGIE, DEFINITION DE L'ARRET CARDIAQUE.....	9
2.1.1	Épidémiologie.....	9
2.1.2	Physiopathologie.....	10
2.2	PRISE EN CHARGE DE L'ARRET CARDIAQUE.....	12
2.2.1	Prise en charge et organisation de soins dans le système de soins français ....	12
2.2.2	RCP et ventilation .....	14
2.2.3	Définition et décision d'ECPR .....	19
2.3	MODELES EXPERIMENTAUX ANIMAUX .....	27
3	ETUDES EXPERIMENTALES.....	33
3.1	OBJECTIF DES TRAVAUX DE THÈSE .....	33
3.2	VENTILATION ET RCP PROLONGÉE.....	35
3.2.1	Contexte et objectifs du travail expérimental .....	35
3.2.2	Stratégie ventilatoire : étude VENTI-PIG .....	36
3.2.3	Synthèse et perspective.....	54
3.3	HEMODYNAMIQUE ET ECPR.....	56
3.3.1	Contexte et objectifs des travaux expérimentaux .....	56
3.3.2	Stratégie circulatoire : étude ECLS-PAM .....	57
3.3.3	Stratégie circulatoire : étude ECLS-FLOW .....	66
3.3.4	Synthèse et perspective - étude ECLS-perCutPig .....	75
4	DISCUSSION GÉNÉRALE .....	82
4.1	ASPECT VENTILATOIRE.....	82
4.2	ASPECT HEMODYNAMIQUE .....	83
4.3	PERSPECTIVES.....	85
5	CONCLUSION .....	88
6	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	89



# REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

- . Pr Florence DUMAS
- . Dr Salma EL BATTI
- . Pr Sophie HAMADA
- . Pr Antoine KIMMOUN
- . Pr Bruno LEVY
- . Pr Renaud TISSIER

A ma famille,

- . MDM et Timothée
- . aux FRITZ

Aux collaborateurs et néanmoins amis Nancéiens, Parisiens, Canadiens pour m'avoir accompagné dans différents travaux expérimentaux :

- . Du laboratoire de l'École de Chirurgie de Nancy
- . Du laboratoire de Recherche Bio-Chirurgicale de la Fondation Alain Carpentier
- . Du laboratoire de l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort
- . Du service de Médecine Intensive Réanimation de l'Hôpital Brabois (aux filles du bureau)
- . Du service d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôpital Européen Georges Pompidou
- . Du groupe CAVIAR
- . Du groupe ROSTRUM Medical Inc.

« Aussi loin et différent que soit l'autre, l'autre est un autre moi-même » [ChT].

# LISTE DES TRAVAUX

## Articles de thèse

- **Caroline Fritz**, Deborah Jaeger, Yun Luo, Emilie Lardenois, Bilal Badat, Florian Eric Roquet, Marceau Rigollot, Antoine Kimmoun, N'Guyen Tran, Jean-Christophe Richard, Tahar Chouihed, Bruno Lévy. Impact of different ventilation strategies on gas exchanges and circulation during prolonged mechanical cardio-pulmonary resuscitation in a porcine model. *Accepté pour publication, SHOCK*
- **Caroline Fritz**; Antoine Kimmoun; Fabrice Vanhuysse; Bogdan Florin Trifan; Sophie Orłowski; Aude Falanga; Vanessa Marie; Frederique Groubatch; Eliane Albuissou; N'Guyen Tran; Bruno Levy. High *versus* low blood-pressure target in experimental ischemic refractory cardiac arrest treated with Extra Corporeal Life Support. *SHOCK* 2017 Jun;47(6):759–64
- Yun Luo; **Caroline Fritz**; Nefissa Hammache; Daniel Grandmougin; Antoine Kimmoun; Sophie Orłowski N'Guyen Tran; Eliane Albuissou; Bruno Levy (**Yun Luo and Caroline Fritz equally participated to the work**). Low *versus* standard-blood-flow reperfusion strategy in a pig model of refractory cardiac arrest resuscitated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation. *RESUSCITATION* 133(2018)12-17
- **Caroline Fritz**, Nicolas Viault, Baptiste Fohlen, Maximilian Edlinger-Stanger, Hanna McGregor, Bernard Cholley, Neal Fleming. Percutaneous cannulation for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A method for pig experimental models. *METHODS* 7(2020)100979

## Articles annexes au travail de thèse

- Dominique Savary, Ian R. Drennan, Bilal Badat, Domenico L. Grieco, Thomas Piraino, Arnaud Lesimple, Emmanuel Charbonney, **Caroline Fritz**, Stephane Delisle, Paul Ouellet, Alain Mercat, Gilles Bronchti, Laurent Brochard, Jean-Christophe Richard, on behalf of the CAVIAR group. Gastric insufflation during cardiopulmonary resuscitation: A study in human cadavers. *RESUSCITATION* 146 (2020) 111 117
- Deborah Jaeger, Jonathan Koger, Helene Duhem, **Caroline Fritz**, Victor Jeangeorges, Kevin Duarte, Bruno Levy, Guillaume Debaty, Tahar Chouihed. Reduced doses of adrenaline do not affect key hemodynamic parameters during cardio-pulmonary resuscitation of a pig model of cardiac arrest. *JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE* 2021,10,4674

## ABREVIATIONS

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire  
AHA : American Heart Association  
BAVU : Ballon auto-remplisseur à valve unidirectionnelle  
CC : Choc cardiogénique  
CEE : Choc électrique externe  
E/I : Rapport temps Inspiratoire/temps Expiratoire  
ECLS : Extra Corporeal Life Support  
ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenation  
ELSO : Extracorporeal Life Support Organization  
ERC : European Resuscitation Council  
EtCO<sub>2</sub> : End-tidal CO<sub>2</sub>  
FiO<sub>2</sub> : Fraction inspirée en Oxygène  
FR : Fréquence Respiratoire  
FV : fFbrillation ventriculaire  
IL : Interleukine  
ILCOR : International Liaison Committee on Resuscitation  
IVA : Artère InterVentriculaire Antérieure  
IVD : IntraVeineux Direct  
LVAD : Left ventricular assistance device  
MCE : Massage Cardiaque Externe  
MFI : Microvascular Flow Index  
NIRS : Near Infra Red Spectroscopy  
OD : Oreillette droite  
OG : Oreillette gauche  
PAD : Pression Artérielle Diastolique  
PAM : Pression Artérielle Moyenne  
PAS : Pression Artérielle Systolique  
PEP : Pression Expiratoire Positive  
PIT : Pression Intra Thoracique  
PNN : Polynucléaire Neutrophiles  
PPV : Proportion of Perfused Vessels  
PVD : Perfused Vessel Density  
RACS : Retour à une Activité Circulatoire Spontanée  
RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire  
REBOA : Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta  
SDF : Sidestream Darkfield Imaging  
SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique  
TNF : Tumor necrosis factor  
TVD : Total Vessel Density  
VAT: Voies Aériennes Intra-Thoracique  
VD : Ventricule droit  
VG : Ventricule gauche  
Vt : Volume courant

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Relation entre pronostic (globale et neurologique) en fonction de la durée de RCP.....	10
Figure 2 : Différentes phases de prise en charge de l'ACR.....	11
Figure 3 : Figure récapitulative de la prise en charge spécialisée de l'ACR d'après l'ERC .....	12
Figure 4 : Schémas illustrant la compétition entre les pressions appliquées sur le thorax.....	15
Figure 5 : Variation de la pression intrathoracique au cours du temps lors de la RCP .....	16
Figure 6 : Circuit d'ECLS artério-veineuse .....	20
Figure 7 : Représentation du nombre de centre et d'implantation d'ECLS VA par an.....	21
Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant au syndrome d'ischémie reperfusion .....	22
Figure 9 : Représentation de la réponse inflammatoire à l'ECLS.....	24
Figure 10 : Microcirculation sublinguale visualisée par SDF .....	25
Figure 11 : Diagramme prisma .....	29
Figure 12 : Meta analyse du taux de RACS dans les études expérimentales. ....	31
Figure 13 : Méta-régression de la proportion de RACS en fonction du Low flow. ....	32
Figure 14 : Schéma résumant les travaux de thèse .....	34
Figure 15 : Exemple de capnogramme oscillant sur l'écran du ventilateur Monnal T60. ....	54
Figure 16 : Classification de capnogrammes humains .....	87
Figure 17 : Représentation schématique du monitoring par analyse du capnogramme .....	87

## LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Études s'intéressant aux techniques de massage cardiaque .....</i>	29
<i>Tableau 2 : Études s'intéressant aux effets des différentes drogues .....</i>	30
<i>Tableau 3 : Études s'intéressant aux stratégies de ventilation et de position du corps.....</i>	30

# 1 INTRODUCTION

L'arrêt cardio-respiratoire (ACR) peut être pris en charge sous certaines conditions par une stratégie incluant l'assistance circulatoire (Extra Corporeal Life Support : ECLS). Dans l'optique d'une stratégie de mise sous ECLS, la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) est souvent prolongée et inclue majoritairement un massage cardiaque externe automatisé. Les recommandations internationales insistent sur la nécessité de compressions thoraciques de qualité lors de la RCP mais les modalités de ventilation restent sujet à débat (1). Actuellement, les connaissances sur les modalités de prescription de l'ECLS lors de prise en charge d'un patient en ACR sont encore très empiriques.

Dans ce contexte, nous avons déterminé deux problématiques expérimentales pour ce travail de thèse. Plus précisément, nous nous sommes intéressés dans une première partie aux considérations ventilatoires pendant la RCP prolongée. Le premier travail avait pour but d'évaluer l'impact de trois stratégies ventilatoires disponibles en pratique courante sur les échanges gazeux et l'hémodynamique dans un modèle porcin d'arrêt cardiaque prolongé. Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la technique d'assistance circulatoire (ECLS) lors de la prise en charge des arrêts cardiaques réfractaires. Après un travail réalisé dans le cadre du Master 2 portant sur les objectifs de pression artérielle moyenne sous ECLS lors de la phase précoce de réanimation d'un ACR réfractaire chez le porc, le second travail de thèse portait dans le même modèle animal sur les objectifs de débit d'ECLS lors de la phase précoce de réanimation d'un ACR réfractaire.

Après une brève synthèse bibliographique, nous présenterons la méthodologie et les résultats des travaux expérimentaux réalisés au cours de la thèse. L'objectif de cette thèse était d'améliorer nos connaissances et la prise en charge de l'arrêt cardiaque réfractaire.

## 2 SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

### 2.1 ÉPIDÉMIOLOGIE, DEFINITION DE L'ARRET CARDIAQUE

#### 2.1.1 Épidémiologie

La mort subite correspond à un arrêt cardio-respiratoire brutal, inattendu, sans cause extracardiaque évidente, survenant chez un patient ne présentant pas de condition pré-morbide en phase terminale (2).

La prise en charge de l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) représente un enjeu médical majeur en raison de sa fréquence, de sa gravité immédiate mais aussi des séquelles neurologiques à court et long terme. L'incidence exacte de cette pathologie demeure difficile à préciser. Le registre européen des arrêts cardiaques (EuReCa) rapporte une incidence annuelle de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier entre 67 et 170 pour 100 000 habitants (29 pays) (1). L'incidence rapportée pour cette pathologie est de 66/100 000 soit environ 50000 cas par an en France (3).

En France, l'ACR touche majoritairement les hommes avec une moyenne d'âge de 65 ans. L'étiologie principale de l'ACR est la cardiopathie ischémique avec le syndrome coronaire aigu (4). Le pronostic de l'ACR est sombre avec moins de 10% de survie sans ou avec peu de séquelle (5). En Europe, le pronostic des patients présentant un ACR extra-hospitalier a augmenté sur les 20 dernières années, notamment la survie à la sortie de l'hôpital (8.6% entre 1976–1999 vs. 9.9% entre 2010–2019) et la survie à 1 an (8.0% entre 2000–2009 vs. 13.3% entre 2010–2019) (6).

La détermination de la durée appropriée de la RCP sur le terrain pour les patients présentant un ACR extrahospitalier est l'un des plus grands défis pour les acteurs du soin. Dans l'étude de Goto et coll. (7), la durée critique de RCP pré hospitalière était de 35 minutes chez les patients présentant des rythmes choquables et dissociation électromécanique (Figure 1).

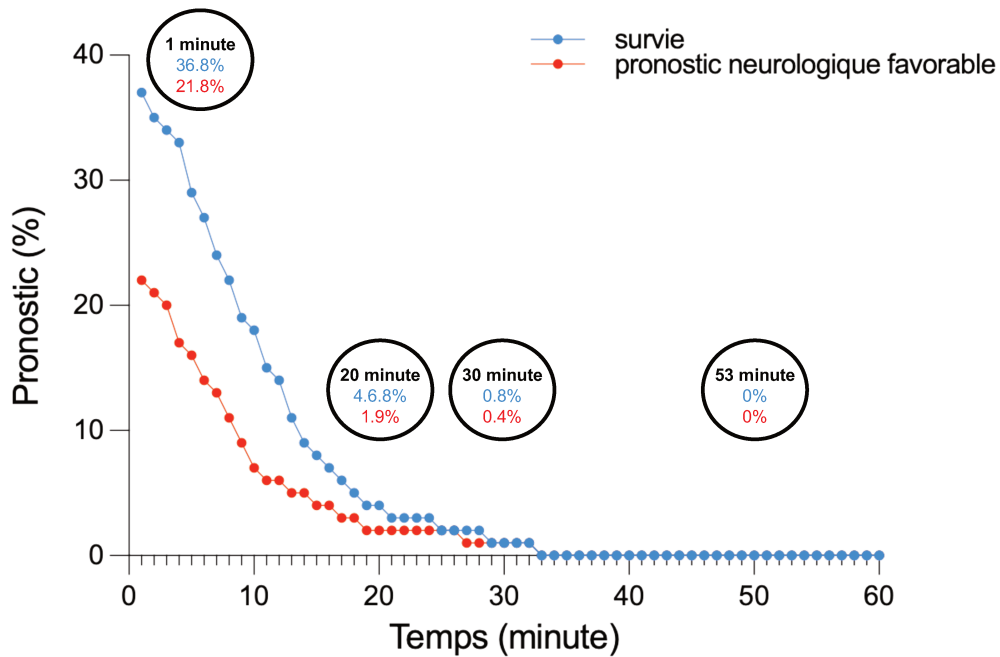


Figure 1 : Relation entre pronostic (globale et neurologique) en fonction de la durée de RCP d'après Goto (7)

### 2.1.2 Physiopathologie

L'absence d'activité contractile efficace du myocarde définit l'arrêt cardiaque. On classifie deux traductions électriques distinctes relevant d'une prise en charge différente (8) :

- Rythme « choquable » : fibrillation ventriculaire ou tachycardie ventriculaire sans pouls. Cette situation représente 25 à 30 % des cas, pour lesquels la défibrillation est primordiale.
- Rythme « non choquable » : asystolie, dissociation électromécanique, troubles conductifs de haut degré. Cette situation représente 70 à 75% des cas, pour lesquels la défibrillation n'est pas recommandée.

L'algorithme de prise en charge de l'arrêt cardiaque fait l'objet de recommandations internationales mises à jour tous les cinq ans par l'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) relayé par l'ERC (European Resuscitation Council) et l'AHA (American Heart Association) (4).



La notion de chaîne de survie est extrêmement importante, chaque maillon est déterminant pour le pronostic du patient. Classiquement, on décrit plusieurs phases lors de cette prise en charge (Figure 2) :

- Le « *no-flow* » correspondant à la durée pré-réanimation, d'arrêt circulatoire, qui coïncide en pratique quotidienne avec le moment où le témoin va appeler les secours.
- Le « *low-flow* » correspondant à la durée de bas débit cardiaque qui résulte de la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) : massage cardiaque et plus ou moins défibrillation, jusqu'au rétablissement d'un flux circulatoire.

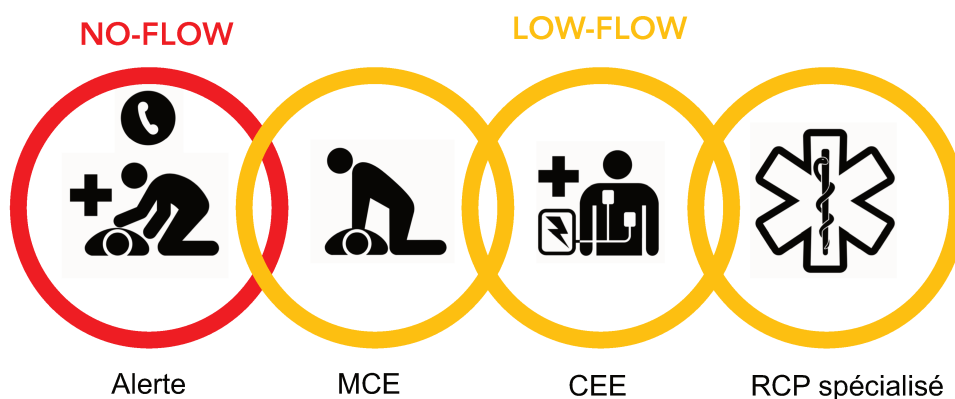


Figure 2 : Différentes phases de prise en charge de l'ACR

1. Appel à l'aide ; 2. MCE : Massage cardiaque externe 3. CEE : choc électrique externe / Défibrillation précoce ; 4. Réanimation cardio-pulmonaire spécialisée

Au décours de la réanimation cardio-pulmonaire l'évolution peut se faire soit vers un retour à une activité cardiaque spontanée (RACS) soit vers un arrêt cardiaque dit réfractaire (Figure 3).

# RÉANIMATION MÉDICALISÉE (AVANCÉE)

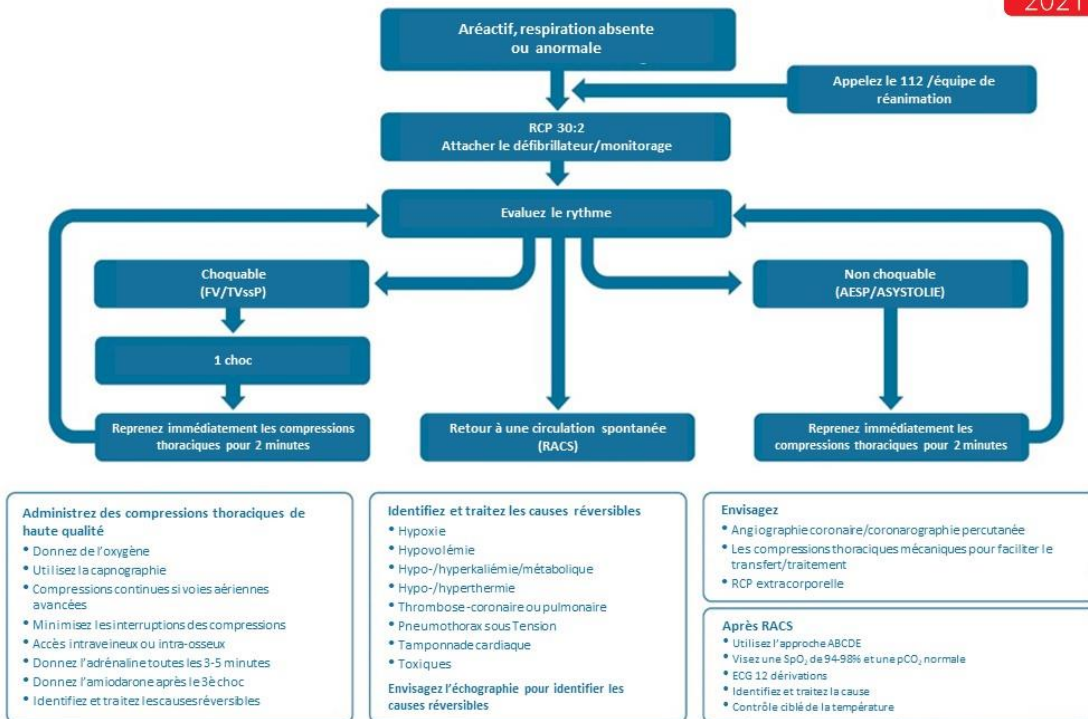


Figure 3 : Figure récapitulative de la prise en charge spécialisée de l'ACR d'après l'ERC (1)

L'ACR réfractaire est défini par l'absence de RACS après une période d'au moins 30 minutes de RCP médicalisée en normo-thermie. Cette situation a longtemps été considérée sans espoir de survie. Progressivement, le traitement de l'ACR réfractaire s'est modifié grâce au développement des techniques d'assistance circulatoire extracorporelle ECLS (Extra Corporeal Life Support) avec notamment l'ECMO veno-artérielle (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) proposant ainsi une solution thérapeutique sous certaines conditions et dont les indications restent encore sujet à débat à l'heure actuelle. La réanimation de l'ACR réfractaire avec implantation d'ECMO est nommé « ECPR ». L'acronyme ECLS sera utilisé dans la suite du manuscrit.

## 2.2 PRISE EN CHARGE DE L'ARRET CARDIAQUE

### 2.2.1 Prise en charge et organisation de soins dans le système de soins français

L'arrêt cardiaque extrahospitalier est une pathologie nécessitant une prise en charge codifiée et efficace. Les patients éligibles à la mise en place d'une assistance

circulatoire doivent être transportés sous massage cardiaque continu jusqu'à l'hôpital d'accueil ou être réanimés en attendant l'arrivée d'une équipe spécialisée (9). La qualité du massage cardiaque externe manuel peut être mis en défaut par le facteur humain (fatigue, environnement notamment) (10). Les dispositifs mécaniques permettant d'assurer une RCP continue semblent nécessaires dans les situations de transports longs et de ressources humaines limitées (11,12). Cependant la place des dispositifs de massage mécanique continu en pré-hospitalier est débattue (11,13). Deux études de terrain montraient un taux plus élevé de RACS avec une RCP mécanique versus RCP manuelle (10,14). Trois essais randomisés ne montraient cependant pas de bénéfice en termes de survie en faveur de la RCP mécanique versus RCP manuelle (15–17). L'intérêt des dispositifs mécaniques en termes de pronostic des patients n'est donc pas arrêté. Néanmoins la plupart des auteurs insistent sur le fait qu'ils apportent un élément de sécurité pour l'équipe en charge du patient pendant le transport routier.

#### **2.2.1.1 Massage cardiaque**

La réalisation des compressions thoraciques est à la base de la prise en charge de l'ACR. La profondeur (18,19), la fréquence et la relaxation thoraciques (20) sont des critères de qualité et d'efficacité. Les recommandations insistent sur la nécessité de limiter au maximum la durée d'interruption du MCE (1,21). Le temps passé à pratiquer les compressions thoraciques soit être supérieur à 90%.

#### **2.2.1.2 Appareils de massage cardiaque continu automatisé**

Les appareils de massage cardiaque continu automatisé existent depuis les années 2000. Ils semblent offrir un massage cardiaque externe (MCE) uniforme en terme de compressions, fréquence et profondeur (22). Deux principaux appareils sont disponibles : le LUCAS™ (Jolife, Lund, Suède) et l'Autopulse™ (Zoll Circulation, Chelmsford, Massachusetts, États-Unis). Ces deux dispositifs sont basés sur la théorie de la pompe thoracique que nous détaillerons plus loin. La compression induit une pression amorçant un flux sanguin antérograde. La décompression thoracique va, à l'inverse diminuer la pression intra-thoracique (voire la négativer par effet ventouse) et donc permettre d'améliorer le retour veineux au cœur.

### **2.2.1.3 Complications du massage cardiaque**

Des complications à type de lésions pariétales sont retrouvées quelque soit le type de MCE (fractures de côtes, fractures sternales) (23). Les complications à type de rupture d'organes profonds (splénique, hépatique, gastrique, aortique) sont beaucoup plus rares (moins de 2 %) (24,25). Il n'y a pas de différence retrouvée concernant le taux de complications entre MCE automatisé ou manuel (45 % pour le LUCAS™ vs 58 % pour le massage cardiaque standard) dans les séries autopsiques (26).

### **2.2.1.4 Monitoring et efficacité du massage cardiaque**

L'objectif du massage cardiaque est la perfusion d'organe en attendant le RACS ou la mise sous ECLS. Idéalement le monitoring de la pression artérielle invasive permet de suivre au plus près l'efficacité circulatoire du MCE mais oblige à la pose d'un cathéter artériel. A défaut, le monitoring de la pression partielle en CO<sub>2</sub> expiré (EtCO<sub>2</sub>) est couramment utilisé comme témoin de l'efficacité du massage cardiaque (27). Un EtCO<sub>2</sub>>10mmHg est associé à une augmentation de la probabilité d'obtenir un RACS. Une élévation brutale de l'EtCO<sub>2</sub> per MCE est souvent le reflet de la survenue du RACS (28). Cependant l'EtCO<sub>2</sub> est dépendant de la qualité du massage (reflet du débit circulatoire) mais également des paramètres ventilatoires (29), comme nous le verrons plus loin.

## **2.2.2 RCP et ventilation**

### **2.2.2.1 MCE et défibrillation**

La survie a été améliorée dans les 20 dernières années grâce à l'utilisation des défibrillateurs automatisés externes. En effet, la survie des patients présentant un ACR avec rythme choquable est décrite comme corrélée au délai du premier CEE (choc électrique externe) (22).

### **2.2.2.2 Recommandations en termes de ventilation et RCP**

Lors de la RCP, la ventilation peut être administrée par un BAVU (ballon auto-remplisseur à valve unidirectionnelle) ou par une stratégie de gestion des voies aériennes supérieures (dispositif supra glottique ou intubation orotrachéale (1). Dans ce cas, le capnogramme est utilisé comme monitoring de bon positionnement de la

sonde d'intubation orotrachéale. En absence de capteur d'EtCO<sub>2</sub> disponible, l'utilisation de dispositifs alternatifs est recommandée (détection œsophagienne, ultrason). Il n'y a actuellement pas de recommandation pour l'utilisation d'une ventilation manuelle (BAVU) versus automatisée (ventilateur) pendant la RCP.

### 2.2.2.3 Interaction cardio-pulmonaire lors de la RCP

#### 2.2.2.3.1 Risques d'hyperventilation

Le syndrome de Lazare, qui décrit une ventilation trop agressive lors de la RCP est bien documenté dans la littérature (30). Ce syndrome décrit un RACS lorsque la ventilation est stoppée alors que la réanimation est interrompue parce que considérée comme futile. Il illustre l'effet délétère de la surventilation directement responsable d'un phénomène de « *trapping* » gazeux (PEP intrinsèque) comprimant les cavités cardiaques (Figure 4). Les études animales montrent que les animaux ventilés avec une ventilation minute élevée (>30mL.min<sup>-1</sup>) sont moins susceptibles de survivre qu'avec une ventilation minute plus basse. Dans les groupes hyperventilation, les paramètres hémodynamiques sont altérés avec des pressions de perfusion coronaires plus faibles (31).

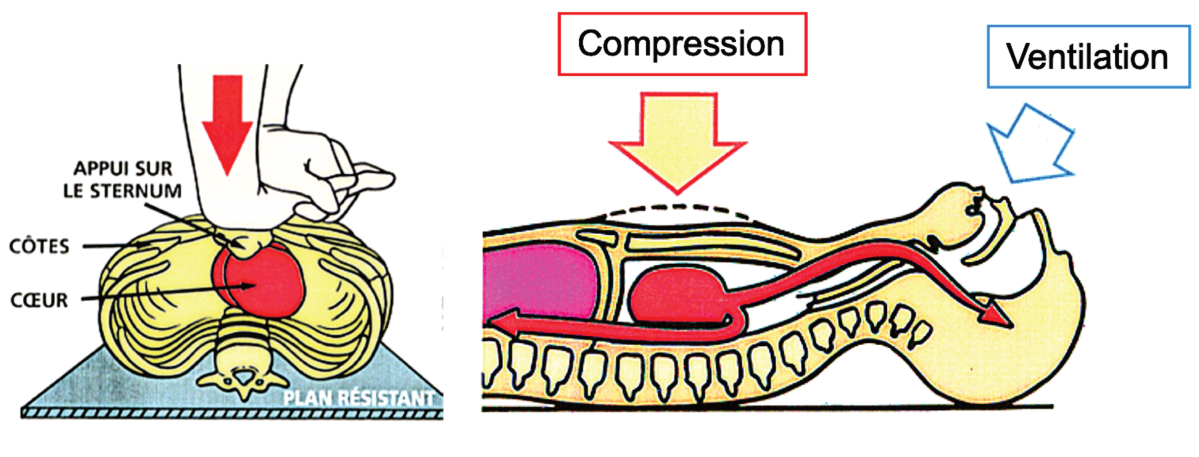


Figure 4 : Schémas illustrant la compétition entre la pression appliquée sur le thorax lors des compressions thoraciques (flèche rouge) et la pression d'insufflation (flèche bleue)

Bien que le sujet fasse encore débat, il semble essentiel d'éviter les insufflations trop importantes, tout en maintenant des compressions thoraciques continues (32,33). La figure 5, illustre les variations de la pression intra thoracique lors de l'insufflation chez le porc sous massage cardiaque continu (31).

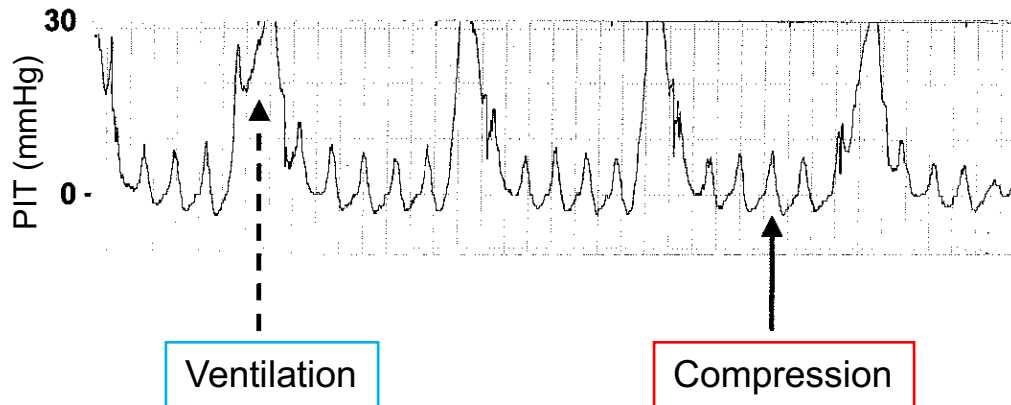


Figure 5 : Variation de la pression intrathoracique au cours du temps lors de la RCP (31)

PIT : pression intra-thoracique

L'hyperventilation peut entraîner une hypocapnie, responsable de vasoconstriction des artères cérébrales. Une large cohorte observationnelle de patients réanimés d'un arrêt cardiaque suggère que l'hypocapnie a un effet délétère sur le pronostic neurologique (34).

#### 2.2.2.3.2 Concept de « pas de ventilation » ?

Le concept initial fait l'hypothèse qu'une oxygénation adéquate pourrait être assurée par le flux de gaz généré par les cycles de compression/décompression thoracique (35,36). Dans les années 60, l'équipe de Safar a montré que les compressions thoraciques (CT) généraient une « ventilation » chez certains patients curarisés (37). Cependant cette observation n'était pas retrouvée chez tous les patients malgré une intubation orotrachéale (38). La quantité d'oxygène délivrée aux tissus dépend du débit cardiaque, mais également de l'oxygénation sanguine, qui nécessite que l'oxygène atteigne les alvéoles. En parallèle, l'élimination du CO<sub>2</sub> nécessite d'une part une circulation adéquate pour amener le CO<sub>2</sub> dans les poumons, et d'autre part une ventilation alvéolaire pour l'évacuer. Dans les modèles animaux, l'absence de ventilation pendant la RCP a des conséquences péjoratives sur le pronostic neurologique à 24h probablement en raison d'une hypoxémie et d'une acidose respiratoire prolongée (39). L'interaction entre ventilation et circulation pendant la RCP reste une question complexe. Du point de vue la littérature disponible, la ventilation semble obligatoire pour permettre l'oxygénation artérielle et l'élimination du CO<sub>2</sub>, mais peut être délétère en cas d'hyperinflation. L'objectif de la ventilation pendant la RCP

est donc d'apporter suffisamment d'oxygène artériel et d'éliminer suffisamment de CO<sub>2</sub> tout en minimisant l'hyperventilation et des interruptions de compressions thoraciques. Il est important de noter que l'absence de ventilation pendant la RCP favorise le développement d'atélectasies qui entraînent une altération supplémentaire des échanges gazeux pulmonaires.

Cependant, il a été montré qu'à la phase toute initiale de la prise en charge d'un ACR par les témoins, une RCP comportant un massage cardiaque sans ventilation était de meilleur pronostic qu'une RCP comprenant MCE et ventilation, dans l'attente d'une réanimation spécialisée (40).

#### 2.2.2.3.3 Théories de l'interaction cœur-poumon pendant la RCP

L'apparition d'un flux sanguin au cours de la RCP est conceptualisée par deux théories complémentaires : la théorie de la pompe cardiaque et la théorie de la pompe thoracique (41).

##### *Théorie de la pompe cardiaque*

Pendant la phase de compression thoracique de la RCP, le sang est chassé des cavités cardiaques vers la circulation artérielle, de manière comparable à la systole. Pendant la décompression thoracique, la pression intrathoracique chute, favorisant ainsi le flux sanguin de la circulation veineuse vers les oreillettes et les ventricules. Étonnamment les différences interindividuelles en terme d'anatomie thoracique, de position des mains en regard des cavités cardiaques ne semblent pas affecter la qualité de la RCP (42). Cette constatation interroge sur le seul mécanisme de compression des cavités à l'origine de la génération du flux circulant.

##### *Théorie de la pompe thoracique*

Cette approche conceptualise l'importance de l'interaction cœur-poumon et se base sur les effets de la compression du thorax dans son intégralité et non pas seulement des cavités cardiaques. Il a été décrit pendant la RCP, qu'en parallèle de l'augmentation de pression intrathoracique lors de l'insufflation pulmonaire, la pression systolique aortique et le débit des artères carotides augmentent (42). Dans ce cas, c'est l'augmentation de la pression intra-thoracique qui entrainerait une majoration de la pression des cavités cardiaques qui devient supérieure à celle des vaisseaux extra-

thoraciques et donc générerait un flux sanguin hors du thorax. Une étude animale montrait qu'une ventilation synchronisée pour appliquer une insufflation pendant la compression thoracique augmentait le débit sanguin carotidien (43).

Ces deux théories sont probablement à considérer comme complémentaires et reflètent la complexité de la question de la ventilation pendant la RCP et ses effets nocifs/bénéfiques. La plupart des études physiologiques sur le sujet sont basées sur l'expérimentation animale, cependant les propriétés mécaniques du système respiratoire humain et animal peuvent différer (44).

#### 2.2.2.3.4 Place de la pression expiratoire positive (PEP).

La PEP a un impact sur la pression intrathoracique proportionnelle à l'élastance de la paroi thoracique et à la compliance pulmonaire. De nombreux travaux ont montré qu'une pression intrathoracique élevée pendant la décompression peut limiter le retour veineux et donc diminuer le volume mobilisable lors de la compression des cavités cardiaques (45,46). A contrario, une étude a montré qu'appliquer une PEP pendant la réanimation améliorerait la compliance pulmonaire et la PaO<sub>2</sub> (47). Les travaux récents sur l'ouverture des voies aériennes intrathoracique vont en faveur d'une titration de la PEP monitorée sur l'aspect du capnogramme (48), comme nous le détaillerons en discussion.

#### **2.2.2.4 Évolution technologique et ventilation pendant la RCP**

Pour assurer une ventilation efficace pendant la RCP tout en évitant les effets adverses circulatoires de la ventilation, il a été proposé d'adapter l'oxygénation de façon à ne pas interrompre les CT et d'éviter d'augmenter la pression intrathoracique (33).

L'insufflation à débit d'oxygène continu avec PEP (5 cmH<sub>2</sub>O) est disponible sur une sonde d'intubation et depuis peu sous forme d'une valve à usage unique connectée sur la sonde d'intubation ou d'un masque (B-CARD, VYGON, Ecouen France) (49,50). Cette technique permettrait d'assurer une oxygénation satisfaisante sans interrompre les CT. Cette valve a été développée spécifiquement pour l'oxygénation lors de la réanimation de l'arrêt cardiaque d'où son nom : B-CARD (Boussignac Cardiac Arrest Resuscitation Device).



Plus récemment, un mode de ventilation (Cardio Pulmonary ventilation - CPV) spécifiquement adapté à la situation de l'arrêt cardiaque a été développé sur un ventilateur à turbine (Monnal T60, ALMS, Antony France). Ce mode de ventilation régulé en pression permet de combiner CT continues et une ventilation régulée en pression pour éviter l'effet délétère d'une augmentation trop importante de la pression intra thoracique (PIT) à la fréquence de 10.min<sup>-1</sup>. Par la régulation des pressions pendant les CT, ce mode de ventilation permettrait d'amplifier la PIT pendant les CT tout en préservant une PIT nulle ou négative pendant la décompression thoracique pour préserver le retour veineux.

Une autre approche de l'interaction compression/ventilation est le concept de décompression active. L'efficacité de la compression/décompression active serait démontrée sur le pronostic neurologique avec l'utilisation d'une valve d'impédance limitant le flux d'air lors du MCE (51). Ce concept ne sera pas abordé dans la suite de notre travail.

### **2.2.3 ACR réfractaire, définition et décision d'ECPR**

Lors de la prise en charge d'un ACR, considérer la situation comme réfractaire aux soins courants nécessite de se poser deux questions : arrêt des soins ou poursuite vers une thérapeutique d'exception. Les études concordent à montrer que la durée avant de considérer un ACR comme réfractaire est courte : <15 minutes (52). En effet, au-delà de 20 minutes de RCP les chances de récupération avec un bon pronostic neurologique sont extrêmement faibles (< 2%) (53). La durée du low-flow est inversement proportionnelle au pronostic neurologique. La décision de poursuivre la réanimation vers une assistance circulatoire (ECPR) est donc multifactorielle associant des facteurs estimés comme étant des indices de « bon pronostic » (1,4) : RACS transitoire, FV persistante ou étiologie théoriquement réversible (cause cardiaque, hypothermie, toxique). Des éléments péjoratifs comme un EtCO<sub>2</sub><10mmHg à 20 minutes ou une asystolie prolongée sont des arguments en faveur d'un arrêt de soin.

#### **2.2.3.1 Assistance circulatoire, aspect technique**

L'ECLS artério-veineuse est une technique de suppléance circulatoire extracorporelle historiquement dérivée des circuits de CEC (circulation extracorporelle) de chirurgie

cardiaque. Le circuit d'ECLS est constitué d'une canule veineuse, d'une pompe centrifuge dont la rotation génère un débit continu, d'un oxygénateur à membrane (qui permet l'oxygénation du sang et sa décarboxylation) et d'une ligne artérielle de réinjection du sang oxygéné (figure 6).

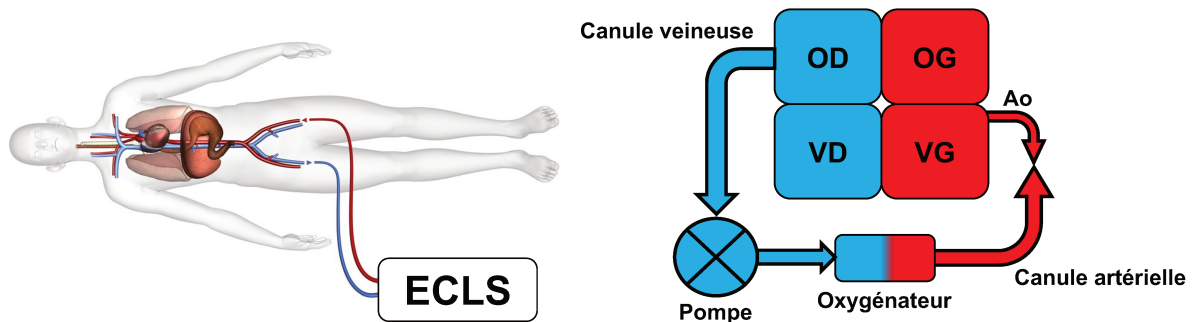


Figure 6 : Circuit d'ECLS artériovoineux

OD : oreillette droite, VD : ventricule droit, OG oreillette gauche, VG ventricule gauche ; ECLS : extracorporeal life support

Le débit généré par la majorité des consoles d'ECLS est non pulsatile, et correspond à un nombre de tours par minute qui diffère selon la volémie et la post-charge (résistance à l'éjection de la pompe).

### 2.2.3.2 Indication et gestion de l'ECPR

L'ECPR doit être mis en place dans des délais courts pour maximaliser les chances de survie des patients (54). En pratique, seuls les patients présentant des facteurs de bon pronostic neurologique sont éligibles à cette technique : ACR devant témoin, no-flow < 5 minutes ; signes de vie per RCP ; délai avant implantation de l'ECLS < 60 minutes. L'implantation de l'ECLS peut se faire selon la filière de soins organisée localement, soit en milieu hospitalier après transport du patient (55), soit en milieu extrahospitalier par des équipes spécialisées (56). Une fois implantée, elle permet d'augmenter les chances de défibrillation en augmentant la pression de perfusion coronaire (57). Cependant la survie hospitalière de l'ECPR est variable selon les études et les équipes (55,58). Une fois l'ECLS en place, la gestion des paramètres hémodynamiques reste empirique (59). L'ILCOR (International Liaison Committee on Resuscitation) conclue dans une revue systématique de la littérature (60) qu'il n'existe pas de preuve concluante pour soutenir ou réfuter l'intérêt de l'ECPR dans la prise en

charge des ACR extra ou intra hospitalier chez l'adulte. La qualité des preuves disponibles dans les études actuelles est trop faible et nécessite la mise en place d'essais randomisés de plus grande ampleur.

Cependant l'adoption de cette technique d'assistance au quotidien est réelle. Selon le registre de l'ELSO (Extracorporeal Life Support Organization), depuis 1990 le nombre de centres pratiquant l'ECLS et l'ECPR ne cesse d'augmenter (figure 7) (61).

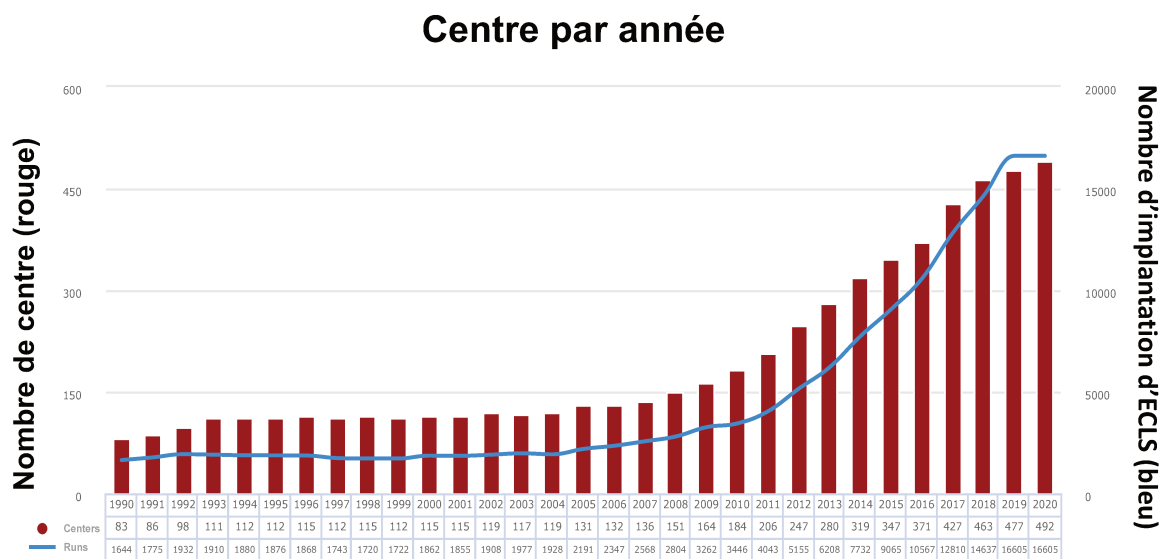


Figure 7 : Représentation du nombre de centre et d'implantation d'ECLS VA par an selon le registre de l'ELSO (61)

### 2.2.3.3 Syndrome post-ressuscitation et conséquences de l'ECPR

La physiopathologie de l'état de choc post-arrêt cardiaque est dominée par un syndrome d'ischémie-reperfusion majeur et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique liée au circuit d'ECLS.

#### 2.2.3.3.1 Rôle de l'ischémie-reperfusion

Au cours de la phase de *no-flow*, la diminution des besoins métaboliques contrebalance la diminution des apports en oxygène. Après épuisement des réserves métaboliques (quelques minutes), les premières lésions d'anoxie cellulaire et tissulaire se constituent. La « reperfusion » correspond à la phase de *low-flow* mais se poursuit

dans les heures qui suivent la restauration du débit circulatoire par l'ECLS. Il apparait la formation d'espèces radicalaires de l'oxygène responsables de la plupart des lésions structurelles et fonctionnelles à l'origine de la mort cellulaire (62). Le phénomène d'ischémie-reperfusion est responsable d'une activation de l'inflammation systémique quasi comparable à de celle observée au cours des états septiques sévères (SIRS). L'ensemble de ces phénomènes aboutit à la défaillance multiviscérale (63). La figure 8 illustre les différents mécanismes physiopathologiques durant le syndrome d'ischémie reperfusion (64).

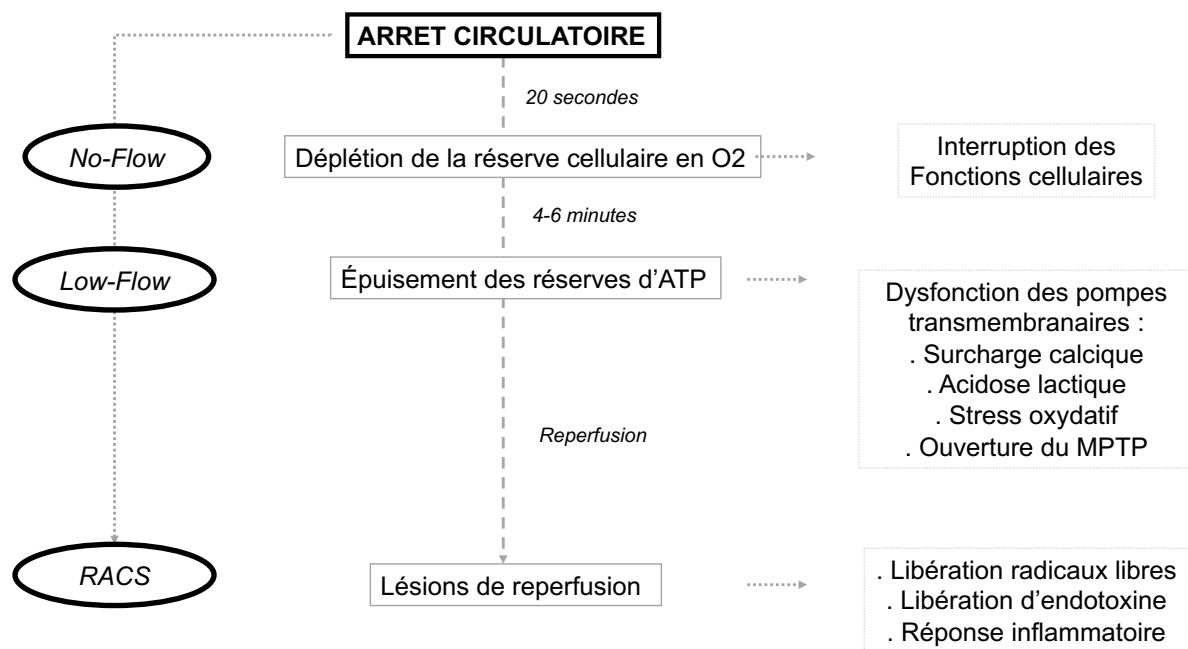


Figure 8 : Mécanismes physiopathologiques aboutissant au syndrome d'ischémie reperfusion d'après Mongardon (64)

### 2.2.3.3.2 Rôle du circuit d'ECLS

L'initiation de l'ECLS est associée à une réaction, quasi instantanée, autant inflammatoire que pro-coagulante (Figure 9) dont l'élément central est l'augmentation de la génération de thrombine. Lorsque le sang entre en contact avec le circuit d'ECLS et en particulier la membrane d'oxygénation, la voie de la phase de contact (intrinsèque) va cliver très rapidement le facteur XII en facteur XIIa (65). Ce dernier va d'une part activer la cascade de la coagulation et aboutir à la génération de thrombine et d'autre part va favoriser la libération de kallikréine et de bradykinine qui sont pro-inflammatoires en favorisant le relargage de TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), d'IL-10

(interleukine-10) et de monoxyde d'azote (66). Ces processus sont initiés sur la surface extracorporelle mais se poursuivent sur l'ensemble du système vasculaire. Malgré l'absence de lésion tissulaire et d'expression directe du facteur tissulaire, les cellules endothéliales et les monocytes activés par l'inflammation relarguent également du facteur tissulaire soluble qui participe à l'activation de la voie extrinsèque et donc à l'augmentation de la génération de thrombine (67). L'activation du complément est particulièrement rapide et atteint son pic dans les toutes premières heures de l'initiation de l'ECLS. La production majeure de C3a et de C5a participe à l'intensité de cette réaction inflammatoire (68,69). L'amélioration de la biocompatibilité des circuits (héparinés ou recouvert de phosphorylcholine) permet d'atténuer cette activation (70). Les plaquettes jouent un rôle essentiel, à la fois pour la coagulation et l'inflammation en adhérant rapidement au circuit d'ECLS *via* le fibrinogène (71). La génération de thrombine et le complément vont également activer les plaquettes et favoriser leurs dégranulations. Les plaquettes activées vont interagir avec les leucocytes et sécréter des molécules pro-inflammatoires (72). Cette interaction plaquettes-leucocytes est temps-dépendante et augmente au cours du temps. L'endothélium est également un acteur fondamental de la réponse pro-inflammatoire et pro-coagulante sous ECLS (73). Son activation s'accompagne d'une élévation de la perméabilité vasculaire marquée par une augmentation de l'infiltration leucocytaire tissulaire (74) qui peut entraîner une perturbation de la microcirculation et un dysfonctionnement d'organes (75).

L'initiation de l'ECLS est donc associée à une réaction inflammatoire immédiate et complexe, similaire à celle observée dans le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (76). Malgré des améliorations majeures dans la conception des pompes et des circuits, la réponse inflammatoire à l'ECLS reste une préoccupation clinique importante. Le TNF- $\alpha$ ; l'IL-6 et IL-10 sont les cytokines les plus étudiées dans les thérapies impliquant l'ECLS. L'IL-6 semble être un médiateur majeur de la réponse inflammatoire systémique sous ECLS avec un rôle complexe essentiellement pro-inflammatoire. Un taux élevé à la phase initiale serait associé à la sévérité du syndrome post arrêt cardiaque, une normalisation à 48h serait en faveur d'un bon pronostic et potentiellement utilisable comme marqueur pronostic post-ACR (77–79).

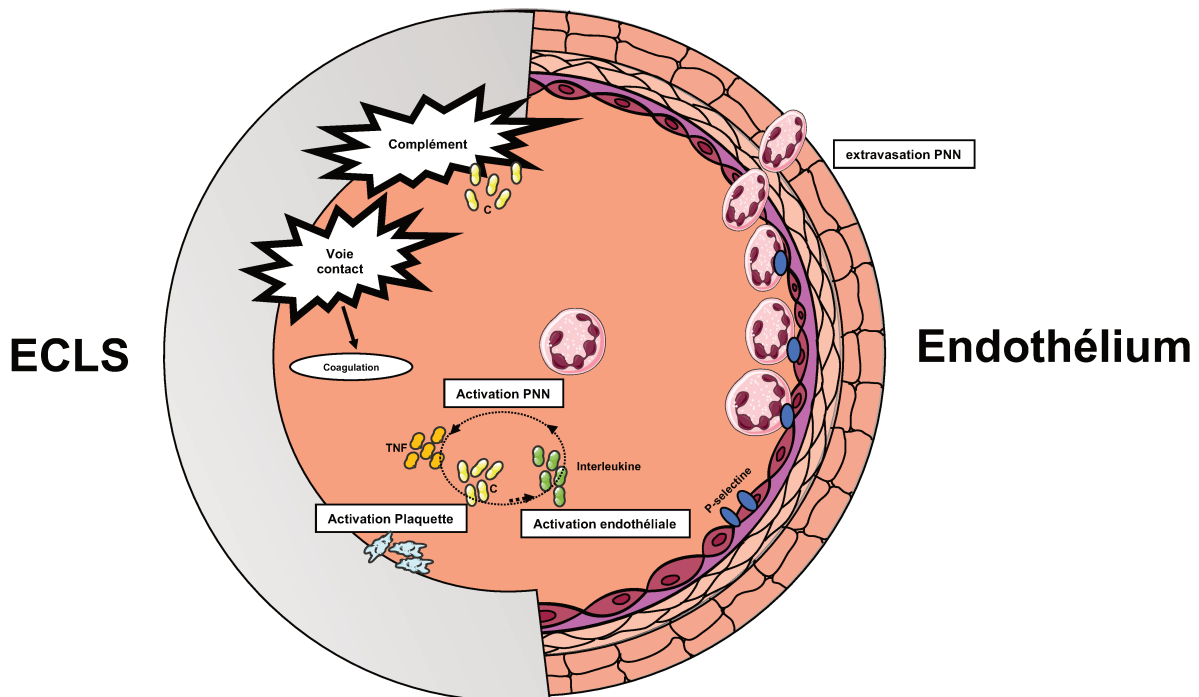


Figure 9 : Représentation de la réponse inflammatoire à l'ECLS d'après Millar (75)

Sous ECLS, le complément et le système contact sont activés par l'interaction du sang avec les biomatériaux. La production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, interleukine) participe à l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) et à l'activation plaquettaire. L'activation endothéliale qui en résulte stimule les molécules d'adhésion endothéliale (P-sélectine) qui participent à l'entretien de l'inflammation et à l'extravasation de PNN.

La défaillance vasculaire observée dans les états de choc post arrêt cardiaque est caractérisée par une diminution du tonus vasoconstricteur et une hyporéactivité vasculaire avec une moindre sensibilité aux catécholamines. Il en résulte une hypotension artérielle réfractaire liée à une vasodilatation inappropriée. La persistance de l'hypotension artérielle est clairement associée, de façon significative et indépendante, à la mortalité (80).

### 2.2.3.1 Considérations microcirculatoires

La microcirculation est dégradée chez les patients en état de choc, que l'étiologie soit septique ou cardiogénique. De nombreux travaux soulignent la valeur pronostique de l'évolution du flux microcirculatoire et les liens entre microcirculation altérée, défaillance d'organes et mortalité (81). La microcirculation (vaisseaux de diamètre <100µm) doit être considérée comme un organe à part entière, responsable de la délivrance de l'oxygène et des nutriments aux tissus. Les mécanismes conduisant à la défaillance microcirculatoire sont nombreux et résultent d'une succession

d'évènements impliquant les médiateurs de l'inflammation, les catécholamines endogènes, le tonus vasomoteur, les modifications endothéliales et des phénomènes de microthrombi. Tous concourent à une baisse des échanges gazeux microcirculatoires (82). Dans les conditions d'inflammation qui accompagnent les états de choc, la régulation vasculaire et les mécanismes compensatoires nécessaires au maintien de la cohérence macro et microcirculatoire sont perdus ; la circulation régionale et la microcirculation restent altérés. C'est le concept de perte de cohérence hémodynamique (83). La conséquence est qu'une amélioration rapide de l'état microcirculatoire est corrélée avec une correction des défaillances d'organes, indépendamment de critères macro hémodynamiques qui peuvent demeurer inchangés (84).

Le statut microcirculatoire d'un patient ne s'évalue donc pas en se basant sur les données macro-hémodynamiques habituelles, mais en utilisant des outils évaluant l'oxygénation tissulaire comme le Near Infra Red Spectroscopy (NIRS) et/ou des techniques d'imagerie comme le Sidestream Darkfield Imaging (SDF) (Figure 10) (85).

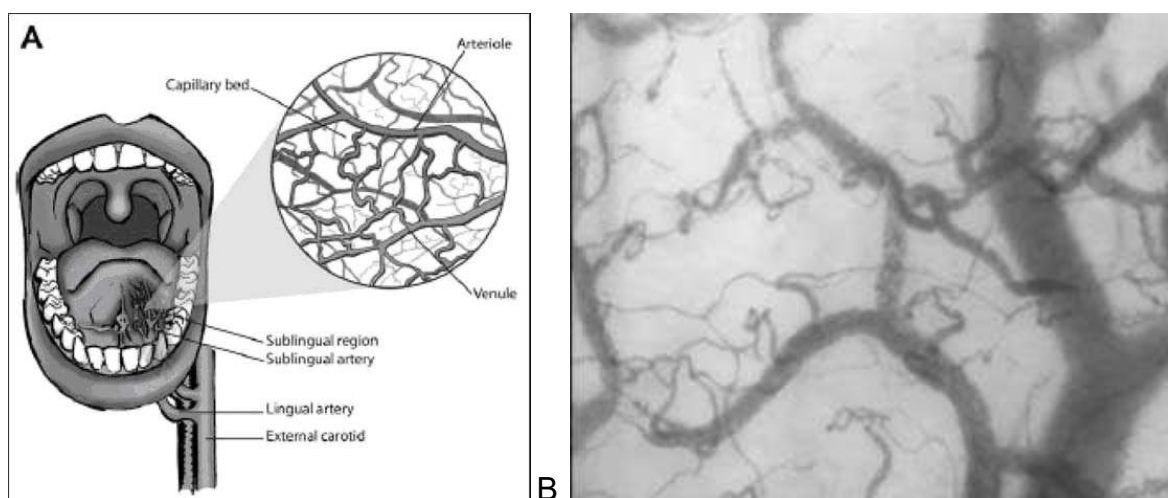


Figure 10 (A et B) : Microcirculation sublinguale visualisée par SDF

(A) : Localisation de l'acquisition des vidéos de SDF chez l'homme

(B) : Image de la microcirculation sublinguale obtenue par SDF

#### 2.2.3.1.1 Modulation de la pression artérielle pendant les états de chocs

Dans le contexte de choc septique, la preuve expérimentale sur le niveau de PAM reste controversée. L'altération de la microcirculation, évaluée par SDF, induite par le choc ne semble pas être plus améliorée par une réanimation à un niveau de PAM-Haute (75 mmHg et 85 mmHg) versus PAM-Standard (65 mmHg) (86). L'étude

humaine SEPSIS-PAM (87) comparait les effets d'un objectif de PAM-Standard (65-70 mmHg) versus PAM-Haute (80-85 mmHg) dans la réanimation du choc septique. Un objectif de PAM-Haute ne permettait pas d'améliorer la mortalité des patients à J28. Cependant les auteurs objectivaient une moindre altération de la fonction rénale chez les patients hypertendus de base dans le groupe PAM-Haute.

Dans le contexte de choc mixte cardiogénique et vasoplégique, peu d'études évaluent l'effet d'une augmentation de la PAM sur les paramètres hémodynamiques et la microcirculation. Une élévation courte et ponctuelle de la PAM par augmentation des doses de noradrénaline dans le choc cardiogénique serait associée à une amélioration des performances cardiaques et de la microcirculation mesurée par NIRS (88). Il n'existe aucune étude sur le niveau de PAM dans le choc cardiogénique sous assistance circulatoire.

Basée sur les données du choc septique, la recommandation internationale sur le monitoring hémodynamique du choc cardiogénique préconise un objectif de PAM à 65 mmHg (89), alors que le consensus Allemand-Autrichien recommande une PAM entre 65-75 mmHg (90). Des objectifs de PAM plus élevés (85 mmHg) pourraient améliorer la fonction cardiaque et la microcirculation des patients en choc cardiogénique avec composante vasoplégique (91). Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'influence de la PAM sur la microcirculation chez les patients sous ECMO artério-veineuse en condition d'assistance totale (flux non pulsatile) dans un contexte de choc post-ACR réfractaire. Une PAM plus élevée pourrait améliorer le retour veineux, par conséquent le débit d'ECLS et diminuer la nécessité d'un support d'expansion volémique.

#### *2.2.3.1.2 Modulation du débit d'ECLS*

Il existe peu de données concernant le débit de la pompe d'ECLS, l'Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) indique que le débit théorique d'une ECLS artério-veineuse est de  $60 \text{ mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  (92). Ce débit est ensuite ajusté selon les autres paramètres cités précédemment : PAM, signe d'hypoperfusion périphérique, lactatémie.



### 2.3 MODELES EXPERIMENTAUX ANIMAUX

Les modèles animaux (en particulier le modèle porcin) ont été largement utilisés pour la recherche sur la réanimation cardio-pulmonaire. Malgré certaines limites, notamment l'existence de nombreux biais méthodologiques, le modèle animal offre l'opportunité unique d'étudier l'interaction cœur-poumon in vivo (93) . Cependant des incohérences ont été observées entre les études animales et humaines concernant des stratégies de prise en charge pendant la RCP (94). Les données expérimentales portant sur la circulation lors des compressions thoraciques ont largement exploré différentes approches pour améliorer la perfusion des organes (effets médicamenteux, perfusion cérébrale...). La production de CO<sub>2</sub> est généralement considérée comme un substitut de la circulation et l'EtCO<sub>2</sub> est souvent considéré comme un indicateur universel de survenu du RACS. En parallèle, l'analyse de la forme d'onde du capnogramme a été récemment décrite comme un indicateur fiable de la perméabilité des voies respiratoires pendant la RCP (48).

Nous avons choisi de réaliser une revue de la littérature des études précliniques utilisant des modèles d'arrêts cardiaques chez le porc. Le but de cette revue était d'évaluer les déterminants du RACS dans les modèles porcins. Cette revue était réalisée en collaboration avec le Pr Renaud Tissier (École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort)

Les études étaient recherchées sur la base de donnée PubMed à l'aide de termes MeSh et de mots textuels liés à l'arrêt cardiaque selon la recherche suivante : (heart arrest\*[tw] OR cardiac arrest\*[tw] OR return of spontaneous circulation[tw] OR ROSC[tw] OR cardiovascular arrest\*[tw] OR cardiopulmonary arrest\*[tw] OR advanced cardiac life support[tw] OR ACLS[tw] OR cardiopulmonary resuscitation[tw] OR CPR[tw] OR heart massage[tw] OR cardiac massage[tw] OR chest compression\*[tw]) AND (animals[tw] OR non human primate\*[tw] OR animal[tw] OR pigs[tw] OR pig[tw] OR swine[tw] OR swines[tw] OR piglets[tw] OR piglet[tw] OR "sus scrofa"[tw]) NOT ("letter"[publication type] OR "comment"[publication type] OR "editorial"[publication type] OR review[publication type]) AND (English[lang]).

Après l'achèvement de la recherche documentaire et l'exclusion des doublons, une base de données Covidence® (Melbourne, Australie) était utilisée pour traiter les résultats de la recherche. Afin de garantir que la sélection et l'inclusion des études restent impartiales et fiables, nous avons examiné de manière indépendante les titres et/ou résumés des publications identifiées pour l'éligibilité. Chaque étude éligible était lue en texte intégral et évaluée pour inclusion à l'aide des critères d'éligibilité. Les données de toutes les études incluses étaient extraites indépendamment, après avoir pré-testé un formulaire d'extraction de données. Les variables suivantes étaient enregistrées pour chaque étude : titre de l'étude, nom du premier auteur, année de publication, type d'études précliniques, espèce animale, poids, taille de l'effectif, modèle d'arrêt cardiaque, durée de no-flow, durée de low-flow, stratégie et caractéristiques de ventilation, données EtCO<sub>2</sub>, paramètres hémodynamiques, co-intervention (médicaments, traitements, positionnement de la tête), RACS.

Les populations/sujets étudiés inclus étaient des modèles porcins précliniques in vivo d'arrêt cardiaque mesurant 1) le RACS, 2) l'EtCO<sub>2</sub>. Étaient exclues les études ne comportant pas ces deux données, les études ex vivo ou in vitro, les études à thorax ouvert, ECLS, LVAD, technique de refroidissement intra-arrêt, étude de transplantation d'organe/greffon, intoxication sous anesthésie locale, embolie pulmonaire, ventilation liquide.

Nous avons conduit cette revue avec des articles publiés avant le 1<sup>er</sup> août 2020. Un total de 1523 articles était identifié, 1509 étaient screenés, 304 textes complets ont été analysés et 45 études ont finalement été incluses (figure 11)

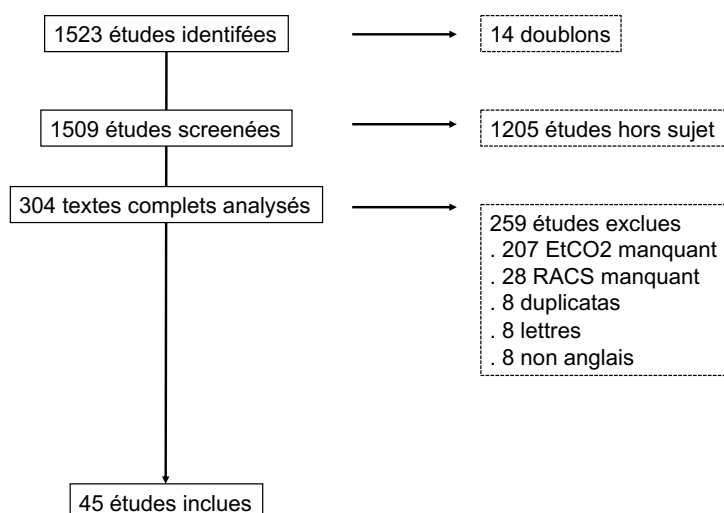


Figure 11 : Diagramme prisma

Vingt-deux études (tableau 1) s'intéressaient aux techniques de massage cardiaque dont douze comparaient un dispositif de massage automatisé à la RCP manuelle ou différentes techniques de massage automatisé (95–106). Trois s'intéressaient à la profondeur des compressions thoraciques (107–109). Quatre études s'intéressaient au ratio entre compressions thoraciques et ventilation (110–113). Trois autres études s'intéressaient à la techniques de compression (114), à l'association compression thoraciques et abdominales (115) et à l'intérêt du REBOA (Resuscitative Endovascular Balloon Occlusion of the Aorta) (116).

Auteur	Année	Technique testée	N par groupe	no-flow (min)	low-flow (min)
Cha (95)	2019	Compression sterno-thoracique vs LUCAS	13	2	20
Chen (96)	2012	LUCAS vs Thumper	10	7	5
Eischhorn (97)	2017	LUCAS vs Corpuls	5	5	20
Liao (98)	2010	Massage manuel vs LUCAS	10	5	20
Magliocca (99)	2019	Massage manuel vs LUCAS	8	2	18
Ristagno (100)	2008	Masseur miniaturisé vs Thumper	39	5	5
Niemann (101)	2006	Massage manuel vs LifeBelt	21	5	5
Rubertsson (102)	2005	Massage manuel vs LUCAS	7	8	15
Xu (103)	2014	Masseur miniaturisé vs Thumper	7	7	5
Youngquist (104)	2010	Massage manuel vs LifeBelt	10	7	15
Suh (105)	2018	Massage manuel vs LUCAS	6	11	5
Georgiou (41)	2016	Massage thoracique+abdominal vs LUCAS	10	8	8
Friess (107)	2013	Profondeur des compressions thoraciques	8	7	16
Ikeno (108)	2006	Profondeur des compressions thoraciques	10	8	10
Li (109)	2008	Profondeur des compressions thoraciques	6	5	3
Cavus (110)	2008	Ratio 30 :2 vs 15 :2	8	4	6
Yang (111)	2017	Ratio 30 :2 vs massage continu	8	7	5
Yannopoulos (112)	2006	Ratio 30 :2 vs 15 :2 avec valve d'impédance	9	4	4
Kim (113)	2018	Ratio 30 :1 vs 30 :2	14	2	22
Anderson (114)	2017	Compression ventriculaire gauche directe	13	10	30
Kern (115)	2002	Compression thoracique + abdominale	5	10	4
Yang (116)	2014	REBOA	5	7	5

Tableau 1 : Études s'intéressant aux techniques de massage cardiaque

Huit études (tableau 2) s'intéressaient à l'effet de drogues durant la RCP, avec cinq études concernant des drogues vasopressives (adrénaline, terlipressine, vasopressine, endothéline, pralidoxime) (117–121), deux testant des drogues cardioprotectrices (122,123) et une vasodilatatrice (124).

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Drogue testée</b>	<b>N par groupe</b>	<b>no-flow (min)</b>	<b>low-flow (min)</b>
Ristagno (117)	2009	Adrénaline	5	3	4
Macedo (118)	2016	Adrénaline et Terlipressine	10	4	9
Stadlbauer (119)	2003	Adrénaline et Vasopressine	6	4	22
Hilwig (120)	2000	Adrénaline et Endothéline-1	10	2	18
Jung (121)	2019	Pralidoxime	8	14	20
Granfeld (122)	2013	Adrénosine et lidocaine	16	7	6
Ayoub (123)	2005	Adrénaline et Cariporide	8	8	8
Yannopoulos (124)	2012	Nitroprussiate de sodium	8	5	8

*Tableau 2 : Études s'intéressant aux effets des différentes drogues*

Quatorze études (tableau 3) s'intéressaient à la stratégie de ventilation pendant la RCP. Six études testaient des stratégies incluant la valve d'impédance (51,112,125–128) et trois testant la position de la tête par rapport au thorax avec une valve d'impédance comme stratégie ventilatoire (129–131). Trois études avaient des stratégies centrées sur des cibles de volumes courants (132–134) et deux sur des cibles de pression (135,136).

<b>Auteur</b>	<b>Année</b>	<b>Ventilation testée</b>	<b>N par groupe</b>	<b>no-flow (min)</b>	<b>low-flow (min)</b>
Lurie (51)	2002	Valve d'impédance	20	6	6
Yannopoulos (112)	2006	Valve d'impédance	8	8	15
Debaty (125)	2016	Valve d'impédance + post-conditionnement	12	5	12
Debaty (126)	2015	Valve d'impédance + décompression active	18	5	12
Segal (127)	2017	Valve d'impédance+ décompression active	12	6	3
Yannopoulos (128)	2005	Valve d'impédance	10	5	5
Moore (129)	2017	Tête surélevée + valve d'impédance/BCARD	10	8	20
Roja-Salvador (130)	2020	Tête et thorax surélevé à 2min vs 10 min	6	7	15
Ryu (131)	2016	Tête surélevée + valve d'impédance	8	8	22
Gazmuri (132)	2012	Mode volume (Vt 6 vs Vt18) + FR 10 vs 33	4	5	8
Winkle (133)	1998	Mode volume (Vt 6 vs Vt 12)	10	1	8
Tan (134)	2020	Mode volume (Vt 7 vs Vt 10)	8	4	10
Hu (135)	2013	Mode pression (bas et haute pression)	3	0,5	4
Kleinsasser (136)	2002	CPAP	8	5	20

*Tableau 3 : Études s'intéressant aux stratégies de ventilation et de position*

Nous avons analysé les données uniquement des groupes « contrôles » des différentes études, s'affranchissant ainsi de l'intervention thérapeutique réalisée. Nous avons utilisé le logiciel OpenMetaAnalyst (Université Brown, Etats-Unis) pour réaliser

une meta-régression sur trois données susceptibles d'influencer la survenue du RACS dans les groupes contrôles : EtCO<sub>2</sub>, durée de No-Flow, durée de Low-Flow. La figure 12 illustre l'estimation ponctuelle et son intervalle de confiance de survenue du RACS dans les groupes contrôles pour l'ensemble des études. La valeur de I<sup>2</sup> à 92,68% témoigne d'une extrême hétérogénéité entre les études concernant la survenue du RACS dans les groupes témoins.

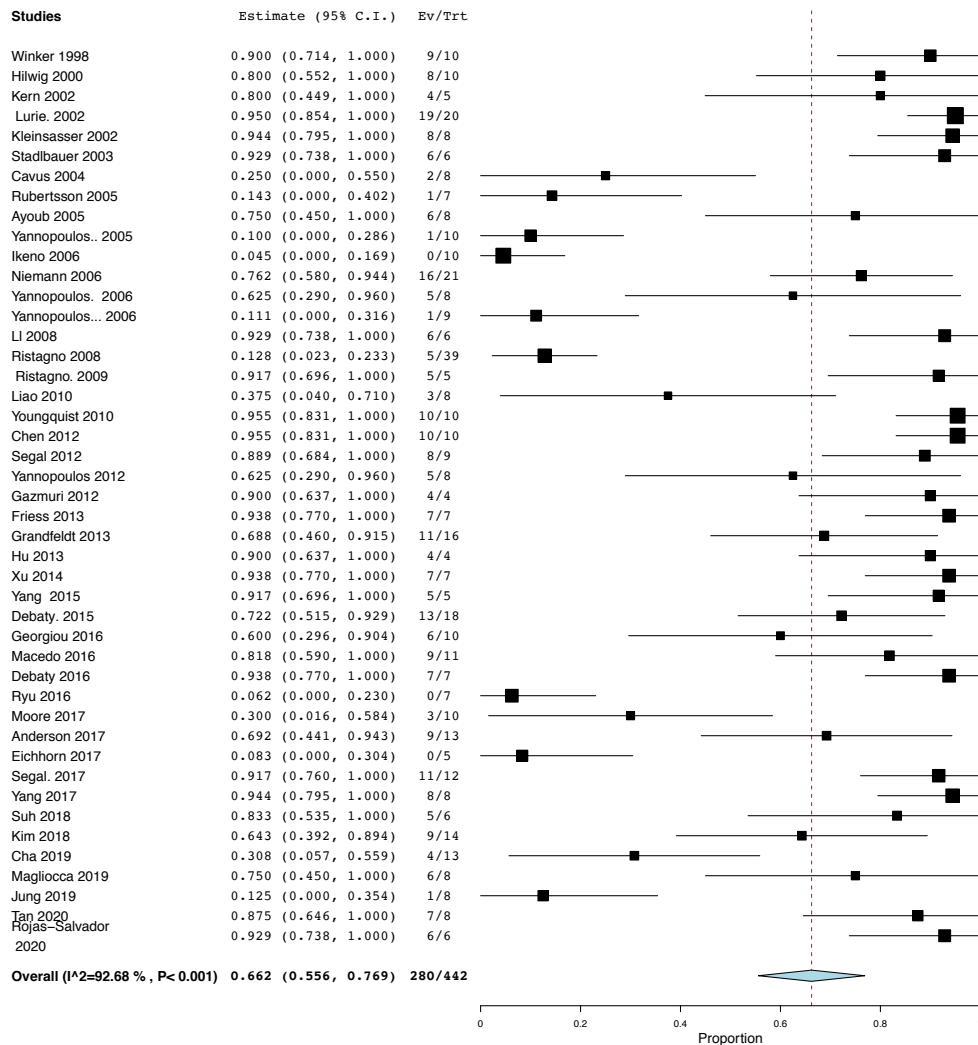


Figure 12 : Meta analyse du taux de RACS dans les études expérimentales.

L'hétérogénéité I<sup>2</sup> est très élevée c'est à dire que le rapport I<sup>2</sup> entre la variance inter-étude et la variance observée est très élevée (la variance observée étant somme de la variance inter- et intra-étude).

Nous ne retrouvons aucun impact des co-variables d'ajustement EtCO<sub>2</sub> et No-Flow sur le RACS en méta-régression (EtCO<sub>2</sub> (0,004 [-0,003-0,0010] ; p=0,248), No-Flow (-0,005 [-0,030-0,020] ; p=0,711)). Seul le Low-Flow avait un impact significatif sur la survenue du RACS (-0,013 [-0,025- -0,006] ; p=0,036) (figure 13).

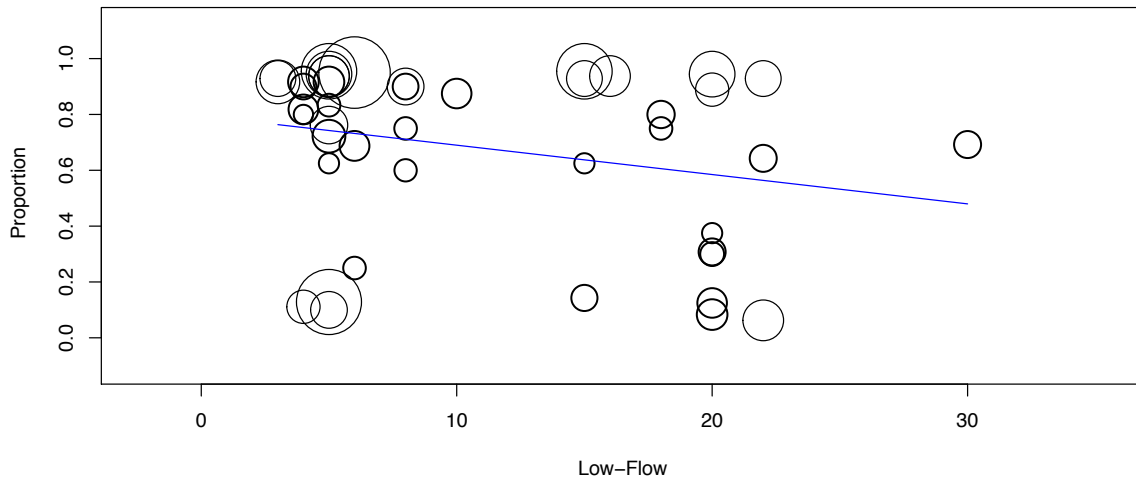


Figure 13 : Méta-régression de la proportion de RACS en fonction du Low flow.

Le diamètre du cercle est inversement proportionnel à la variance de l'effet de traitement estimé et donc à la fois la précision de l'effet et la taille de l'échantillon qui permet de la calculer.

Le but de cette revue était d'évaluer les déterminants du RACS dans les modèles porcins. La sélection des études met en évidence seulement 45 études portant sur l'arrêt cardiaque comprenant à la fois la valeur EtCO<sub>2</sub> et la valeur RACS. La principale conclusion est que l'EtCO<sub>2</sub> n'était pas associé à la survenue du RACS et le taux de RACS dépendait de la durée de low-flow.

## 3 ETUDES EXPERIMENTALES

### 3.1 OBJECTIF DES TRAVAUX DE THÈSE

Les innovations dans la prise en charge de l'ACR sont rares. Les enjeux actuels sont à l'optimisation des outils disponibles dans la chaîne de soins.

L'objectif de cette thèse était d'évaluer des stratégies thérapeutiques en vue d'optimiser la prise en charge ventilatoire et circulatoire dans la prise en charge des ACR réfractaires. Ce travail était divisé en deux grands axes (figure 14) : optimisation de la ventilation per RCP prolongée et optimisation hémodynamique sous ECLS en post ECPR. Chaque travail réalisé faisait suite à des interrogations nées de situations cliniques constatées au quotidien.

Dans la première partie, nous nous sommes intéressés dans l'étude VENTI-PIG à l'impact de trois différentes stratégies de ventilation sur les échanges gazeux et l'hémodynamique. En effet, nous avons fait le constat clinique que le mode ventilatoire durant la RCP prolongée avait des conséquences sur les paramètres des gaz du sang lors de l'arrivée des patients à l'hôpital avant la canulation en ECLS. Nous avons donc imaginé un modèle animal porcin pour explorer les désordres observés et leur impact sur l'hémodynamie et sur la perfusion d'organe.

Dans la seconde partie, nous nous sommes intéressés à l'optimisation de la gestion de l'assistance circulatoire dans les premières heures de la réanimation d'un ACR réfractaire. Notre constat clinique était que beaucoup de patients assistés par ECLS dans le cadre d'une ECPR mourraient dans les 24h premières d'un état de choc réfractaire malgré l'ensemble des thérapeutiques initiées. L'objectif de cette seconde partie de la thèse était d'étudier les deux principaux paramètres hémodynamiques modulables à la phase précoce de la prise en charge : 1/ la pression artérielle moyenne (travail préliminaire de Master2, étude ECLS-PAM) ; 2/ le débit d'ECLS dans le but de limiter les conséquences micro et macro-circulatoires du syndrome d'ischémie-reperfusion (Étude ECLS-FLOW) ; 3/ un article de méthodologie complète cette partie sur l'ECLS (ECLS-PerCutPig).

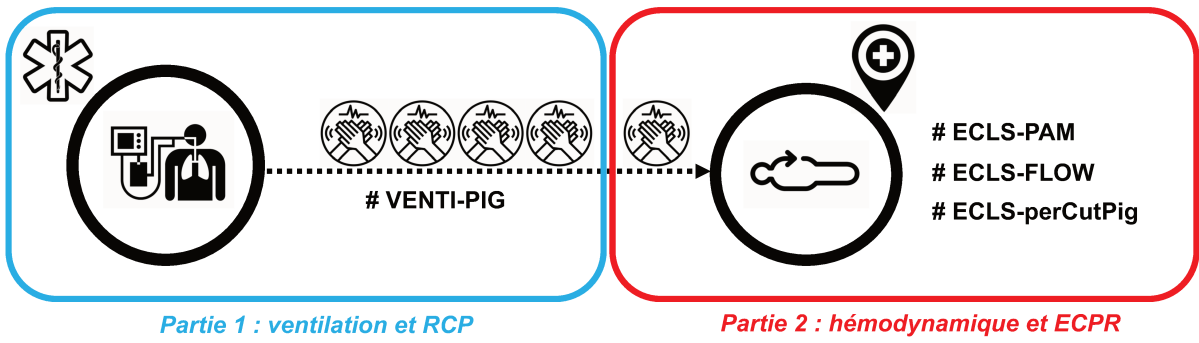


Figure 14 : Schéma résumant les travaux de thèse



## **3.2 VENTILATION ET RCP PROLONGÉE**

### **3.2.1 Contexte et objectifs du travail expérimental**

La réanimation cardio-pulmonaire associe des compressions thoraciques à une insufflation pulmonaire pour rétablir la perfusion et les échanges gazeux. Les recommandations internationales insistent sur la qualité des compressions thoraciques (1), mais la question de la stratégie de ventilation optimale pendant la RCP reste difficile à trancher (137).

Dans ce premier travail, nous nous sommes intéressés dans un modèle porcin à l'impact en termes d'échange gazeux et d'hémodynamique de différentes stratégies ventilatoires pendant la RCP. Ce travail était réalisé à l'école de chirurgie de Nancy (Faculté de Médecine, Université de Lorraine) avec le soutien de l'INSERM UMR\_1116 (groupe choc équipe 2) et du groupe CAVIAR (Cardiac Arrest and Ventilation International association for research). Les chercheurs associés étaient : Pr Jean-Christophe Richard (CAVIAR), Pr Tahar Chouihed (INSERM U1116), Dr Déborah Jaeger (INSERM U1116).

### **3.2.2 Stratégie ventilatoire : étude VENTI-PIG**

Ce travail va faire l'objet de la publication suivante (*SHOCK, article accepté*) :

**Impact of different ventilation strategies on gas exchanges and circulation during prolonged mechanical cardio-pulmonary resuscitation in a porcine model**

Caroline Fritz, Deborah Jaeger, Yun Luo, Emilie Lardenois, Bilal Badat, Florian Eric Roquet, Marceau Rigollot, Antoine Kimmoun, N'Guyen Tran, Jean-Christophe M. Richard, Tahar Chouihed, Bruno Levy

### 3.2.2.1 Article

#### Impact of different ventilation strategies on gas exchanges and circulation during prolonged mechanical cardio-pulmonary resuscitation in a porcine model

Caroline Fritz<sup>1,2,3,4,5</sup>, Deborah Jaeger<sup>1,2,6</sup>, Yun Luo<sup>1,2</sup>, Emilie Lardenois<sup>2,7</sup>, Bilal Badat<sup>5,8</sup>, Florian Eric Roquet<sup>4,9</sup>, Marceau Rigollot<sup>5,8</sup>, Antoine Kimmoun<sup>1,2,3</sup>, N'Guyen Tran<sup>2,10</sup>, Jean-Christophe M. Richard<sup>5,11</sup>, Tahar Chouihed<sup>1,2,6</sup>, Bruno Levy<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> INSERM U1116, Groupe Choc, Équipe 2, Faculté de Médecine, Université de Lorraine, France

<sup>2</sup> Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Nancy, France

<sup>3</sup> Service de Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Brabois, CHRU Nancy, France

<sup>4</sup> Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, France

<sup>5</sup> CAVIAR Group (Cardiac Arrest and Ventilation International Association for Research)

<sup>6</sup> Département de Médecine d'Urgence, Hôpital Central, CHRU Nancy, France

<sup>7</sup> Département d'Anatomie-Pathologie, Hôpital Central, CHRU Nancy, France

<sup>8</sup> Air Liquide Medical Systems, Antony, France

<sup>9</sup> UMR\_S 1153, équipe ECSTRRA, Service de Biostatistique et d'épidémiologie, Hôpital Saint Louis, Université de Paris, France Publique – Hôpitaux de Paris, France.

<sup>10</sup> École de Chirurgie, Faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy, France

<sup>11</sup> Service de Médecine Intensive Réanimation, CHU Angers, France

#### ABSTRACT:

**Background:** Optimal ventilation during cardio-pulmonary resuscitation (CPR) is still controversial. Ventilation is expected to provide sufficient arterial oxygen content and adequate carbon dioxide removal, while minimizing the risk of circulatory impairment. The objective of the present study was to compare three ventilation strategies in a porcine model during mechanical continuous chest compressions (CCC) according to arterial oxygenation and hemodynamic impact.

**Method:** Ventricular fibrillation was induced and followed by five no-flow minutes and thirty low-flow minutes resuscitation with mechanical-CCC without vasopressive drugs administration. Three groups of eight *Landras* pig were randomized according to the ventilation strategy: i) Standard non-synchronized volume-control mode (SD-group); ii) synchronized bi-level pressure-controlled ventilation (CPV-group); iii) continuous insufflation with Boussignac Cardiac-Arrest Device (BC-group). We assessed i) arterial blood gases, ii) macro hemodynamics, iii) tissular cerebral macro and micro-circulation and iiiii) airway pressure, minute ventilation at baseline and every five minutes during the protocol.

**Results:** Arterial PaO<sub>2</sub> level was higher at each measurement time in SD-group (>200mmHg) compare to CPV-group and BC-group (p<0.01). In BC-group, arterial PaCO<sub>2</sub> level was significantly higher (>90mmHg) than in SD and CPV groups (p<0.01). There was no difference between groups concerning hemodynamic parameters, cerebral perfusion and microcirculation.

**Conclusion:** Ventilation modalities in this porcine model of prolonged CPR influence oxygenation and decarboxylation without impairing circulation and cerebral perfusion. Synchronized bi-level pressure-controlled ventilation 'use avoid hyperoxia and was as efficient as asynchronized volume ventilation to maintain alveolar ventilation and systemic perfusion during prolonged CPR.

**KEYWORDS :** Ventilation methods, Cardiac arrest, cardio-pulmonary resuscitation

## **INTRODUCTION:**

Neurologic prognosis of cardiac arrest is highly dependent of the quality of CPR. Both the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and the European Resuscitation Council (ERC) Guidelines for Resuscitation emphasize the importance of minimally interrupted high-quality chest compressions during CPR and as well as the importance of early chest compressions (1,2). However, there is a lack of prospective studies or information on both optimal ventilation strategies during CPR and settings during CPR management (3–5).

Ventilation is expected to provide sufficient arterial oxygenation and adequate carbon dioxide removal, while minimizing the risk of circulatory impairment associated with the interaction between heart and intrathoracic pressure. Both the latest ERC and ILCOR guidelines called for 100% FiO<sub>2</sub> use during CPR (1,2). Ventilation strategies may impact gas exchanges and circulation differently (6), especially when CPR with mechanical chest compression is prolonged (7). Therefore, practices in the field differ according to the teams with different underlying concepts (8). Recently, a pilot clinical study performed during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device has compared three different ventilatory modes and suggested a clinical difference in the obtained ventilatory parameters (9). For advance life support, international guidelines emphasize basic volume-mode ventilation with a respiratory rate of 10.min<sup>-1</sup> (1,10). A specific synchronized bi-level pressure-mode ventilation approach has been recently developed through the Cardio-Pulmonary Ventilation (CPV) settings (Monnal T60, Air Liquide Medical System, Antony, France). In this bi-level pressure-mode, insufflation is synchronized with chest compressions (CC) using an upper pressure set at 20 cmH<sub>2</sub>O and a lower pressure set at 5 cmH<sub>2</sub>O, inspiratory time 1 second, expiratory time 5 seconds, FiO<sub>2</sub> 100%. This synchronized pressure-mode ventilation may limit hyperventilation or high airway pressure and keep airways open (11). Continuous oxygen insufflation (COI) has also been proposed and developed to avoid interruption of CC during CPR (12–14) because in the presence of a patent airway, chest compressions alone may result in some ventilation of the lungs (15). The Boussignac Cardiac Arrest Device (B-CARD, Vygon, Ecouen, France) (16) actively delivers oxygen at 15 L.min<sup>-1</sup>. Potential benefits of this device on hemodynamics is debated (17) and COI without ventilation is not yet recommended for routine use (1,18). Since the B-CARD does not provide ventilation, we will use it as a model to study the effects of oxygenation without ventilation. Finally, the effect on intrathoracic pressure of COI differs according to experimental studies, either positive or negative (3,14).

Therefore, the objective of this study was to compare three ventilation strategies (Standard, CPV and B-CARD) on arterial oxygenation and decarboxylation and systemic and cerebral hemodynamics in a porcine model of prolonged CA under mechanical continuous chest compressions (MCCC).

## **METHODS**

### **Ethics approval**

All experiments were reviewed and approved by the Nancy University Ethics Committee for Animal Experimentation (APAFIS number 10199-2017061212039981v1). The procedure for

the care and sacrifices of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals.

### **Animal model.**

**Animal preparation.** Twenty-four domestic male pigs (*Landrace*) weighing 44 to 65 kg were acclimated to the animal facilities for four to seven days and fasted overnight prior to experimentation with free access to water. All animals were premedicated with an intramuscular injection of ketamine (15 mg.kg<sup>-1</sup>, Ketalar, Parke-Davis, Courbevoie, France) and midazolam (0.1 mg.kg<sup>-1</sup>, Hypnovel; Produits Roche, Neuilly sur Seine, France). Anaesthesia was induced as previously published (19) via the lateral auricular vein with an intravenous bolus of propofol (1 mg.kg<sup>-1</sup>, Propofol-lipuro 1%, B. Braun, Melsungen AG, Germany). Animals were intubated (TeleflexIsis 7.5 I.D. mm, Teleflex Medical, Athlone, Ireland) and mechanically ventilated (Evita 1 Dura, Dräger, Luebeck, Germany) in assisted-controlled mode (30% Oxygen, tidal volume 10 mg.kg<sup>-1</sup> and respiratory rate 12). Anaesthesia was maintained with continuous infusion of sufentanil (0.2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, Sufentanil, Mylan, Canonsburg, Pennsylvania, USA) and propofol (7 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, propofol-lipuro 2%, B. Braun Melsungen AG, Germany) and cisatracurium (0.9 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, Nimbex, GlaxoSmithKline, Brentford, Middlesex, UK). Unfractionated heparin (10 UI.kg<sup>-1</sup>, Heparine Sodique Choay, Sanofi-Aventis, Paris, France) was administered to avoid catheter clotting. Normovolemia was maintained by administering NaCl 0.9% (10ml. kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>, Osalia SALF, SpA Laboratorio Farmacologico, Cenate Sotto, Italie). Body temperature was controlled for a core temperature at 38°C. All experiment occurred at the same moment during circadian cycle (during morning time).

Specifically, for the procedure, after dissection of neck vessels, a venous catheter was introduced in the right external jugular vein (Swan-Ganz catheter introducer, Edwards Lifesciences, USA). A catheter was introduced in the right femoral artery (Seldicath, Plastimed Prodimed, France) to monitor systemic blood pressure. Venous and arterial catheter were connected to two pressure transducers (Emka usbACQ, usbAMP ; Emka technologies SAS, Paris, France). A transit time flow probe (Transonic Systems Inc, USA) was placed around the left carotid artery.

In the corresponding region of the left hemisphere, an intracranial pressure probe (Intracranial scisense catheter, Transonic scisense Inc, London, Canada) was inserted after trepanation (Codman Disposable perforator 14 mm, Johnson & Johnson Medical Ltd, Wokingham, UK). NIRS cerebral sensors were fixed on forehead (Masimo SET O3 Sensor, Masimo Corporation CA, USA). NIRS peripheral sensor was fixed on the anterior left leg after shaving (Inspectra StO2 sensor thenar Model 1615, Hutchinson Technology Inc, Hutchinson, MN 55350 USA). The head remained in standard horizontal supine position during the protocol.

Flow and Airway Pressure (Paw) were measured using a Pneumotachograph (Pneumotachometer, Hans Rudolph inc, Shawnee, USA) positioned proximally to the endotracheal tube and connected to two pressure transducers (Emka usbACQ, usbAMP ; Emka technologies SAS, Paris, France). End-Tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) was measured using a probe placed distally to the pneumotachograph (Irma CO<sub>2</sub> probe Monnal, Masimo Corporation CA, USA).

An esophageal balloon (MBMED Prob. MBMED SA, Buenos Aires, Argentina) was inserted to measure esophageal pressure (Peso).

### **Measured parameters.**

**Haemodynamics.** The following parameters were continuously monitored and recorded: Heart Rate (HR), Systolic Blood Pressure (SAP), Diastolic Blood Pressure (DAP), Carotid Blood Flow (CBF), Intra Cranial Pressure (ICP), Central Venous Pressure (CVP), Flow and Airway Pressure (Paw), Esophageal Pressure (Peso). During CPR, SAP was assumed to be the maximum of arterial pressure generated by the chest compression, and DAB to be the minimum pressure measured during decompression. Transpulmonary pressure (PL) was calculated as Paw minus Peso, cerebral perfusion pressure (CePP) was calculated as MAP minus ICP. Data were computed using a designated analysis program (IOX2 2.9.5.73<sup>®</sup>, EMKA Technologies, France). Cerebral and peripheral NIRS data were continuously monitored and recorded and extracted with the corresponding software.

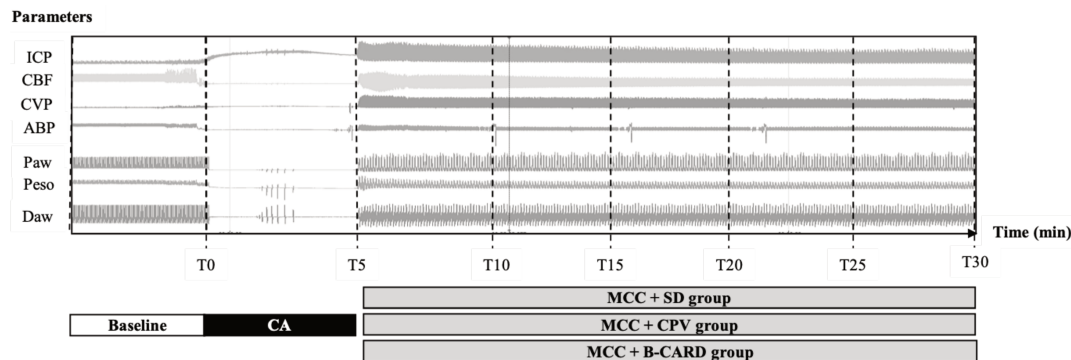
**Biology.** Arterial blood gas, haemoglobin and lactate levels were assessed in an acid–base and co-oxymeter analyser at 38°C (VetStat™, IDEXX Laboratories, France). Lactate concentrations were determined using a Statstrip Lactate Xpress Meter (Nova Biomedical, Flintshire, UK). Plasma levels of troponin, brain natriuretic peptide (BNP), S100 calcium-binding protein B (S100B) and Neuron-specific Enolase (NSE) were measured using a standard chemistry analyser. The alveolar partial pressure of oxygen (P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>) was calculated with the alveolar gas equation as (20):  $P_{A}O_{2} = P_{IO_{2}} - P_{a}CO_{2}/R = (P_{B} - P_{H_{2}O}) * F_{IO_{2}} - (P_{a}CO_{2}/R)$  with P<sub>B</sub> : atmospheric pressure at sea level, 760 mmHg; P<sub>H<sub>2</sub>O</sub>: the saturated vapor pressure of water at body temperature and the prevailing atmospheric pressure, 47; F<sub>IO<sub>2</sub></sub>: The fraction of inspired gas that is oxygen, 1; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: The arterial partial pressure of carbon dioxide; R: The respiratory exchange ratio, 0.8

**Histology.** After sacrifice, autopsy was performed immediately with a sternotomy. From each lung, tissue sample from base, apex, anterior and posterior part were examined for injuries and atelectasis. All samples were initially immersion-fixed in 10% buffered formalin and subsequently imbedded in paraffin. Histopathological analysis was performed on 4µm tissue cut sections. The specimens were stained with haematoxylin-eosin. Macroscopy injury of the lung was evaluated with an anatomic scale of visual contusion (percentage of the whole lung). Lung tissue samples from each part were classified for intra-alveolar haemorrhage, intra-alveolar oedema, atelectasia, alveolar distention and peri-alveolar bleeding as none (0% of the surface), light (<25% of the surface), mild (25-75% of the surface), severe (>75% of the surface).

### **Experimental protocol.**

**Cardiac arrest model:** The overall protocol is shown in Figure 1. The animal position on the table was secured with legs link. LUCA™ device (Jolife AB/Physio-control, Lund, Sweden) was placed on the flat surface of the pig's thorax and securely positioned. Cardiac arrest was induced using a pacemaker wire inserted in the right ventricle through the venous catheter. Ventricular fibrillation was induced using a 9 Volt shock. The T0 time was defined as cardiac

arrest. At T0, ventilation was stopped and a five minutes No-Flow period was respected. At T5 the animals were randomized according to the ventilation group and the LUCAS™ device was started 100 per minute chest compressions (CC), without vasopressor administration during the protocol. Measurements occurred at Baseline Time (TB), No-flow beginning (T0), No-flow end/CPR starting (T5), and every five minutes (T10, T15, T20, T25, T30) until the end of protocol. Autopsy was then realized.



**Figure 1:** Overall protocol time table and illustration of the cure obtained.

CA: cardiac arrest; MCC: Mechanical Chest Compression; SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group ICP: Intra Cranial Pressure; CBF: carotid blood flow; CVP: central venous pressure; ABP: arterial blood pressure; Paw: Airway Pressure; Peso: esophageal Pressure; Daw: Airway Flow.

**Groups.** Animals were randomly assigned into three groups at time of LUCAS™ initiation (T5): i) Standard Group (SD-group), ventilation according to the international recommendations (Monnal T60, Air Liquide Medical System, Antony, France) with the following settings : Volume control (VC), Vt 6 mL.kg<sup>-1</sup>, respiratory rate 10.minute<sup>-1</sup>, FiO<sub>2</sub> 100%; ii) Cardio-Pulmonary-Ventilation Group (CPV-group), bi-level pressure-controlled ventilation (CPV Monnal T60, Air Liquide Medical System, Antony, France) synchronized with CC, lower pressure at 5 cmH<sub>2</sub>O, upper pressure at 20 cmH<sub>2</sub>O, respiratory rate 10.minute<sup>-1</sup>, FiO<sub>2</sub> 100%; iii) B-CARD group (BC-group), continuous oxygen insufflation (COI) with Boussignac Cardiac Arrest device (B-card, Vygon, Ecoen, France), O<sub>2</sub> flow 15 L.min<sup>-1</sup> with no additional intervention.

#### Data analysis.

For continuous data, recorded file using IOX (IOX2 2.9.5.73®, EMKA Technologies, France) were analysed with AcqKnowledge software (AcqKnowledge 3.7.3, Biopac Systems, Goleta, CA). Time periods were split into intervals: baseline to T0 (TB), T0 to T5 as No-Flow period (T5), T5 to T10 (T10), T10 to T15 (T15), T15 to T20 (T20), T20 to T25 (T25), T25 to T30 (T30).

#### Statistics.

Data are summarized as mean ( $\pm$  1 SD) for continuous variables and count (%) for categorical variables. Comparisons between the three groups for proportions were assessed with Fisher's exact test. Kruskal–Wallis one-way analysis of variance was used to compare continuous variables. The primary analysis compared both PaCO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> between the three groups. A

regression model was fitted to analyze effects between groups. To account for the structure of the data, *i.e.* longitudinal data with repeated measures and a resulting intra-subject correlation, a logistic regression modelling was fitted using a generalized estimating equation method. Odds ratios (OR) were provided together with their 95% confidence intervals (95%CI). Secondary outcomes were investigated in a similar approach. When appropriate, analyses were performed after multiple imputations of missing data (“mitml” package for R). The statistical power was calculated *posteriori*. All statistical tests were two-sided and a p-value  $\leq 0.05$  considered significant. Statistical analysis was performed with R software version 3.3.3 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). All figures were generated with Graph Pad Prism 8.0 software (GraphPad Software Inc, San Diego, CA)

## RESULTS

A total of 24 animals were studied: eight in SD-group, eight in CVP-group and eight in the BC-group. The three groups behavior were similar during baseline period [TB-T0] for all hemodynamic, ventilatory and biology parameters as well as during the No-Flow period [T0-T5] before randomization (Table 1). All animals had an initial Ventricular Fibrillation (VF) rhythm and only gasps were observed on airways probes.

Parameters	Baseline			T5		
	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)
weight (kg)	50 ±10	53 ±8	45 ±5			
<b>Haemodynamic</b>						
SAP (mmHg)	135 ±21	134 ±26	144 ±19	34 ±9	34 ±9	28 ±6
DAP (mmHg)	88 ±22	83 ±22	95 ±18	27 ±2	29 ±7	25 ±6
MAP (mmHg)	104 ±21	101 ±23	111 ±19	29 ±3	30 ±7	26 ±6
CBF (mL.min <sup>-1</sup> )	243 ±85	200 ±99	191 ±91	2.5 ±2.5	2 ±1.2	2 ±0.6
CVP (mmHg)	15 ±3	14 ±3	13 ±5	25 ±5	25 ±3	24 ±5
<b>Cerebral and tissular</b>						
ICP (mmHg)	14 ±4	11 ±4	14 ±6	23 ±4	20 ±5	21 ±7
CePP (mmHg)	90 ±24	91 ±25	92 ±12	6 ±5	12 ±8	6 ±8
c-rSO <sub>2</sub> (%)	55 ±2	56 ±5	54 ±3	41 ±3	45 ±5	43 ±6
t-rSO <sub>2</sub> (%)	55 ±7	54 ±9	53 ±9	24 ±6	31 ±8	22 ±9
<b>Ventilatory</b>						
Paw (cmH <sub>2</sub> O)	10 ±5	10 ±7	10 ±5	0 ±0	0 ±0	0 ±0
Peso (cmH <sub>2</sub> O)	28 ±19	22 ±23	24 ±22	18 ±11	17 ±15	16 ±14
Vte (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	9.3 ± 1.8	9.4 ± 0.9	9.9 ± 1.5	0 ±0	0 ±0	0 ±0
Vti (mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	9.8 ± 1.2	9.3 ± 1.5	9.9 ± 1.6	0 ±0	0 ±0	0 ±0
EtCO <sub>2</sub> (mmHg)	40 ± 0.6	36 ± 7	44 ± 3	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
<b>Blood Gaz</b>						
pH	7.4 ±0.1	7.4 ±0.1	7.4 ±0.1	7.4 ±0.1	7.4 ±0.1	7.4 ±0.1
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	46 ±6	45 ±5	45 ±6	47 ±10	51 ±10	54 ±17
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	105 ±16	106 ±20	108 ±9	74 ±33	67 ±29	70 ±29
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	90 ± 6	93 ± 6	92 ± 7	90 ± 14	85 ± 13	81 ± 22
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol.L <sup>-1</sup> )	27 ±1	26 ±1	27 ±2	27 ±2	26 ±2	27 ±3
Hb (g.dL <sup>-1</sup> )	9.6 ±2	9.6 ±1	9.1 ±1	10.2 ±1	10.7 ±2	10.4 ±2
SpO <sub>2</sub> (%)	94 ±3	94 ±2	94 ±1	84 ±15	82 ±14	82 ±14
Lactate (mmol.L <sup>-1</sup> )	1.5 ±0.5	1.6 ±0.3	1.5 ±0.3	2 ±0.7	2.5 ±1.2	2.4 ±1.3
<b>Biology</b>						
Troponine (µmol.L <sup>-1</sup> )	0.1 ±0.04	0.1 ±0.01	0.1 ±0.04	87.8 ±27	89.9 ±35	134 ±70
BNP (pg.mL <sup>-1</sup> )	7.3 ±1.7	6.7 ±1.2	6.5 ±2	36.8 ±9	32.7 ±4	32.6 ±5
NSE (µmol.L <sup>-1</sup> )	1.6 ±0.2	1.4 ±0.3	1.5 ±0.2	2.1 ±0.4	1.8 ±0.5	1.2 ±0.5
S100B (pg.mL <sup>-1</sup> )	0.4 ±0.01	0.4 ±0.01	0.4 ±0.1	1.6 ±0.3	1.6 ±0.2	1.7 ±0.4

**Table 1:** Baseline parameters and at the end of five minutes of Cardiac arrest period (just before randomization).

CA: cardiac arrest; SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group; SAP: Systolic Arterial Pressure; DAP: Diastolic Arterial Pressure; MAP: Mean Arterial Pressure; CBF: carotid blood flow; CVP: Central Venous Pressure; ICP: Intra Cranial Pressure; CePP: Cerebral Perfusion Pressure; c-rSO<sub>2</sub>: regional saturation measured with Near Infra Red Spectroscopy; t-rSO<sub>2</sub>: tissular Near Infra Red Spectroscopy; Paw: Airway Pressure; Peso: esophageal Pressure; Vte: Expiratory Tidal Volume; Vti: Inspiratory Tidal Volume; EtCO<sub>2</sub>: End-Tidal CO<sub>2</sub>; pH: Hydrogen Potential; P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of carbon dioxide; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: arterial partial pressure of oxygen; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>: alveolar partial pressure of oxygen; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonate; Hb: hemoglobin; SpO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation; BNP: brain natriuretic peptide; NSE: Neuron-specific Enolase; S100B: S100 calcium-binding protein B. Values are given as mean ± SD.



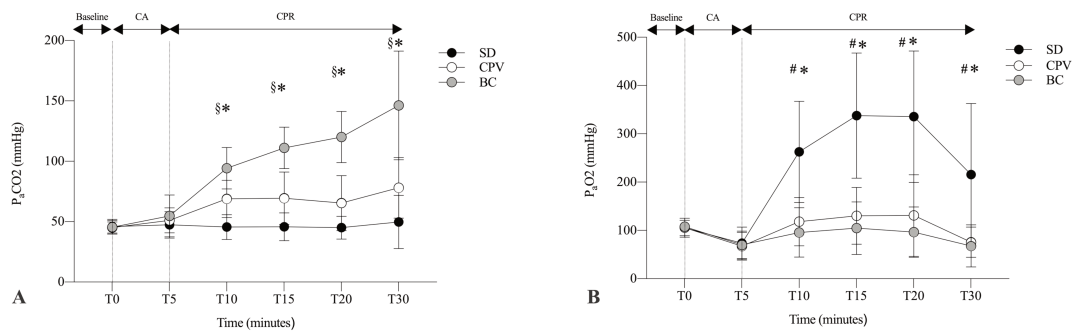
## Blood gases and ventilation measurements.

From T10 to T30, the evolution of pH was significantly different ( $p < 0.05$ ) as detailed in Table 2. PaCO<sub>2</sub> was significantly higher in the BC-group ( $> 90$  mmHg) (Table 2, Figure 2A) with a positive effect of time ( $p < 0.001$ ; Table ESM 1.1); PaO<sub>2</sub> was significantly higher in the SD group ( $> 200$  mmHg) (Table 2, Figure 2B) with no effect of time ( $p = 0.69$ ; Table ESM 1.2). The tidal volume (V<sub>ti</sub>) delivered was significantly dependent of the device tested ( $p < 0.001$ ), with higher volume for SD-group, as well as higher Paw and intra-thoracic pressure. (Table 3).

Parameters	T10			T20			T30			<i>p</i> (Kruskal-Wallis)
	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	
<b>Blood Gaz</b>										
pH	7.32 ± 0.11	7.21 ± 0.07	7.11 ± 0.06	7.25 ± 0.1	7.15 ± 0.11	6.98 ± 0.06	7.19 ± 0.14	7.05 ± 0.14	6.89 ± 0.10	< 0.01 *
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	45.5 ± 10.3	68.9 ± 15.4	94.3 ± 17.2	45 ± 9.4	65.4 ± 22.7	120.1 ± 21.2	49.8 ± 22.1	78 ± 25.1	146.3 ± 45	< 0.01 *
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	263 ± 105	118 ± 50	96 ± 51	336 ± 136	131 ± 84	96 ± 52	216 ± 147	76 ± 31	68 ± 44	< 0.01 *
P <sub>A</sub> O <sub>2</sub> (mmHg)	656 ± 13	626 ± 19	595 ± 21	657 ± 12	631 ± 28	563 ± 26	651 ± 28	616 ± 31	530 ± 56	0.21
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol.L <sup>-1</sup> )	20.8 ± 1.8	23.8 ± 2.7	27.2 ± 3.3	17.8 ± 1.6	19.5 ± 2.9	24.9 ± 2.7	16 ± 2.2	18.6 ± 2.2	24.1 ± 4.4	< 0.01 *
Hb (g.dL <sup>-1</sup> )	11.7 ± 1.5	12.3 ± 0.9	11.9 ± 1.6	11.4 ± 1.6	12.2 ± 0.9	12.1 ± 1.8	11.6 ± 1.9	12.7 ± 1.1	12.4 ± 2.4	< 0.01 #
SpO <sub>2</sub> (%)	99 ± 3	91 ± 7	82 ± 15	99 ± 1	90 ± 7	79 ± 17	89 ± 18	77 ± 14	70 ± 14	< 0.01 *
Lactate (mmol.L <sup>-1</sup> )							7.5 ± 1.2	8.5 ± 0.9	8.2 ± 1.7	0.83

**Table 2:** Blood gas parameters evolution after randomization

SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group; pH: Hydrogen Potential; PaCO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of oxygen; P<sub>A</sub>O<sub>2</sub>: alveolar partial pressure of oxygen; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonate; Hb: hemoglobin; SpO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation. Values are given as mean ± SD. Kruskal-Wallis one-way analysis of variance was used to compare continuous variables. The sign displays the bonferroni corrected p-values from pairwise comparisons between groups performed by the Dunn's post hoc test and Dunn's post-hoc test was used to compare groups: # SD vs. CPV, \* SD vs. BC, § CPV vs. BC



**Figure 2:** Blood gas evolution according to the ventilatory mode randomization.

A: PaCO<sub>2</sub> arterial serum level of CO<sub>2</sub> (carbon dioxide partial pressure) evolution; B: PaO<sub>2</sub> arterial serum level of O<sub>2</sub> (oxygen partial pressure) evolution; SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group. Values are given as mean ± SD. The sign displays the bonferroni corrected p-values from pairwise comparisons between groups performed by the Dunn's post hoc test: # SD vs. CPV, \* SD vs. BC, § CPV vs. BC

## Hemodynamics, cerebral perfusion and injury parameters during CPR

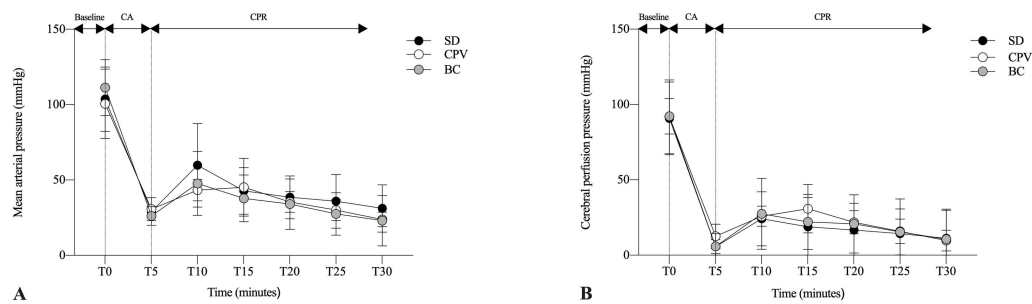
MAP, CVP, CBF, t-rSO<sub>2</sub>, lactate evolution were not impacted by the ventilation strategies (Table 3, Figure 2.A). There was no between groups (SD vs. CPV vs. BC) difference concerning BNP serum level (pg.mL<sup>-1</sup>) at the end of protocol (37±10 vs. 31±6 vs. 30±6;  $p = 0.43$ ). There was no ventilatory impact on CePP and c-rSO<sub>2</sub> (Table 3, Figure 2.B). Cerebral parenchyma injury did not revealed differences between groups (SD vs. CPV vs. BC) assessed at the end of protocol

by NSE ( $2\pm 0.1$  vs.  $2\pm 0.2$  vs.  $2\pm 1$ ;  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;  $p=0.43$ ) and SB100 ( $1.4\pm 0.4$  vs.  $1.4\pm 0.2$  vs.  $1.7\pm 0.4$ ;  $p=0.43$ ). All animals present asystolia at chest compression interruption.

Parameters	T10			T15			T20			T25			T30			$p$ (Kruskal-Wallis)
	SD (n=8)	CPV(n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	SD (n=8)	CPV (n=8)	BC (n=8)	
<b>Haemodynamic</b>																
SAP (mmHg)	107 ± 35	79 ± 17	90 ± 40	85 ± 39	73 ± 28	67 ± 30	71 ± 29	61 ± 18	58 ± 33	66 ± 34	50 ± 15	43 ± 23	56 ± 33	38 ± 10	33 ± 26	0.41
DAP (mmHg)	36 ± 31	25 ± 5	27 ± 12	22 ± 5	30 ± 16	23 ± 9	22 ± 7	22 ± 4	22 ± 9	21 ± 10	20 ± 5	20 ± 9	18 ± 8	16 ± 3	18 ± 12	0.98
MAP (mmHg)	60 ± 28	43 ± 7	48 ± 21	43 ± 15	45 ± 19	38 ± 15	39 ± 14	35 ± 7	34 ± 17	36 ± 18	30 ± 7	28 ± 14	31 ± 16	24 ± 5	23 ± 17	0.54
CBF (ml·min <sup>-1</sup> )	80 ± 11	110 ± 159	98 ± 118	68 ± 38	67 ± 38	47 ± 51	66 ± 25	49 ± 21	37 ± 28	56 ± 26	36 ± 26	40 ± 44	45 ± 28	17 ± 25	17 ± 19	0.45
CVP (mmHg)	38 ± 18	40 ± 31	38 ± 17	33 ± 18	29 ± 17	30 ± 9	29 ± 14	27 ± 16	28 ± 10	28 ± 13	25 ± 15	26 ± 9	27 ± 11	25 ± 14	26 ± 9	0.65
<b>Cerebral and tissular</b>																
ICP (mmHg)	25 ± 6	22 ± 11	20 ± 7	23 ± 6	16 ± 5	17 ± 9	21 ± 7	14 ± 5	16 ± 9	21 ± 7	14 ± 5	16 ± 9	20 ± 7	13 ± 5	16 ± 8	0.02 #
CePP (mmHg)	24 ± 18	26 ± 7	27 ± 23	19 ± 19	31 ± 16	22 ± 18	17 ± 18	22 ± 8	21 ± 19	15 ± 23	16 ± 8	15 ± 15	11 ± 19	10 ± 7	11 ± 19	0.76
c-rSO <sub>2</sub> (%)	40 ± 3	41 ± 7	41 ± 7	41 ± 4	43 ± 5	42 ± 6	41 ± 4	42 ± 6	42 ± 6	40 ± 5	41 ± 7	41 ± 7	39 ± 5	41 ± 7	41 ± 7	0.11
t-rSO <sub>2</sub> (%)	23 ± 9	25 ± 6	17 ± 10	37 ± 4	37 ± 2	36 ± 4	36 ± 5	36 ± 3	33 ± 5	30 ± 11	29 ± 10	21 ± 10	26 ± 14	24 ± 10	17 ± 10	0.29
<b>Ventilatory</b>																
EiCO <sub>2</sub> (mmHg)	25 ± 11	24 ± 12	28 ± 6	32 ± 11	56 ± 36	50 ± 33	27 ± 8	59 ± 35	52 ± 33	18 ± 3	57 ± 36	49 ± 29	13 ± 5	48 ± 28	40 ± 23	0.09
Paw (cmH <sub>2</sub> O)	16 ± 11	12 ± 6	6 ± 4	15 ± 10	12 ± 6	7 ± 4	15 ± 10	12 ± 6	6 ± 3	15 ± 11	12 ± 6	6 ± 3	15 ± 10	12 ± 5	6 ± 3	< 0.01 *
Peso (cmH <sub>2</sub> O)	37 ± 22	26 ± 28	27 ± 24	32 ± 21	23 ± 25	23 ± 20	31 ± 20	21 ± 22	22 ± 18	31 ± 21	21 ± 22	22 ± 17	31 ± 22	21 ± 22	22 ± 17	< 0.01 #
PL (cmH <sub>2</sub> O)	-20 ± 18	-15 ± 22	-21 ± 20	-16 ± 16	-11 ± 19	-17 ± 17	-15 ± 15	-10 ± 17	-16 ± 15	-15 ± 16	-9 ± 17	-16 ± 14	-15 ± 17	-9 ± 16	-16 ± 14	< 0.01 §
Vt (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	11.4 ± 1.6	5.5 ± 1.5	4.5 ± 1.7	11.4 ± 1.4	5.4 ± 1.8	4.3 ± 1.7	11.3 ± 1.3	5.4 ± 1.8	4.4 ± 1.8	11.3 ± 2	5.4 ± 1.8	4.3 ± 1.8	11.4 ± 2	5.6 ± 2.1	4.3 ± 2	< 0.01 *
Vte (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	7.1 ± 4.1	4.8 ± 1.4	4 ± 1.6	7.5 ± 3.9	4.8 ± 1.4	3.9 ± 1.5	7.1 ± 3.8	5.1 ± 1	3.8 ± 1.6	8.5 ± 5.2	5.3 ± 1.3	3.9 ± 1.6	7.9 ± 3.8	5.3 ± 1.3	3.9 ± 2	< 0.01 *

**Table 3:** Haemodynamic, cerebral, tissular, ventilatory parameters evolution after randomization.

SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group; SAP: Systolic Arterial Pressure; DAP: Diastolic Arterial Pressure; MAP: Mean Arterial Pressure; CBF: carotid blood flow; CVP: Central Venous Pressure; ICP: Intra Cranial Pressure; CePP: Cerebral Perfusion Pressure; c-rSO<sub>2</sub>: regional saturation measured with Near Infra Red Spectroscopy; t-rSO<sub>2</sub>: tissular Near Infra Red Spectroscopy; Paw: Airway Pressure; Peso: esophageal Pressure; PL: Transpulmonary pressure; Vt: Inspiratory Tidal Volume; Vte: Expiratory Tidal Volume. Values are given as mean ± SD. Kruskal–Wallis one-way analysis of variance was used to compare continuous variables. The sign displays the bonferroni corrected p-values from pairwise comparisons between groups performed by the Dunn's post hoc test: # SD vs. CPV, \* SD vs. BC, § CPV vs. BC.

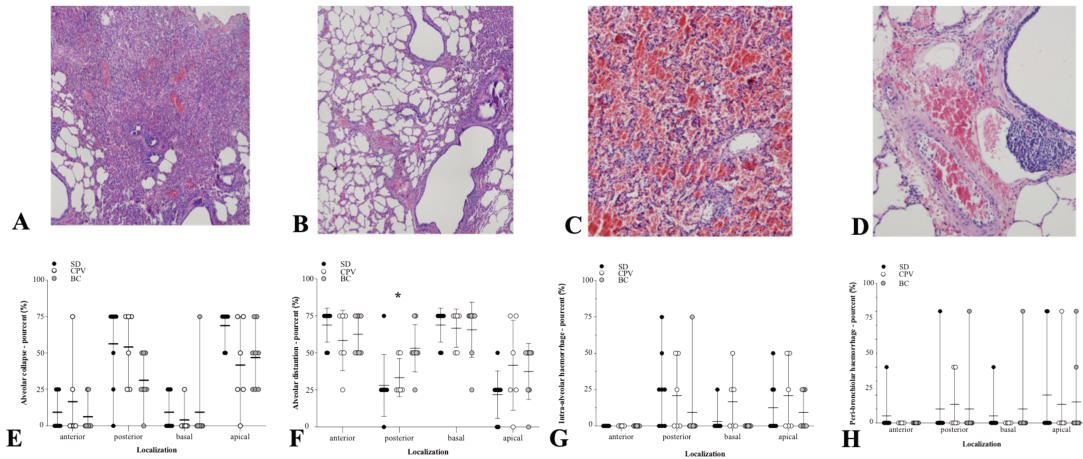


**Figure 3:** Macro-haemodynamic parameters evolution during the protocol evolution.

A: mean arterial pressure evolution according to the tree groups; B: cerebral perfusion pressure (CePP) evolution. CePP is calculate as mean arterial pressure minus intracranial pressure. SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group. Values are given as mean ± SD. Kruskal–Wallis one-way analysis of variance was used to compare continuous variables, p-values from pairwise comparisons between groups performed by the Dunn's post hoc test: # SD vs. CPV, \* SD vs. BC, § CPV vs. BC.

### Histopathological changes.

Macroscopic estimation of the lung infarction was not different between the three groups ( $p=0.09$ ). The microscopic analysis of alveolar collapse, alveolar distension, intra-alveolar haemorrhage and peri-bronchiolar haemorrhage, are illustrated in Figure 4 with the histopathological changes.



**Figure 4:** Post mortem histology analysis of lung injury.

A: histology of collapse; B: histology of distension; C: histology of intra-alveolar haemorrhage; D: histology of peri-bronchiolar haemorrhage; E: percentage of alveolar collapse regarding localization; F: percentage of alveolar distention regarding localization; G: percentage of intra-alveolar haemorrhage regarding localization; H: percentage of peri-bronchiolar haemorrhage regarding localization. SD: Standard ventilation Group; CPV: Cardio-Pulmonary Ventilation Group; BC: B-CARD Group

## DISCUSSION

The main results of our study are that (i) standard ventilation at FiO<sub>2</sub> 100% was associated with major hyperoxia and efficient CO<sub>2</sub> removal; (ii) CPV was associated with normoxia and efficient CO<sub>2</sub> removal; (iii) B-CARD was associated with normoxia and major hypercapnia. Despite these differences, the ventilatory strategy did not impact hemodynamic and cerebral parameters. Therefore, in this experimental model, CPV is the only ventilatory mode that maintained arterial PO<sub>2</sub> and alveolar ventilation in the accepted range without impacting hemodynamics and cerebral perfusion/oxygenation.

### Hyperoxia and hypercapnia issue.

Hyperoxia is still an issue leading to significant neurological damage (21,22). If the question is now well focused on the oxygenation target of patients in post-cardiac arrest (avoid hyperoxia as much as possible), the target during cardiopulmonary resuscitation remains unknown (19–21) and will require further clinical investigations (23). Standard ventilation at FiO<sub>2</sub> 1 was associated with a marked hyperoxia that could be explain by an higher V<sub>t</sub>. In order to avoid the potential toxicity of hyperoxia, a practical conclusion would be to titrate FiO<sub>2</sub> during CPR which is impossible in the Out of hospital cardiac arrest. Therefore, ILCOR recommends giving the highest feasible inspired oxygen concentration during cardiac arrest to maximize oxygen delivery to the brain thereby minimizing hypoxic-ischemic injury. Immediately after ROSC, as soon as arterial blood oxygen saturation can be monitored reliably, titrate the inspired oxygen concentration is recommended to maintain the arterial blood oxygen saturation between 94–98% or arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>) of 10–13 kPa or 75–100 mmHg (24).

We observe a significant difference in arterial level of CO<sub>2</sub> depending on the ventilation strategy used. Hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg) directly disables the organism's acid-base balance and thus has a direct impact on all organ's performances. While we were able to identify a very moderate increase in PaCO<sub>2</sub> in the SD group, we found a significant increase in PaCO<sub>2</sub> in the B-Card group and no major hypercapnia in the CPV group. This hypercapnia could be explained, based on the  $\Delta V_{ti}$ - $V_{te}$  measurement, by trapping of the inspired volume with no exhaling during the compression phase. However, Schneider et al. were able to determine that, compared to normocapnia, hypercapnia was associated with a higher probability of survival regardless of the patient's neurological state (25). In addition, Eastwood et al. in a multicenter prospective study highlighted that moderate hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> 50-55 mmHg) compared to normocapnia (PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg) induced a decrease in brain injury biomarker (NSE) production (26). Other trials are in progress (NCT03114033) assessing this therapeutic target. In our model, in BC group, a major hypercapnia was observed but had no positive nor negative consequences on cerebral perfusion measurement or NIRS parameters when compared to the two other group. Classically, moderate hypercapnia increases cerebral blood flow and may also improve cerebral oxygenation. On the other hand, extreme hypercapnia, worsened lesion volume vs. mild hypocapnia and normocapnia (27). In our model, in BC group, a major hypercapnia was observed but had no positive nor negative consequences on cerebral perfusion measurement or NIRS parameters when compared to the two other group. Finally, and all in one, the absence of variation of cerebral perfusion parameters in the BC group when compared to normocapnic groups is evoking of a loss of cerebrovascular reactivity to CO<sub>2</sub> in this experimental model.

Finally, brain biomarkers trends were not correlated with PaCO<sub>2</sub> level after 30 min of CPR.

### **Hemodynamic issue**

We did not find any impact on hemodynamic parameters (no difference on MAP, CVP) or on brain circulation regardless of the ventilatory strategy used (no difference on CePP, NIRS) despite the major variations in PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub>. In parallel, hyperoxia can have a direct vasoconstrictor effect, which can lead to a reduction in cerebral blood flow, thus increasing cerebral ischemia (28). In our model, CPV mode seemed to allow acceptable oxygenation and decarboxylation without hemodynamic impairment. Low MAP level did not allow us to explore the question of cerebral autoregulation (29), neither the relationship between NIRS and cerebral blood flow or CVP (30). One key point of the influence of ventilation on hemodynamics is the impact of PEEP level during CPR (5). This subject is still controversial; for some authors applying PEEP could impact venous return by increasing intrathoracic pressure and have a negative impact on circulation (31); for others applying PEEP could enhance the airway opening and increase blood flow (32,33). In our study we did not observe any impact on the right heart of PEEP level in CPV (PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O) nor B-Card (PEEP 5 cmH<sub>2</sub>O) strategy compared to Standard-group (PEEP 0 cmH<sub>2</sub>O), and no macro-hemodynamic impairment.

### **Limitations**

However, our study has several limitations. First of all, we decided not to use catecholamines during resuscitation in order to avoid their effect on gas exchanges, acid/basic balance and

hemodynamics. We chose to stop CPR at the end of the experiment with no ROSC goal because we didn't have the foresight to assess the animal's prognosis. Secondly, B-CARD strategy tested as permissive hypercapnia was probably put in difficulty with an increased experimental dead space due to the sensors necessary to the experiment. Nevertheless, the major hypercapnia observed did not influence hemodynamic parameters or cerebral perfusion. Finally, in a small pilot study in humans performed during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device, the authors also found a marked hypercapnia in using a similar device (9). Thirdly, we did not observe any intrathoracic airway closure in our model (34) suggesting that porcine and human respiratory systems may behave differently. Indeed, the rather "peak" shape of the pig chest can also lead to some differences in analysis regarding gas exchanges and the effectiveness of active compression decompression. It would be interesting to be able to assess our hypotheses on revitalized cadavers in order to confirm the reproducibility of our results. Fourthly, choice was made to involve as few animals as possible to achieve research aims because of ethical concerns.

## **CONCLUSION**

Ventilation modalities in this porcine model of prolonged CPR influenced oxygenation and decarboxylation without impairing circulation and cerebral perfusion. Synchronized bi-level pressure-controlled ventilation 'use avoid hyperoxia and was as efficient as asynchronized volume ventilation to maintain alveolar ventilation and systemic perfusion during prolonged CPR.

## **REFERENCES**

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115–51.
2. Nolan JP, Maconochie I, Soar J, Olasveengen TM, Greif R, Wyckoff MH, et al. Executive Summary 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2020 Nov;156:A1–22.
3. Cordioli RL, Lyazidi A, Rey N, Granier J-M, Savary D, Brochard L, et al. Impact of ventilation strategies during chest compression. An experimental study with clinical observations. *J Appl Physiol*. 2016 Jan 15;120(2):196–203.
4. Cordioli RL, Brochard L, Suppan L, Lyazidi A, Templier F, Khoury A, et al. How Ventilation Is Delivered During Cardiopulmonary Resuscitation: An International Survey. *Respir Care*. 2018 May 8;
5. Cordioli RL, Grieco DL, Charbonney E, Richard J-C, Savary D. New physiological insights in ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Feb;25(1):37–44.

6. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015 Nov 3;132(18 Suppl 2):S444-464.
7. Idris AH. Reassessing the need for ventilation during CPR. *Ann Emerg Med*. 1996 May;27(5):569–75.
8. Bernhard M, Hossfeld B, Kumle B, Becker TK, Böttiger B, Birkholz T. Don't forget to ventilate during cardiopulmonary resuscitation with mechanical chest compression devices. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(8):553–6.
9. Fuest K, Dorfhuber F, Lorenz M, von Dincklage F, Mörgeli R, Kuhn KF, et al. Comparison of volume-controlled, pressure-controlled, and chest compression-induced ventilation during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device: A randomized clinical pilot study. *Resuscitation*. 2021 Jul 22;166:85–92.
10. Vissers G, Soar J, Monsieurs KG. Ventilation rate in adults with a tracheal tube during cardiopulmonary resuscitation: A systematic review. *Resuscitation*. 2017 Oct;119:5–12.
11. Grieco DL, J Brochard L, Drouet A, Telias I, Delisle S, Bronchti G, et al. Intrathoracic Airway Closure Impacts CO2 Signal and Delivered Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 15;199(6):728–37.
12. Saïssy JM, Boussignac G, Cheptel E, Rouvin B, Fontaine D, Bargues L, et al. Efficacy of continuous insufflation of oxygen combined with active cardiac compression-decompression during out-of-hospital cardiorespiratory arrest. *Anesthesiology*. 2000 Jun;92(6):1523–30.
13. Bertrand C, Hemery F, Carli P, Goldstein P, Espesson C, Rüttimann M, et al. Constant flow insufflation of oxygen as the sole mode of ventilation during out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2006 Jun;32(6):843–51.
14. Georges Boussignac, Fabrice Galia, Hervé Roy, Michel Blanche, Julie Oudet, Jean-Claude Deslandes, et al. Comparative testing of a No–No Flow new ventilation device during experimental cardio pul- monary resuscitation on a lung-simulation system. *Resuscitation* 2015;96:49.
15. Deakin CD, O'Neill JF, Tabor T. Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? *Resuscitation*. 2007 Oct;75(1):53–9.
16. Vygon. Vygon launches b-card, an innovative device that combines continuous chest compressions and dynamic oxygenation for CPR. Vygon; 2016 <https://www.vygon.com/wp-content/uploads/2016/09/160808-vygon-b-card-en-final.pdf>.
17. Moore JC, Lamhaut L, Hutin A, Dodd KW, Robinson AE, Lick MC, et al. Evaluation of the Boussignac Cardiac arrest device (B-card) during cardiopulmonary resuscitation in an animal model. *Resuscitation*. 2017;119:81–8.
18. Nichol G, Leroux B, Wang H, Callaway CW, Sopko G, Weisfeldt M, et al. Trial of Continuous or Interrupted Chest Compressions during CPR. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2203–14.
19. Fritz C, Kimmoun A, Vanhuysse F, Trifan BF, Orlowski S, Falanga A, et al. High Versus Low Blood-Pressure Target in Experimental Ischemic Prolonged Cardiac Arrest Treated with Extra Corporeal Life Support. *Shock*. 2017 Jun;47(6):759–64.

20. West JB. Respiratory physiology: The Essentials 2012, 9 ed., Lippincott Williams & Wilkins, 24-5. In.
21. Wang C-H, Chang W-T, Huang C-H, Tsai M-S, Yu P-H, Wang A-Y, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. 2014 Sep;85(9):1142–8.
22. Douzinas EE, Patsouris E, Kypriades EM, Makris DJ, Andrianakis I, Korkolopoulou P, et al. Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult. *Intensive Care Med*. 2001 May;27(5):905–10.
23. Skrifvars MB. Towards interventional trials on the use of oxygen during and after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016 Apr;101:A3-4.
24. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med*. 2021 Apr;47(4):369–421.
25. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Lipcsey M, Pilcher D, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Jul;84(7):927–34.
26. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, Peck L, Young H, Tanaka A, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation*. 2016;104:83–90.
27. Vannucci RC, Towfighi J, Brucklacher RM, Vannucci SJ. Effect of extreme hypercapnia on hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat. *Pediatr Res*. 2001 Jun;49(6):799–803.
28. Dyson A, Stidwill R, Taylor V, Singer M. The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage. *Intensive Care Med*. 2009 Oct;35(10):1783–91.
29. van den Brule JMD, van der Hoeven JG, Hoedemaekers CWE. Cerebral Perfusion and Cerebral Autoregulation after Cardiac Arrest. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4143636.
30. Schnaubelt S, Sulzgruber P, Menger J, Skhirtladze-Dworschak K, Sterz F, Dworschak M. Regional cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation as a predictor of return of spontaneous circulation and favourable neurological outcome - A review of the current literature. *Resuscitation*. 2018 Apr;125:39–47.
31. Hodgkin BC, Lambrew CT, Lawrence FH, Angelakos ET. Effects of PEEP and of increased frequency of ventilation during CPR. *Crit Care Med*. 1980 Mar;8(3):123–6.
32. Voelckel WG, Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, Plaisance P, Wenzel V, et al. The effects of positive end-expiratory pressure during active compression decompression cardiopulmonary resuscitation with the inspiratory threshold valve. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):967–74.
33. McCaul C, Kornecki A, Engelberts D, McNamara P, Kavanagh BP. Positive end-expiratory pressure improves survival in a rodent model of cardiopulmonary resuscitation using high-dose epinephrine. *Anesth Analg*. 2009 Oct;109(4):1202–8.
34. Charbonney E, Delisle S, Savary D, Bronchti G, Rigollot M, Drouet A, et al. A new physiological model for studying the effect of chest compression and ventilation during cardiopulmonary resuscitation: The Thiel cadaver. *Resuscitation*. 2018;125:135–42.

## SUPPLEMENTARY MATERIALS

PaCO <sub>2</sub> (mmHg)		OR [IC95%]	P value (Wald test)
Type	SD (ref)	1	/
	CPV	1.32 [1.14-1.52]	<0.001
	BC	1.88 [1.65-2.14]	<0.001
Time	(minute)	1.02 [1.01-1.03]	<0.001

**ESM Table 1.1:** Results of the logistic regression model for PaCO<sub>2</sub> comparison between group over time (*for a 1 mmHg PaCO<sub>2</sub> increase*).

PaO <sub>2</sub> (mmHg)		OR [IC95%]	P value (Wald test)
Type	SD (ref)	1	/
	CPV	0.56 [0.41-0.77]	<0.001
	BC	0.48 [0.34-0.69]	<0.001
Time	(minute)	0.99 [0.99-1.01]	0.69

**ESM Table 1.2:** Results of the logistic regression model for PaO<sub>2</sub> comparison between group over time (*for a 1 mmHg PaO<sub>2</sub> increase*).



### 3.2.2.2 Commentaires

Les principaux résultats de notre étude étaient : (i) la ventilation en mode standard à FiO<sub>2</sub> 100 % était associée à une hyperoxie majeure et à une décarboxylation efficace ; (ii) le mode CPV était associé à une normoxie et à une décarboxylation efficace ; (iii) la ventilation avec B-CARD était associée à une normoxie et à une hypercapnie majeure. Malgré ces différences, la stratégie ventilatoire ne semblait pas avoir d'impact sur les paramètres hémodynamiques et cérébraux.

#### *Problématique liée à l'hyperoxie et l'hypercapnie*

L'hyperoxie est décrite comme étant associée aux pronostics neurologiques péjoratifs en post-arrêt cardiaque autant dans les modèles expérimentaux que chez l'homme (138,139). Si la question de la cible d'oxygénation des patients en post-arrêt cardiaque (éviter au maximum l'hyperoxie) est désormais bien tranchée, la cible durant la réanimation cardio-pulmonaire reste inconnue et à investiguer (140,141).

On observait une différence significative sur la mesure de PaCO<sub>2</sub> selon le mode de ventilatoire. Nous avons observé une augmentation non significative très modérée de la PaCO<sub>2</sub> dans les groupes SD et CPV mais une augmentation significative de la PaCO<sub>2</sub> dans le groupe B-CARD. Cette hypercapnie pourrait s'expliquer, par un « *trapping* » du volume inspiré sans expiration pendant la phase de compression ( $\Delta V_{ti}-V_{te}$  positif dans le groupe B-CARD). La littérature est discordante concernant l'impact de l'hypercapnie sur le pronostic des patients. Schneider et al. ont pu déterminer que, par rapport à la normocapnie, l'hypercapnie était associée à une probabilité de survie plus élevée quel que soit l'état neurologique du patient (34). De plus, Eastwood et al. dans une étude prospective multicentrique ont mis en évidence que l'hypercapnie modérée (PaCO<sub>2</sub> 50-55 mmHg) par rapport à la normocapnie (PaCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg) induisait une diminution de la production de biomarqueurs de lésions cérébrales (NSE) (142). Cependant, McKenzie et al. ont montré récemment dans une étude multicentrique sur 456 patients que comparativement à l'hypocapnie (<35mmHg) et à l'hypercapnie (>45mmHg) la normocapnie (35-45 mmHg) dans les 24 premières heures de réanimation d'un arrêt cardiaque extra-hospitalier était associée à une meilleure survie à la sortie de l'hôpital et à un an (143). Les mécanismes physiopathologiques soutenant ces observations concernant l'impact de l'hypercapnie sur le tissu cérébral post-anoxique restent difficiles à appréhender (144).

D'autres essais sont en cours (NCT03114033) évaluant des cibles thérapeutiques. Dans notre étude, les tendances des biomarqueurs cérébraux n'étaient pas corrélées avec le niveau de PaCO<sub>2</sub> après 30 min de réanimation cardiopulmonaire car probablement mesurés trop précocement. L'étude récente de Fuest et coll. (145) comparant trois modes de ventilation (volume contrôlé VC, BiPAP et CPAP) pendant la réanimation cardiopulmonaire courte (15 minutes) chez l'homme s'intéressait spécifiquement à la question du volume courant et de ses conséquences sur les échanges gazeux. Leurs résultats sur les échanges gazeux notamment la PaCO<sub>2</sub> étaient différents des nôtres avec une hypercapnie importante dans les trois différents groupes : groupe VC (96 [90-127] mmHg), groupe BiPAP (58 [42-125] mmHg), groupe CPAP (103 [60-143] mmHg). Cependant les paramètres ventilatoires étaient différents de ceux de notre étude avec une fréquence respiratoire réelle plus élevée de 27 cycles par minute dans les groupes VC et BiPAP et à 87 cycles par minute dans le groupe CPAP. Les volumes courants générés étaient mesurés dans le groupe VC à 196 [159-278] mL, dans le groupe BiPAP à 349 [137-500] mL et dans le groupe CPAP à 68 [64-83] mL. Les paramètres hémodynamiques n'étaient pas étudiés. Les auteurs concluaient à un intérêt au mode BiPAP pour la ventilation sous massage cardiaque continu.

#### *Problématique hémodynamique*

Aucun impact n'était retrouvé sur les paramètres hémodynamiques (PAM, PVC) ou sur la circulation cérébrale (PPCe, NIRS) quelle que soit la méthode ventilatoire utilisée, et ceci malgré les variations importantes de PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub>. L'hyperoxie est connue pour avoir un effet vasoconstricteur direct, qui peut entraîner une diminution du débit sanguin cérébral, augmentant ainsi l'ischémie cérébrale (146). Dans notre modèle, le mode CPV semblait permettre une oxygénation et une décarboxylation acceptables sans altération hémodynamique. Le faible niveau de PAM ne nous a pas permis d'explorer la question de l'autorégulation cérébrale, probablement abolie (147), ni la relation entre le NIRS et le débit sanguin cérébral ou la PVC (148).

L'impact du niveau de PEP appliqué pendant la RCP est un paramètre crucial pouvant influencer autant l'oxygénation que les paramètres hémodynamiques (94). Ce sujet reste encore controversé, pour certains auteurs, l'application de la PEP pourrait avoir un impact négatif sur le retour veineux en augmentant la pression intrathoracique (45);

pour d'autres, l'application de la PEP pourrait avoir un bénéfice en améliorant l'ouverture des voies respiratoires (47,149). Dans notre étude, nous n'avons observé aucun impact du niveau de PEP sur le cœur droit quelque soit la stratégie ventilatoire : CPV (PEP 5 cmH<sub>2</sub>O), B-CARD (PEP 5 cmH<sub>2</sub>O) par rapport au groupe Standard (PEP 0 cmH<sub>2</sub>O), et aucune conséquence macro-hémodynamique.

### *Limites*

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, nous avons décidé de ne pas utiliser de catécholamine lors de la réanimation afin d'éviter leurs effets sur les échanges gazeux, l'équilibre acido-basique et l'hémodynamique. Nous avons choisi d'arrêter la RCP à la fin de l'expérimentation sans objectif de RACS car nous n'avions pas comme objectif d'évaluer l'impact de nos stratégies sur le pronostic. Deuxièmement, la stratégie B-CARD avec insufflation d'O<sub>2</sub> continu a probablement été biaisée avec un espace mort expérimental accru en raison des capteurs nécessaires aux mesures (volume du pneumotachographe et des raccords estimés à 100 mL). Néanmoins, l'hypercapnie majeure observée n'a pas influencée les paramètres hémodynamiques ni la perfusion cérébrale et l'espace mort lié aux appareils de mesures était identique dans les trois groupes. Troisièmement, nous n'avons observé aucune fermeture des voies respiratoires intra-thoraciques dans notre modèle (150). Cette dernière observation suggère que les systèmes respiratoires porcins et humains peuvent potentiellement se comporter différemment. Le thorax de l'homme a une morphologie différente de celle du porc. Chez l'homme le thorax est aplati dorso-ventralement tandis que chez le porc, il est aplati latéro-latéralement. La répartition spatiale des organes intra-thoraciques chez le porc qui ne positionne jamais en décubitus dorsal est donc forcément différente en comparaison de l'homme. Les échanges gazeux et l'efficacité de la compression-décompression active pourrait donc être fortement influencés par ces dissimilitudes. Il serait intéressant d'évaluer nos hypothèses sur des cadavres humains afin de confirmer la reproductibilité de nos résultats (151). Quatrièmement, un choix volontaire d'inclure le moins d'animaux possible a été décidé par souci éthique.

### 3.2.3 Synthèse et perspective

Dans cette première partie centrée sur la ventilation pendant la RCP prolongée, nous avons montré que le mode ventilatoire a un impact majeur sur les échanges gazeux avec des risques d'hyperoxie et d'hypercapnie, sans impact hémodynamique retrouvé dans un modèle porcin.

Étonnamment, au cours des expérimentations nous avons systématiquement observé des aspects oscillants des capnogrammes. Cet aspect a été décrit comme traduisant une ouverture des voies aériennes intrathoraciques (48) (Figure 15).



Figure 15 : Exemple de capnogramme oscillant sur l'écran du ventilateur Monnal T60.

Photo JC Richard

Cette observation mérite probablement des investigations complémentaires et nécessite de s'interroger sur les différences de comportement du système ventilatoire entre l'homme et l'animal.

Une alternative au modèle animal est le modèle cadavre humain, celui-ci étant disponible dans peu de laboratoires à travers le monde. Nous avons participé dans le cadre de l'utilisation de ce modèle à des expérimentations dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la compression thoracique continue sur l'insufflation gastrique (152). Ce modèle offre la possibilité d'explorer le système ventilatoire du point de vue de la

mécanique respiratoire mais les impacts circulatoires ne sont pas évaluables sur un modèle de cadavre.

Le corolaire de ces travaux est l'évaluation et l'optimisation du rapport ventilation-perfusion (V/Q). Peu de travaux s'intéressent à cette ce paramètre pendant la RCP, essentiellement par défaut d'outils de mesure directes. Des techniques utilisant des mesures chromatographiques de gaz inertes (MIGET) ont été exploitées par certaines équipes (136,153). Dans cette optique, nous avons en parallèle de ce travail de thèse, participé au développement d'un prototype de moniteur de gaz expiré permettant d'évaluer l'ensemble des paramètres du rapport V/Q. Un modèle expérimental porcin a été développé en partenariat avec le laboratoire Rostrum Medical Inc (Vancouver, Canada) et deux équipes de recherche à Viennes (Autriche) et Sacramento (USA). Nous avons expérimenté le prototype VQm-PHM sur dix animaux au Laboratoire de Chirurgie Expérimentale de la Fondation Alain Carpentier (HEGP, Paris). Nous avons aussi créé un modèle avec quatre situations physiopathologiques permettant de tester ce prototype. Les résultats de cette étude expérimentale sont en attente de publication et l'étude clinique humaine est en cours à l'Université UC Davis de Sacramento (USA) (NTC04730063). Nous avons testé sur cinq animaux la possibilité d'utiliser ce prototype pour la réalisation de mesures pendant la RCP, cependant la difficulté d'insufflation du gaz (N<sub>2</sub>O) pendant les compressions thoraciques n'a pas permis l'analyse des données ce qui interroge sur la fiabilité des mesures réalisées avec la technique de MIGET.

### **3.3 HEMODYNAMIQUE ET ECPR**

#### **3.3.1 Contexte et objectifs des travaux expérimentaux**

La physiopathologie de l'état de choc post-arrêt cardiaque est dominée par un syndrome d'ischémie-reperfusion majeur et par une activation non spécifique de la réponse inflammatoire systémique.

Dans ce contexte, l'objectif de la thèse était d'évaluer des stratégies thérapeutiques hémodynamiques expérimentales destinées à prévenir les conséquences d'un ACR réfractaire prolongé. Dans le premier travail réalisé en partie au cours du travail de Master 2, nous nous sommes intéressés aux objectifs de pression artérielle moyenne (PAM). Ce travail a été réalisé grâce au financement de la bourse recherche Master 2 de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française).

Dans le second travail, en nous basant sur le même protocole expérimental, nous nous sommes intéressés aux objectifs de débit d'ECMO. Les travaux étaient réalisés à l'école de chirurgie de Nancy (Faculté de Médecine, Université de Lorraine) avec le soutien de l'INSERM UMR\_1116. Les chercheurs associés pour le second travail étaient : Dr Yun Luo (INSERM U1116), et Dr Nefissa Hammache (INSERM U1116).

### **3.3.2 Stratégie circulatoire : étude ECLS-PAM**

#### **3.3.2.1 Article**

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante (154) :

**High *versus* low blood-pressure target in experimental ischemic refractory cardiac arrest treated with Extra Corporeal Life Support**

Caroline Fritz; Antoine Kimmoun; Fabrice Vanhuyse; Bogdan Florin Trifan; Sophie Orlowski; Aude Falanga; Vanessa Marie; Frederique Groubatch; Eliane Albuissou; N'Guyen Tran; Bruno Levy

SHOCK, Vol. 47, No6, pp.759-764, 2017

## HIGH VERSUS LOW BLOOD-PRESSURE TARGET IN EXPERIMENTAL ISCHEMIC PROLONGED CARDIAC ARREST TREATED WITH EXTRA CORPOREAL LIFE SUPPORT

Caroline Fritz,<sup>\*†‡</sup> Antoine Kimmoun,<sup>\*†‡</sup> Fabrice Vanhuyse,<sup>†‡§</sup>  
Bogdan Florin Trifan,<sup>§</sup> Sophie Orłowski,<sup>†‡||</sup> Aude Falanga,<sup>†¶</sup>  
Vanessa Marie,<sup>†¶</sup> Frederique Groubatch,<sup>†¶</sup> Eliane Albuissou,<sup>†\*\*</sup>  
N'Guyen Tran,<sup>†¶</sup> and Bruno Levy<sup>\*†‡</sup>

<sup>\*</sup>CHRU Nancy, Service de Réanimation Médicale Brabois, Pôle Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>†</sup>Faculté de Médecine, INSERM U 1116, Groupe Choc, Equipe 2, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>‡</sup>Faculté de Médecine, Université de Lorraine, Nancy, France; <sup>§</sup>CHRU Nancy, Service de Chirurgie Cardiaque, Pôle Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France; <sup>||</sup>CHRU de Nancy, Service de Biochimie, Pôle Laboratoires Hôpital Central, Nancy, France; <sup>¶</sup>Ecole de Chirurgie, Faculté de médecine, Université de Lorraine, Nancy, France; and <sup>\*\*</sup>CHRU de Nancy, Plateforme d'aide à la recherche clinique (PARC), ESPRI-Biobase, Hôpital de Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France

Received 22 Jul 2016; first review completed 12 Aug 2016; accepted in final form 4 Nov 2016

**ABSTRACT—Background:** There is currently no recommendation for the mean arterial pressure target in the particular setting of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR) in the first hours following cardiogenic shock complicated by cardiac arrest. This study aimed to assess the effects of two different levels of mean arterial pressure on macrocirculatory, microcirculatory, and metabolic functions. **Design:** Randomized animal study. **Setting:** University research laboratory. **Intervention:** Ventricular fibrillation was induced in 14 male pigs by surgical ligation of the interventricular coronary artery. After 20 min of cardiopulmonary resuscitation, Extracorporeal Life Support (ECLS) was initiated to restore circulatory flow. Thereafter, animals were randomly allocated to a high mean arterial pressure group (High-MAP, 80–85 mm Hg) or to a standard mean arterial pressure group (Standard-MAP, 65–70 mm Hg). Assessments conducted at baseline, immediately following and 6 h after ECLS initiation were focused on lactate evolution, amount of infused fluid, and microcirculatory parameters. **Results:** There was no significant difference between the two groups at the time of ECLS initiation and at 6 h with regard to lactate levels (High-MAP vs. Standard-MAP: 8.8 [6.7–12.9] vs. 9.6 [9.1–9.8] mmol·l<sup>-1</sup>,  $P=0.779$  and 8.9 [4.3–11.1] vs. 3.3 [2.4–11] mmol·l<sup>-1</sup>,  $P=0.603$ ). Infused fluid volume did not significantly differ between the two groups (4,000 [3,500–12,000] vs. 5,000 [2,500–18,000] mL,  $P=0.977$ ). There was also no significant difference between the two groups regarding renal and liver functions, and sublingual capillary microvascular flow index assessed by Sidestream Dark Field imaging. **Conclusion:** Compared with a standard mean arterial pressure regimen, targeting a high mean arterial pressure in the first hours of an experimental ECPR model did not result in any hemodynamic improvement nor in a decrease in the amount of infused fluid.

**KEYWORDS—**Blood pressure, cardiac arrest, ECLS, lactate

### INTRODUCTION

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is increasingly used to support patients with refractory cardiogenic shock (1). Sixty percent of the patients treated with ECLS for cardiogenic shock due to myocardial infarction had a cardiac arrest before ECLS run (2) and in approximately 15% to 20% of

cases, ECMO was run under cardiac arrest. Moreover, in and out of hospital refractory cardiac arrest likely due to myocardial infarction may also be treated in specialized centers with ECMO. To be eligible for ECLS, the no-flow period should be zero or very low, immediate advance life support should be performed and the cause of the cardiac arrest should be reversible. In the first 24 h following ECLS implantation, patients most often present a severe ischemia-reperfusion syndrome as a consequence of the recovery of circulatory flow. This syndrome shares a similar pathophysiology with septic shock including a cytokine release storm and an increase in nitric oxide production. The resulting vasoplegia can ultimately decrease mean arterial pressure (MAP) and impair ECLS pump flow (3, 4). In this instance, an inadequate pump flow output could reduce tissue perfusion and slow down lactate clearance, which is known to be a relevant outcome marker for patients under ECLS (5–7).

There is no consensus regarding the MAP target in prolonged cardiac arrest treated by ECLS (E-CPR). Translated from the Surviving Sepsis Campaign consensus, a 65 mm Hg MAP is

Address reprint requests to Bruno Levy, MD, PhD, CHRU Nancy, Service de Réanimation Médicale Brabois, Pôle Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre les Nancy, France. E-mail: blevy5463@gmail.com

The authors disclosed that they received a support from Maquet SAS France, which provides ECLS circuits for laboratory investigations. No other reprints will be ordered.

CF and AK equally participated to the work.

Dr CF received support for article research from “Bourse Année Recherche” and “Bourse Master II” respectively from the French Ministry of Health and from the French Intensive Care Society (FICS).

The authors report no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citation appears in the printed text and is provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.shockjournal.com](http://www.shockjournal.com)).

DOI: 10.1097/SHK.0000000000000793  
Copyright © 2016 by the Shock Society



empirically applied by most physicians (8). To reach this target, a large quantity of fluids is commonly administered albeit at the risk of frequent fluid overload associated with poor outcome (9).

To avoid such overload, a new therapeutic strategy would be to increase MAP with norepinephrine to improve mean systemic pressure and to induce a shift in blood flow from unstressed to stressed compartments through stimulation of venous  $\alpha$ -1 adrenoceptors (10). In non-refractory cardiogenic shock, increasing MAP has been associated with improved microcirculatory parameters (11). Thus, it could be hypothesized that in the initial management of E-CPR patients, a higher MAP could improve lactate clearance and reduce the amount of infused fluid.

In light of the above, using an experimental model of cardiogenic shock complicated by a prolonged cardiac arrest mimicking the clinical setting, the present study aimed to assess the effects of two MAP targets (65–70 mm Hg vs. 80–85 mm Hg) in the first 6 h after ECLS initiation, on lactate evolution, amount of infused fluid, kidney and liver functions, as well as on microcirculation.

## MATERIALS AND METHODS

### Animal model

All experiments were reviewed and approved by the Nancy University Ethics Committee for Animal Experimentation (APAFIS number 3204). The procedure for the care and sacrifice of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals.

**Surgery:** Twenty-one domestic male pigs (*Landrace*) weighing 44 kg to 65 kg were anaesthetized, paralyzed and ventilated as previously published (12). A detailed initial animal preparation is provided in electronic supplemental material 1 (ESM 1, <http://links.lww.com/SHK/A506>).

Specifically for the procedure, after dissection of neck vessels, a catheter was introduced in the right carotid artery (Seldicath, Plastimed Prodmed, France) to monitor systemic blood pressure. A pulmonary arterial catheter was inserted via the right internal jugular vein to measure mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) (Swan-Ganz catheter, Edwards Lifesciences, Irvine, Calif), after which a median sternotomy and pericardiectomy were performed. The left anterior descending coronary artery was isolated and a Prolene (5/0, Ethicon, Somerville, NJ) snare was placed for ligation. Transit time flow probes (Transonic Systems Inc, Ithaca, NY) were placed on the left anterior descending coronary artery and on the right renal artery.

The ECLS circuit consisted of a console, a centrifugal pump (Rotaflow Centrifugal Pump System, Maquet, Germany), and a tubing set. A membrane oxygenator (Affinity Fusion Oxygenator, Medtronic Perfusion System, Dublin, Ireland) was linked to a mechanical gas blender system (Sechrist Model 20090, Sechrist, Anaheim, Calif). The venous inflow cannula (21 Fr, Biomedicus cannulae, Medtronic, or 29 Fr/29 Fr, Atrio-cave cannulae, Edwards Lifesciences) was inserted prior to the cardiac arrest period into the femoral vein or in the right atrium according to local surgical conditions while the femoral arterial outflow cannula (15 Fr, Biomedicus cannulae, Medtronic) was inserted into the femoral artery. The oxygen/air blender and sweep gas flow were adjusted to maintain PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> in the ranges of 75 mm Hg to 100 mm Hg and 30 mm Hg to 48 mm Hg, respectively. An unfractionated heparin bolus (50 U.kg<sup>-1</sup> IV) was administered immediately after ECLS implantation.

Core body temperature was measured via a rectal probe and maintained at 38°C. After surgery and prior to any measurement, animals were stabilized during 30 min.

### Measured parameters

**Hemodynamics**—The following parameters were continuously monitored and recorded: heart rate, MAP, renal, and coronary arterial flows. Data were computed using a designated analysis program (IO × 2.4.2.6, EMKA Technologies, Paris, France).

**Microcirculation**—Microcirculation was assessed using a Sidestream Dark Field (SDF) imaging device (Microscan, MicroVision Medical, Amsterdam-Zuidoost, The Netherlands) and image analysis was computed using the Automated Vascular Analysis software (AVA 3.0 Software, MicroVision Medical). Detailed methodology is provided in ESM 1, <http://links.lww.com/SHK/A506>.

**Biology**—Arterial blood gas, SVO<sub>2</sub>, hemoglobin, and lactate levels were assessed in an acid–base and co-oxymeter analyzer at 38°C (VetStat, IDEXX Laboratories, Westbrook, Maine). Lactate concentrations were determined using a Statstrip Lactate Xpress Meter (Nova Biomedical, Flintshire, UK). Plasma creatinine, aspartate aminotransferase (AST), and alanine transaminase (ALT) levels were measured using a chemistry analyser (AU 680, Beckman Coulter, Brea, Calif).

### Experimental protocol

**Cardiac arrest model**—Myocardial infarction was induced by the proximal ligation of the left coronary artery using a temporary tourniquet with a vessel loop. After ligation, ST elevation on electrocardiography, asynergy as well as a change in color in the ventricular myocardium occurred in all animals. Considering the proximal level of the coronary ligation, cardiogenic shock was systematically followed by a cardiac arrest. Cardiac arrest was treated with internal massage at 100/min and:

1. in the event of ventricular fibrillation, three internal defibrillations were first attempted at 20 joules. Each defibrillation cycle was followed by 2 min of internal massage
2. in the event of non-shockable cardiac arrest, internal massage was pursued
3. since the primary goal was to obtain a prolonged cardiac arrest, epinephrine was not used.

After 20 min of cardiac arrest, ECLS was initiated. Ischemia by LAD occlusion was continued for 60 min after the ECLS run and reperfusion was allowed from H1 to H6 in all animals

**Hemodynamic management after ECLS initiation**—ECLS was started after 20 min of low flow at a fixed pump flow based on a theoretical cardiac output of 70 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. The vasopressor norepinephrine was used (Mylan, USA) to reach the targeted MAP. Volume expansion (NaCl 0.9%, B. Braun Medical, France) was used in case of decreased blood flow or in case of jerking or shaking movements of the cannulae.

**Groups.** Animals were randomly assigned into two groups at the time of ECLS initiation:

1. a Standard-MAP group at 65 mm Hg to 70 mm Hg
2. a High-MAP group at 80 mm Hg to 85 mm Hg.

These targets were defined from prior clinical study (13).

The targeted MAP was reached following the hemodynamic protocol above.

**Timing of measurements**—Hemodynamic measurements and standard biological assays (arterial blood gas, lactataemia) were collected after surgery at baseline, after 20 min of refractory cardiac arrest (at initiation of ECLS) (H0) and after 6 h under ECLS (H6). Renal and arterial flows were continuously recorded. For technical reasons during cardiac arrest, SDF parameters were measured at baseline, immediately after ECLS onset and after 6 h under ECLS (H6). Blood samples for creatinine, AST, and ALT assays were specifically collected at baseline and H6.

**Exclusion criteria:** Animals were excluded if a major hemorrhagic syndrome occurred before randomization and if the ECLS device failed to provide the theoretical pump flow.

**Data analysis**—Quantitative variables are reported as median and interquartile range. The Mann–Whitney test was used for comparison between the two groups. Changes in the variables over time and across groups were examined using the Wilcoxon signed-rank test or the Friedman test. Statistical analyses were performed using IBM SPSS 22.0 statistical software, with the statistician being blinded to the nature of the interventions. *P* values <0.05 were considered to be statistically significant.

## RESULTS

The procedure was performed in 21 animals. Seven animals were excluded prior to randomization due to major hemorrhagic shock during surgery (*n* = 5) and ECLS dysfunction (*n* = 2). All other animals were included: seven in the Standard-MAP group and seven in the High-MAP group.

### Model characterization (ESM1 Tables E1, E2, <http://links.lww.com/SHK/A506> and Table 1)

Following the surgery, the two groups were similar at baseline for all hemodynamic and microcirculatory parameters

TABLE 1. Hemodynamic, metabolic, and microcirculatory parameters at baseline versus shock time (H0)

Parameters	Baseline n = 14		H0 n = 14		P
Heart rate (bpm)	98	[81.25–102.8]	0	[0–0]	<0.001
Mean arterial pressure (mm Hg)	79	[74.75–95.5]	36	[30.5–41.25]	<0.001
pH	7.41	[7.39–7.46]	7.17	[7.08–7.26]	<0.001
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	44	[40.75–54]	38.5	[32.75–42.25]	0.013
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	172.5	[116.3–308.8]	108	[83.75–185.3]	0.113
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol.l <sup>-1</sup> )	27.5	[26–29]	14.4	[12–16.88]	<0.001
SpO <sub>2</sub> (%)	100	[98–100]	98.5	[93.75–100]	0.153
Lactate (mmol.l <sup>-1</sup> )	1.9	[1.4–2.1]	9.55	[8.07–10.9]	<0.001
SvO <sub>2</sub> (%)	78.5	[74.75–80.75]	59	[33.5–69.25]	0.002
Renal artery flow (mL.min <sup>-1</sup> )	102	[68.75–142.5]	35	[11–70.5]	0.002
Coronary artery flow (mL.min <sup>-1</sup> )	40.5	[20.75–82.25]	0	[0–0]	<0.001
SDF MFI	2.6	[2.38–3]	1.76	[1.42–2.59]	0.015

Data are presented as median (IQR, interquartile range). pCO<sub>2</sub> indicates carbon dioxide partial pressure; pO<sub>2</sub>, oxygen partial pressure; SDF MFI, sidestream dark field microvascular flow index; SpO<sub>2</sub>, peripheral oxygen saturation; SvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation.

(ESM1, Table E1, <http://links.lww.com/SHK/A506>). There was no difference at H0 between High-MAP and Standard-MAP groups for no-flow time (1.15 [1–1.3] min vs. 1 [0.5–1.15] min, *P* = 0.093) and low-flow time (21 [20.45–21.30] min vs. 20.15 [20.15–21.5] min, *P* = 0.690) (ESM1 Table E2, <http://links.lww.com/SHK/A506>).

From baseline time to H0, prolonged cardiac arrest in all animals was associated with a marked decrease in MAP (79 [74.75–95.5] mm Hg vs. 36 [30.5–41.25] mm Hg, *P* < 0.001) and SvO<sub>2</sub> (78.5 [74.75–80.75]% vs. 59 [33.5–69.25]%, *P* = 0.002). Lactate levels significantly increased from 1.9 [1.4–2.1] to 9.55 [8.07–10.9] mmol.l<sup>-1</sup> (*P* < 0.001). Renal and coronary arterial flow dramatically decreased from 102 [68.75–142.5] to 35 [11–70.5] mL.min<sup>-1</sup> (*P* = 0.002) and from 40.5 [20.75–82.25] to 0 [0–0] mL.min<sup>-1</sup> (*P* < 0.001), respectively.

At the microcirculatory level, MFI decreased significantly from 2.6 [2.38–3] to 1.76 [1.42–2.59] (*P* = 0.015).

**High versus Standard MAP**

Hemodynamic parameters. After unligation of the LAD, all animals achieved ROSC. Compared with the Standard-MAP

group, the High-MAP group displayed higher MAP (*P* < 0.05) during the entire experimental period (Fig. 1). Both pump flow and renal artery flow were identical between the two groups at all time points during the experimental period (Fig. 2).

Metabolic parameters (Table 2). There was no significant difference in lactate levels between High-MAP versus Standard-MAP groups at H0 (8.8 [6.7–12.9] mmol.l<sup>-1</sup> vs. 9.6 [9.1–9.8] mmol.l<sup>-1</sup>, *P* = 0.779) and at H6 (8.9 [4.3–11.1] mmol.l<sup>-1</sup> vs. 3.3 [2.4–11] mmol.l<sup>-1</sup>, *P* = 0.603) (Fig. 3). The pH level decreased in the High-MAP group from 7.40 [7.28–7.47] at H0 to 7.13 [6.89–7.28] at H6 (*P* = 0.051) with no difference for PCO<sub>2</sub> (H0: 34 [32–40] vs. H6: 32.5 [16.7–39.5] mm Hg, *P* = 0.47).

Fluid infusion. The amount of infused fluid did not significantly differ between High-MAP and Standard-MAP groups (4,000 [3,500–12,000] vs. 5,000 [2,500–18,000] mL, *P* = 0.977).

Microcirculatory parameters. There was no difference from H0 to H6 and between the two groups at H6 for microvascular flow index (Table 2)

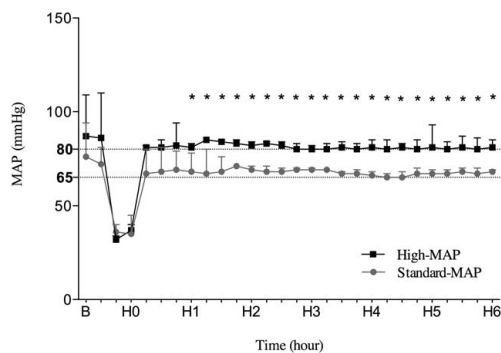


FIG. 1. Mean arterial pressure over the 6 h of the ECLS protocol. Symbols (circles, squares) represent the median, while upper edges of the error bars represent the 75th percentile in each group. ECLS indicates Extracorporeal Life Support; MAP, mean arterial pressure.

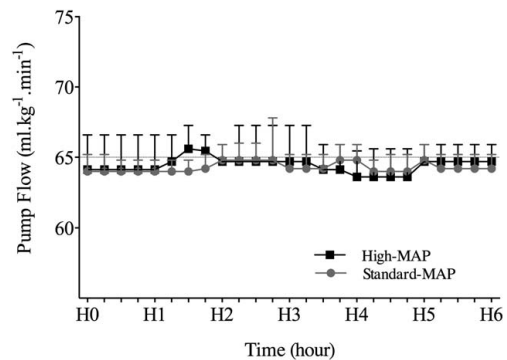


FIG. 2. Pump flow over the 6 h of the ECLS protocol. Symbols (circles, squares) represent the median, while upper edges of the error bars represent the 75th percentile in each group. ECLS indicates Extracorporeal Life Support; MAP, mean arterial pressure.

TABLE 2. Hemodynamic, metabolic, and microcirculatory parameters at H0 and H6 in the Standard-MAP group (S-MAP) and in the High-MAP group (H-MAP)

	H0 n = 7			H6 n = 7		
	Standard-MAP	High-MAP	P	Standard-MAP	High-MAP	P
Heart rate (bpm)	0	0		0	0	
Mean arterial pressure (mm Hg)	32 [31–40]	37 [26–40]	0.825	68 [65–69]	81 [80–85]	0.0006
pH	7.18 [7.08–7.26]	7.12 [7.06–7.27]	0.886	7.40 [7.28–7.47]	7.13 [6.89–7.28]	0.051
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	42 [37–50]	34 [32–40]	0.175	30 [28–36]	32.5 [16.7–39.5]	0.969
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	112 [98–152]	86 [80–378]	0.999	93 [92–158]	109 [94–265]	0.422
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol·l <sup>-1</sup> )	13.8 [12–18.8]	15 [12–16.5]	0.828	19.4 [9–24]	11.75 [3.6–15.6]	0.289
SpO <sub>2</sub> (%)	100 [94–100]	97 [93–100]	0.397	99 [98–100]	97 [95–100]	0.461
Lactate (mmol·l <sup>-1</sup> )	9.6 [9.1–9.8]	8.8 [6.7–12.9]	0.779	3.3 [2.4–11]	8.9 [4.3–11.1]	0.603
Renal artery flow (mL·min <sup>-1</sup> )	59 [31–66]	59 [34–81]	0.475	59 [44–66]	61 [44–74.7]	0.878
SV0 <sub>2</sub> (%)	8 [4–10]	38 [34–64]	0.173	66.5 [28.7–129.8]	49 [22–94]	0.761
Coronary artery flow (mL·min <sup>-1</sup> )	0 [0–0]	0 [0–0]		0 [0–0]	0 [0–0]	
SDF MFI	1.77 [1.43–2.63]	1.93 [1.03–2.7]	0.999	2.06 [0.66–3]	1 [0.75–2]	0.549

Data are presented as median (IQR, interquartile range). H0 represents shock time at ECLS initiation. H-MAP indicates high-mean arterial pressure group; pCO<sub>2</sub>, carbon dioxide partial pressure; pO<sub>2</sub>, oxygen partial pressure; SDF MFI, sidestream dark field microvascular flow index; S-MAP, standard-mean arterial pressure group; SpO<sub>2</sub>, peripheral oxygen saturation; SV0<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation.

Biological data. Creatinine levels were significantly increased from H0 to H6 in both Standard-MAP (10.5 [9.7–11.8] micromol·l<sup>-1</sup> vs. 17.4 [15.6–11.7] micromol·l<sup>-1</sup>, P = 0.012) and High-MAP groups (12.1 [11.6–14.9] micromol·l<sup>-1</sup> vs. 18.5 [13.3–24.9] micromol·l<sup>-1</sup>, P = 0.049) with no inter-group difference (P = 0.437). AST levels at H6 were significantly higher in the Standard-MAP group compared with the High-MAP group (548 [268–598] UI·l<sup>-1</sup> vs. 255 [147–463] UI·l<sup>-1</sup>, P = 0.026). ALT levels did not significantly differ between Standard- and High-MAP groups at H6 (45 [35–64] UI·l<sup>-1</sup> vs. 31 [17–50] UI·l<sup>-1</sup>, P = 0.334).

DISCUSSION

The main result of the present study is that, in an experimental model of cardiogenic shock complicated by prolonged cardiac arrest treated by ECLS, a High MAP strategy compared with a Standard MAP strategy in the first 6 h does not appear to be superior in terms of tissue oxygenation, amount of administered fluid, microcirculatory disorders, and renal and hepatic function.

Cardiac arrest model

In this model, we deliberately used an experimental design that closely mimics the setting observed in clinical practice. Thus, the no-flow period was minimized and a 20 min low-flow period was applied. All animals at H0 presented the typical pattern of severe hypoxic shock state following a cardiac arrest with high lactate levels (14, 15). Similarly to bedside observation and highlighting the severity of the cardiac arrest, a severe ischemia reperfusion syndrome requiring high-dose vasopressor and fluid treatment occurred in all animals (16).

The acute recovery in systemic flow due to the ECLS device likely has a major impact in reperfusion injuries and particularly in the release of inflammatory markers (17). Nevertheless, there is no literature focused on this topic in the particular setting of E-CPR.

High versus Standard MAP

No differences in lactate levels were observed between the two groups at any time point during the course of the experiment. Independently of H0 lactate levels, at H6, 8 of 14 animals reduced their lactate levels (four in each group). While lactate level at H0 was mostly related to the hypoxic conditions, heterogeneity in lactate evolution at H6 could have been impacted by reperfusion injuries. Similarly to septic shock pathophysiology, ischemia-reperfusion injury may have been accentuated by the acute recovery in systemic flow, which in turn may have enhanced poor tissue oxygen handling, mitochondrial dysfunction, and thus lactate production (18, 19). However, again, there is no literature regarding this topic in E-CPR. Interestingly, arterial pH was significantly higher (P = 0.051) in the normal MAP group. Since lactate levels did not differ, this would suggest an increase in strong ion gap likely due to fluid resuscitation.

It has been shown that in septic shock, an increase in norepinephrine dose improves venous return and cardiac output (10). Thus, in our model, we logically expected that a higher

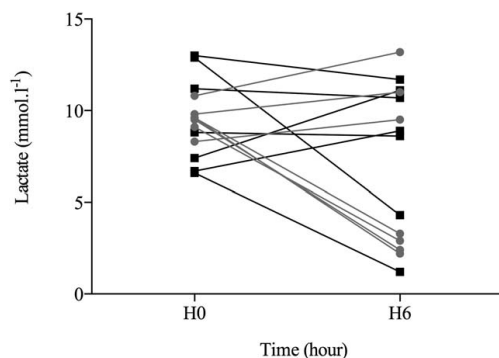


FIG. 3. Lactate level at H0 and H6 for each animal. Squares represent High-MAP animals and circles represent Standard-MAP animals.

MAP level would be associated with a better venous return along with an increase in pump flow to avoid massive fluid infusion. However, no difference was found between the two groups in terms of amount of infused fluid over the 6-h period. Moreover, High-MAP when compared with Standard-MAP level did not improve renal artery flow or sublingual microcirculation. In the light of above, it could also be deduced that reperfusion injuries induced by the brutal recovery of systemic flow outweighed the impact of any change in MAP. Finally, a significant difference was observed in AST level in favor of the higher MAP group at H6 without any difference in ALT. This finding clearly evokes a muscular cause, although the nature of the study design does not allow drawing any definitive explanatory conclusion.

#### Study limitations

A first limitation is the apparent small sample size in each group. However, the majority of published studies using a porcine model of refractory cardiac arrest also involved a small number of animals (20–24), and is in keeping with ethical concerns of maintaining the number of animals to the minimum necessary to achieve the aims of the research.

A no flow period at 0 and a low flow period shortened at 20 min were deliberately chosen before implantation of the ECLS device. Absence of no flow should be the rule for patients eligible to E-CPR. A low flow at 20 min is close from usual timing of in-hospital cardiac arrest patients eligible to ECLS especially when occurred in the coronary catheterization laboratory. Conversely, most clinical case series focused on E-CPR reported a median time between collapse and initiation of ECLS above 45 min, this duration is not suitable for our experimental model (25, 26). Indeed, compared with the human setting, most experimental porcine studies used a shorter low flow duration of about 20 min, with Reynolds et al. (24) demonstrating that a more prolonged period of low flow is associated with untreatable low MAP which was confirmed in our experimental experience (data not shown) and therefore the impossibility of running ECMO. Therefore, it is likely that the present model is slightly less severe in terms of ischemia-reperfusion than previously published clinical cases.

Nevertheless, lactate level before ECMO was equivalent. Since epinephrine use may be associated with major microcirculatory disturbances, the absence of epinephrine in our protocol should be discussed. In effect, our primary aim was to explore the first 6 h after ECMO implementation. Given this timing and according to the very short half-life of epinephrine, it is unlikely that epinephrine use before ECMO implantation would have influenced our results.

Our model only involved healthy young pigs without pre-existing coronary pathology. At first glance, the use of healthy young pigs could appear counterintuitive in an experimental study on coronary disease. However, in the particular setting of E-CPR, at bedside, ECLS implantation is most often considered in highly selected young patients without prior apparent comorbidity (27).

Another limitation was the evolution of the studied parameters, which was marked by intragroup variability. Compared with rodent models, a limited number of large animals could be investigated. Moreover, it could be argued that this variability in large animals is also found at bedside in E-CPR patients (26).

Finally, the experimental period of 6 h is likely too short to allow drawing definitive conclusions for clinical practice. For example, one cannot rule out the fact that a prolonged observation period or a Higher-MAP level may be associated with secondary positive effects. Nevertheless, the results of the Sepsis PAM study in septic shock patients do not support such hypothesis at any of the time points studied (13). However, because of the severity of our model, a longer experimental period would not be possible without high mortality.

In conclusion, in an experimental porcine model of prolonged cardiac arrest treated by ECLS, application of an MAP at 85 mm Hg during the first 6 h post ECLS implantation does not appear to be associated with any favorable effect on hemodynamics, amount of infused fluid, or microcirculatory parameters.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Pierre Pothier (pmsys@videotron.ca) for the English manuscript proofreading service.

#### REFERENCES

- de Chambrun MP, Brechet N, Lebreton G, Schmidt M, Hekimian G, Demondion P, Trouillet JL, Leprince P, Chastre J, Combes A, et al.: Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock post-cardiac arrest. *Intensive Care Med* 42(12):1999–2007, 2016.
- Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Brechet N, Schmidt M, Mastroianni C, Chastre J, Leprince P, et al.: The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 42(3):370–378, 2016.
- Negovsky VA: Postresuscitation disease. *Crit Care Med* 16:942–946, 1988.
- Okuda M: A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. *Shock* 25:557–570, 2006.
- Buijjs EA, Houmes RJ, Rizopoulos D, Wildschut ED, Reiss IK, Ince C, Tibboel D: Arterial lactate for predicting mortality in children requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Minerva Anestesiol* 80(12):1282–1293, 2014.
- Li CL, Wang H, Jia M, Ma N, Meng X, Hou XT: The early dynamic behavior of lactate is linked to mortality in postcardiotomy patients with extracorporeal membrane oxygenation support: a retrospective observational study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149(5):1445–1450, 2015.
- Park SJ, Kim SP, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW: Blood lactate level during extracorporeal life support as a surrogate marker for survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 148(2):714–720, 2014.

8. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, et al.: A. a. l. s. s. Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 95:100–147, 2015.
9. Schmidt M, Bailey M, Kelly J, Hodgson C, Cooper DJ, Scheinkestel C, Pellegrino V, Bellomo R, Pilcher D: Impact of fluid balance on outcome of adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 40:1256–1266, 2014.
10. Persichini R, Silva S, Teboul J-L, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X: Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 40:3146–3153, 2012.
11. Perez P, Kimmoun A, Blime V, Levy B: Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock* 41(4):269–274, 2014.
12. Beurton A, Ducrocq N, Auchet T, Joineau-Groubatch F, Falanga A, Kimmoun A, Girerd N, Fay R, Vanhuysse F, Tran N, et al.: Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock. *Shock* 46:214–218, 2016.
13. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira J-P, Dequin P-F, Gergaud S, Weiss N, et al.: High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593, 2014.
14. Brunner A, Dubois N, Rimensberger PC, Karam O: Identifying prognostic criteria for survival after resuscitation assisted by extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Res Pract* 2016:9521091, 2016.
15. Jung C, Ferrari M, Rödiger C, Fritzenwanger M, Goebel B, Lauten A, Pfeifer R, Figulla HR: Evaluation of the sublingual microcirculation in cardiogenic shock. *Clin Hemorheol Microcirc* 42:141–148, 2009.
16. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB, Geocadin RG, Jauch EC, et al.: Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the international liaison committee on resuscitation; the American heart association emergency cardiovascular care committee; the council on cardiovascular surgery and anesthesia; the council on cardiopulmonary, perioperative, and critical care; the council on clinical cardiology; the council on stroke. *Resuscitation* 79:350–379, 2008.
17. Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, Thacker LR, Gaieski D, Abella BS, Grossestreuer AV, Rittenberger JC, Clore J, Ornato J, et al.: Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest—a prospective multicenter observational study. *Resuscitation* 103:117–124, 2016.
18. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraisse F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, et al.: Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a “sepsis-like” syndrome. *Circulation* 106:562–568, 2002.
19. Radhakrishnan J, Wang S, Ayoub IM, Kolarova JD, Levine RF, Gazmuri RJ: Circulating levels of cytochrome c after resuscitation from cardiac arrest: a marker of mitochondrial injury and predictor of survival. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H767–H775, 2007.
20. Foerster K, D’Inka M, Beyersdorf F, Benk C, Nguyen-Thanh T, Mader I, Fritsch B, Ihling C, Mueller K, Heilmann C, et al.: Prolonged cardiac arrest and resuscitation by extracorporeal life support: favourable outcome without preceding anticoagulation in an experimental setting. *Perfusion* 28:520–528, 2013.
21. Menegazzi JJ, Salcido DD, Housler GJ, Logue ES: Feasibility of initiating extracorporeal life support during mechanical chest compression CPR: a porcine pilot study. *Resuscitation* 83:130–133, 2012.
22. Miček M, Ošťádal P, Bělohávek J, Havránek Š, Hrachovina M, Huptych M, Hála P, Hrachovina V, Neužil P, Kittnar O: Hemodynamic and metabolic parameters during prolonged cardiac arrest and reperfusion by extracorporeal circulation. *Physiol Res* 61(suppl 2):S57–S65, 2012.
23. Ostadal P, Mlcek M, Kruger A, Hala P, Lacko S, Mates M, Vondrakova D, Svoboda T, Hrachovina M, Janotka M, et al.: Increasing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation flow negatively affects left ventricular performance in a porcine model of cardiogenic shock. *J Translational Med* 13:266, 2015.
24. Reynolds JC, Salcido DD, Sundermann ML, Koller AC, Menegazzi JJ: Extracorporeal life support during cardiac arrest resuscitation in a porcine model of ventricular fibrillation. *J Extra Corpor Technol* 45:33–39, 2013.
25. Champigneulle B, Bellenfant-Zegdi F, Follin A, Lebard C, Guinvarch A, Thomas F, Pirracchio R, Journois D: Extracorporeal life support (ECLS) for refractory cardiac arrest after drowning: an 11-year experience. *Resuscitation* 88:126–131, 2015.
26. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Shelldrake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, et al.: Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 86:88–94, 2015.
27. Ha TS, Yang JH, Cho YH, Chung CR, Park CM, Jeon K, Suh GY: Clinical outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. *Emerg Med J* 34:107–111, 2017.



Copyright © 2017 by the Shock Society. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

### 3.3.2.2 Commentaires

Dans notre modèle porcin de choc post-ACR réfractaire traité par ECLS, nous avons comparé une stratégie de réanimation avec un objectif de PAM-Haute à 80-85 mmHg versus un objectif de PAM-Standard à 65-70 mmHg. Les deux groupes avaient un niveau d'assistance équivalent pendant la durée du protocole, des volumes de remplissage vasculaire et des doses perfusées de noradrénaline équivalentes. Nous ne retrouvions pas de différence significative entre les deux populations sur l'évolution de l'état de choc mesurée par lactatémie ni sur les paramètres microcirculatoires.

La PAM était mesurée en carotidien droit pour avoir un reflet de la pression artérielle centrale en aval de la canule de réinjection (155). Sous ECLS, la PAM est dépendante du débit de la pompe et du tonus vasculaire. Le débit de la pompe est dépendant de la précharge (remplissage vasculaire). Dans notre travail, le débit d'ECLS était calculé à 70 mL/kg/min et restait fixe pendant le protocole sous couvert d'une volémie optimale. Ce travail ne permettait pas de montrer une épargne de produit de remplissage dans le groupe PAM-Haute. Il aurait été légitime de penser qu'une PAM-Haute permettrait un meilleur retour veineux, donc un meilleur débit d'ECLS sans apport de fluide externe (156). Néanmoins l'absence d'augmentation significative de la quantité de noradrénaline pourrait expliquer l'échec de la réduction du volume perfusé. La clairance du lactate a été évaluée comme un marqueur fiable de la qualité de la réanimation (157). Dans notre étude, une stratégie de PAM-Haute ne permettait pas d'améliorer ce paramètre. Dans la littérature, on retrouve qu'une clairance du lactate inférieure à 70% dans les 48 heures de prise en charge d'un choc cardiogénique post infarctus du myocarde traité par circulation extracorporelle est prédictive de la mortalité intra-hospitalière (158).

Le but du vasopresseur, était d'améliorer la pression de perfusion tissulaire en augmentant la PAM, tout en évitant une vasoconstriction excessive. Les mesures de SDF retrouvaient qu'une augmentation de la PAM sous noradrénaline tendait à diminuer le MFI (Microvascular Flow Index), la proportion des vaisseaux perfusés (PPV), et la densité des vaisseaux perfusés (PVD). Ces résultats concordent avec certaines études qui évaluent l'effet d'une augmentation de la PAM dans le choc septique (86). Cependant la littérature est discordante chez l'homme sur le sujet des

vasopresseurs et de la perfusion microcirculatoire (159). La StO<sub>2</sub> basale mesurée par NIRS au membre inférieur était plus basse que dans les études comparables (160). Ceci pouvait être lié à la présence de la canule d'ECLS dans l'aorte descendante, sans reperfusion des membres inférieurs. Les résultats ne nous permettent pas de conclure à une différence de vasoréactivité entre les deux groupes.

On retrouve une littérature discordante concernant l'influence de la PAM sur la fonction rénale dans les états de chocs. Pour certains une PAM au-dessus de 75mmHg, augmenterait la diurèse et améliorerait la fonction rénale dans le choc septique (161). Dans d'autres études une augmentation de PAM de 65 mmHg à 75 mmHg puis 85 mmHg ne permettrait pas d'améliorer la fonction rénale des patients en choc septique (162,163). Dans l'étude humaine SEPSIS-PAM, une réanimation avec un objectif PAM-Haute avait un impact bénéfique sur la fonction rénale uniquement dans une sous-population de patients hypertendus chroniques. Notre étude ne permet pas de répondre à cette question. Le débit sanguin dans l'artère rénale semblait meilleur dans le groupe PAM-Standard mais sans atteindre la significativité.

La manipulation du modèle utilisé était techniquement complexe. Il était difficile d'obtenir des critères de gravité objectifs et le lactate n'était peut-être pas le meilleur paramètre pour cette évaluation. Cependant, à notre connaissance, il n'en existe pas d'autre. Malgré des durées de bas débit équivalentes, certains animaux ont présenté un état de choc réfractaire tandis que d'autres étaient totalement stables sous ECLS et leur clairance du lactate était totale. Il existait une variabilité inter animale au sein de chaque groupe qu'aurait pu compenser une forte puissance. Cette variabilité intra-groupe a possiblement diminué la probabilité de mettre en évidence une différence intergroupe. Concernant le mécanisme de l'arrêt cardiaque, l'occlusion artérielle était réalisée par ligature et non par voie endovasculaire comme lors d'un phénomène physiopathologique classique. Cette technique ne nous permettait pas de revasculariser le myocarde infarci du fait d'un œdème de la paroi vasculaire. L'effet de l'augmentation de la PAM n'était donc pas étudié sur la fonction myocardique.

### **3.3.3 Stratégie circulatoire : étude ECLS-FLOW**

#### **3.3.3.1 Article**

Ce travail a fait l'objet de la publication suivante (164) :

**Low *versus* standard-blood-flow reperfusion strategy in a pig model of refractory cardiac arrest resuscitated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation**

Yun Luo; Caroline Fritz; Nefissa Hammache; Daniel Grandmougin; Antoine Kimmoun; Sophie Orłowski N'Guyen Tran; Eliane Albuisson; Bruno Levy

**Yun Luo and Caroline Fritz equally participated to the work**

RESUSCITATION 133(2018)12-17





## Experimental paper

## Low versus standard-blood-flow reperfusion strategy in a pig model of refractory cardiac arrest resuscitated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation<sup>☆</sup>

Yun Luo<sup>a,b,1</sup>, Caroline Fritz<sup>a,b,c,1</sup>, Nefissa Hammache<sup>a,b,c</sup>, Daniel Grandmougin<sup>b,d,e</sup>, Antoine Kimmoun<sup>a,b,c</sup>, Sophie Orłowski<sup>b,f</sup>, N'Guyen Tran<sup>b,e</sup>, Eliane Albuissou<sup>b,g</sup>, Bruno Levy<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> INSERM U 1116, Groupe Choc, Equipe 2, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>b</sup> Université de Lorraine, Faculté de Médecine, InSciDense, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>c</sup> CHRU Nancy, Service de Médecine Intensive Réanimation Brabois, Pôle Cardiovasculaire et Réanimation, Hôpital Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>d</sup> CHRU Nancy, Service de Chirurgie Cardiaque, Pôle Cardiovasculaire et Réanimation Médicale, Hôpital Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>e</sup> Ecole de Chirurgie, Faculté de médecine, Université de Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

<sup>f</sup> CHRU de Nancy, Service de Biochimie, Pôle Laboratoires Hôpital Central, Nancy, France

<sup>g</sup> CHRU de Nancy, Plateforme d'aide à la recherche clinique (PARC-UMDS), Hôpital de Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France



## ARTICLE INFO

## Key words:

Extracorporeal cardio pulmonary resuscitation  
Extracorporeal Membrane Oxygenation blood flow  
Refractory cardiac arrest  
Microcirculation  
Inflammatory response

## ABSTRACT

**Objective:** This study was designed to assess the effect of two veno-arterial ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) blood-flow strategies in an experimental model of Extracorporeal Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR) on macrocirculatory, metabolic and microcirculatory parameters in the first six hours of ECMO initiation.

**Methods:** Cardiac arrest was induced in 18 pigs by surgical ligation of the left descending coronary artery followed by a low-flow time of 40 min using internal cardiac massage. ECPR was initiated in normothermia with an ECMO blood flow of 30–35 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (low-blood-flow group, LBF) or 65–70 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (standard-blood-flow group, SBF), with the same mean arterial pressure target of 65 mmHg adjusted with norepinephrine. Macrocirculatory and metabolic parameters were assessed by lactate clearance and carotid blood flow. Microcirculatory parameters were assessed by sublingual microcirculation with Sidestream Dark Field (SDF) imaging and peripheral Near-Infrared Spectrometry (NIRS). Inflammatory cytokine levels were measured with a multicomplexed ELISA-based array platform.

**Results:** There were no between-group differences at baseline and at ECMO initiation (H0). Lactate clearance at H6 was lower in LBF compared to SBF (6.67[-10.43-18.78] vs. 47.41[19.54–70.69] %,  $p = 0.04$ ). Carotid blood flow was significantly lower ( $p < 0.005$ ) during the last four hours despite similar mean arterial pressure levels. For microvascular parameters, SDF and NIRS parameters were transiently impaired at H3 in LBF. IL-6 cytokine level was significantly higher in LBF at the end of the experiment.

**Conclusion:** In an experimental porcine model of refractory cardiac arrest treated by ECMO, a low-blood-flow strategy during the first six hours of resuscitation was associated with lower lactate clearance and lower cerebral blood flow with no benefits on ischemia-reperfusion parameters.

## Introduction

Refractory cardiac arrest is defined by the absence of return of spontaneous circulation (ROSC) within a period of 30 min of cardiopulmonary resuscitation (CPR) under medical supervision [1]. In this patient population, ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

represents an emerging alternative therapy which restores circulatory flow while awaiting myocardial recovery. The haemodynamic state during post extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) is a complex entity. It combines both systemic ischemia-reperfusion (I/R) syndrome and myocardial failure leading to a mixed shock [2]. Circulatory flow recovery with ECMO is associated with inducible nitric

<sup>☆</sup> A Spanish translated version of the abstract of this article appears as Appendix in the final online version at <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.014>.

\* Corresponding author at: INSERM U 1116, Groupe Choc, Equipe 2, Faculté de Médecine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France.

E-mail address: [blevy@sfr.fr](mailto:blevy@sfr.fr) (B. Levy).

<sup>1</sup> Yun Luo and Caroline Fritz equally participated to the work.

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.014>

Received 8 June 2018; Received in revised form 12 August 2018; Accepted 17 September 2018

0300-9572/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

oxide production and a cytokine release storm. The resulting vasoplegia is associated with the need for massive vascular fluid loading and high vasopressor requirement in order to maintain both pump blood flow and tissue perfusion [3,4].

Critical care management in the first hours following ECMO implantation is not well defined. Mean arterial pressure (MAP) and pump blood flow output are two essential components for which physicians can have a direct influence. We have recently demonstrated that, compared to a standard mean arterial pressure regimen of 65 mmHg, targeting a high mean arterial pressure in the first hours of an experimental ECPR model did not result in any haemodynamic improvement or decrease in the amount of infused fluid [5]. With regard to ECMO blood-flow, fluid challenge and norepinephrine treatment can both improve mean systemic pressure and ensure proper ECMO pump flow. Nevertheless, there is no guarantee that restoring these systemic haemodynamic variables will also improve microcirculatory and/or tissue perfusion [6]. Finally, at the organ level, the effects of pump blood flow and arterial pressure are likely different. For example, a loss of cerebral blood flow autoregulation has been reported after cardiac arrest [7]. In the initial phase of ECMO, brain blood flow is highly dependent on pump blood flow and may thus necessitate higher blood flow. Hence, using a normal pump blood flow may be negatively associated with exaggerated I/R syndrome although positively associated with better brain perfusion. On the other hand, while lowering the pump blood flow may be associated with decreased I/R syndrome, it may also be associated with decreased brain perfusion. The effects on lactate clearance and microcirculatory blood flow are moreover difficult to anticipate.

In light of the above, using an experimental model of ischemic refractory cardiac arrest, the present study aimed to assess the effects of two ECMO blood-flow targets ( $30\text{--}35\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  versus  $65\text{--}70\text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) in the first six hours after ECMO initiation on lactate evolution, the amount of infused fluid and norepinephrine, cerebral blood flow, kidney and liver functions as well as on microcirculation and cytokine storm.

## Materials and methods

### Animal model

All experiments were reviewed and approved by the Nancy University Ethics Committee for Animal Experimentation (APAFIS number 3205). The procedure for the care and sacrifice of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals.

### Animal preparation

Twenty-four domestic male pigs (*Landrace*) weighing between 45–65 kg were used in this study. After a 1-day fast, animals were placed under general anaesthesia and ventilation as previously published [5]. The animals were monitored by continuous electrocardiographic (ECG) recording. A conductance catheter (Millar pressure conductance Unit Model 200; Millar Instruments Inc., Houston, TX, USA) was inserted into the right carotid artery for systemic blood pressure, while the left carotid artery was dissected and a Transit Time Flow probe (Transonic Systems Inc., Ithaca, USA) secured around the latter. A tape was placed around the right axillary artery after dissection in order to perform the vessel occlusion test (VOT). The left anterior descending (LAD) coronary artery was isolated and a Prolene (5/0, Ethicon, USA) snare was placed for temporary ligation. After low median laparotomy, a vesical catheter was placed to estimate hourly urine. Core body temperature was measured via a rectal probe and maintained at 38.5 °C. The right Scarpa was dissected and a femoral arterial outflow cannula (15Fr/16Fr, Biomedicus cannulae, Medtronic, USA) was inserted into the femoral artery. A venous inflow cannula

(29Fr, atriocaval cannula, Edwards Lifesciences, USA) was surgically inserted in the right atrium. A  $100\text{ U}\cdot\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$  dose of heparin (Heparine Sodique Choay, Sanofi-Aventis, Paris, France) was administered prior to the cannulation phase. The ECMO circuit consisted of a console (Rotaflow Console, Maquet, Germany), a centrifugal pump (Rotaflow centrifugal Pump System, Maquet, Germany) and circuit tubing together with a membrane oxygenator (PLS-i oxygenator, Maquet, Germany) linked to a mechanical gas blender system (Sechrist Model 20090, Sechrist, USA). The fully assembled ECMO circuit was primed with saline solution (NaCl 0.9%, B. Braun Medical, France).

### Measured parameters

#### Haemodynamic measurements

The haemodynamic profile included systemic arterial pressure (mean arterial pressure, MAP) and carotid blood flow (CBF) measurements.

#### Microcirculation

The sublingual microvascular circulation was evaluated by a Sidestream Dark Field (SDF) imaging device (Microscan, MicroVision Medical, Netherlands). The obtained video clips were analysed semi-automatically using the Automated Vascular Analysis software (AVA 3.0 software, MicroVision Medical, Netherlands) from which the following microcirculation parameters were collected: total and perfused vessel density (TVD, PVD), proportion of perfused vessels (PPV) and microvascular flow index (MFI). Regional tissue oxygenation ( $\text{StiO}_2$ ) was monitored by a Near-Infrared Spectrometer (NIRS) device (Inspectra tissue spectrometer Model 650, Hutchinson, MN, USA) along with the performing of a vascular occlusion test. The NIRS probe was placed on an area of exposed skin at the right upper extremity overlying a muscle zone.

#### Norepinephrine-arterial pressure dose-response assessment

To establish the norepinephrine-arterial pressure dose-response curve, norepinephrine was injected in a stepwise manner at 0, 20, 40, 80, 160  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ . At each dose, the maximal increase in systolic, diastolic and mean arterial pressure was measured. Each dose was injected after return to baseline values.

#### Laboratory measurements

Arterial blood gas was assessed in an acid-base and co-oxymeter analyser at central temperature (VetStat, IDEXX Laboratories, France). Lactate concentration was measured using a StatStrip Lactate Xpress Meter (Nova Biomedical, Flintshire, UK). Plasma creatinine (Cr), aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase (ALT), blood urea nitrogen (BUN) and troponin levels (TnI) were measured using a chemistry analyser (AU 680, Beckman Coulter, CA, USA).

#### Inflammatory response

A number of cytokines, including IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, GM-CSF, IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ ,1 and TNF- $\alpha$ , were determined at H baseline, H0 and H6 using the Quantibody porcine cytokine array (RayBiotech Inc, Norcross, GA, USA) according to the manufacturer's instructions. The cytokine array is an array-based multiplex ELISA system for the simultaneous quantitative measurement of multiple cytokines.

#### Experimental protocol

##### Shock model

After surgical preparation including sternotomy followed by a 30-min stabilisation period, myocardial infarction was induced by the proximal ligation of the LAD using a temporary tourniquet with a vessel loop. Physiological evolution toward cardiac arrest was achieved either in ventricular fibrillation or in asystole.

After a cardiac arrest (no-flow) period of 90 s, the animals were

**Table 1**  
Haemodynamic, metabolic, microcirculatory and biological parameters at baseline and at H0 (before E-CPR) in LBF versus SBF.

Parameters	H baseline		p	H 0		p	p for LBF H baseline vs. H0	p for SBF H baseline vs. H0
	LBF	SBF		LBF	SBF			
weight	54.6[49.0–59.9]	55.0[49.5–61.4]	0.72					
<b>Haemodynamic</b>								
heart rate (bpm)	128[91.0–141.5]	93[88–125]	0.22	0	0			
MAP (mmHg)	98[88–114.5]	106[94.5–112]	0.86	38.0[28.5–42.0]	39.0[26.5–49.0]	0.61	0.0039	0.0039
carotid flow (mL·min <sup>-1</sup> )	342[264.5–395.0]	370[237–430]	0.66	40.0[18.5–48.5]	54.0[44.5–62.5]	0.05	0.0039	0.0039
blood loss (mL)	100[50–200]	100[50–400]	0.61					
<b>Metabolic</b>								
lactate (mmol·L <sup>-1</sup> )	2[1.5–3.0]	1.9[1.6–2.2]	0.53	11.0[8.4–12.3]	10.6[9.8–12.2]	0.86	0.0004	0.0004
pH	7.35[7.28–7.41]	7.36[7.31–7.40]	1	7.24[7.107.37]	7.12[7.09–7.27]	0.39	0.1091	0.0078
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	50[43.5–69.5]	46[43.5–64]	0.66	24[15.5–37]	31[21.5–37.5]	0.39	0.0039	0.0128
pO <sub>2</sub> (mmHg)	206[158–264]	202[143–213]	0.44	115[78.5–151.5]	88[66.5–114.5]	0.19	0.0078	0.0039
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmHg)	27.8[25.6–29.7]	27.5[25.6–30.2]	0.86	10.2[8.1–12.1]	9.4[8.6–11.6]	1.0	0.0091	0.039
SpO <sub>2</sub> (%)	99[98–100]	99[98–100]	0.96	95[88.5–96.5]	90[82–96.0]	0.30	0.009	0.014
Hb (g·dL <sup>-1</sup> )	9.1[8.6–9.6]	9.2[8.5–10.2]	0.72	8.5[7.4–10.2]	9.8[8.9–10.7]	0.22	0.3309	0.7235
<b>Microcirculation</b>								
StO <sub>2</sub> (%) baseline	72[55–73.5]	75[54–77.5]	0.43	13.5[0–35.5]	7.0[0–16.6]	0.86	0.0089	0.0039
RdesatStiO <sub>2</sub> (%·s <sup>-1</sup> )	12.1[6.3–15.8]	11.3[4.5–17.4]	0.79	0.58[0–5.5]	0.27[0–0.55]	0.48	0.0156	0.0078
RresatStiO <sub>2</sub> (%·s <sup>-1</sup> )	2.15[0.57–3.97]	3.27[1.48–4.81]	0.28	0.09[0–0.5]	0.06[0–0.5]	0.89	0.0078	0.0078
ΔStiO <sub>2</sub> (%)	12.5[4–14]	9[5–11]	0.37	0.75[0–6.25]	0[–1.0–0]	0.15		
TVD (mm·mm <sup>-2</sup> )	14.8[13.3–16.1]	16.3[13.9–16.8]	0.32	9.37[7.83–12.55]	8.9[8.1–11.1]	0.61	0.0078	0.0078
PVD (mm·mm <sup>-2</sup> )	14.4[12.8–15.6]	16.0[13.9–16.8]	0.32	1.19[0.123.95]	0.68[0.19–2.99]	0.49	0.0039	0.0078
PPV (%)	95.3[91.3–98.4]	97.8[95.1–99.3]	0.48	12.2[1.64–26.9]	7.1[2.0–23.4]	0.55	0.0039	0.0078
MFI	2.88[2.78–2.94]	3.0 [2.82–3.0]	0.18	0.44 [0.16–0.72]	0.31 [0.03–0.88]	0.60	0.009	0.0142
<b>Biology</b>								
ALT (U·L <sup>-1</sup> )	34.2[26.6–44.9]	42.4 [36.6–46.6]	0.13	23.8 [18.1–34.5]	31.6[24.6–39.2]	0.46	0.0313	0.0156
AST (U·L <sup>-1</sup> )	26.2[18.5–27.1]	22.8 [19.3–38.0]	1	70.9[49.6–104.3]	100.4[77.1–108.1]	0.26	0.0156	0.0156
Creatinine (mmol·L <sup>-1</sup> )	12[9.9–12.8]	10.6[9.2–11.4]	0.18	13.1[11.2–14.8]	11.4[10.8–13.4]	0.26	0.0156	0.0156
BUN (mmol·L <sup>-1</sup> )	0.15[0.12–0.27]	0.15[0.12–0.17]	0.56	0.14[0.14–0.29]	0.15[0.15–0.17]	0.90	0.9163	0.136
Tnl (pg·ml <sup>-1</sup> )	0.12[0.09–0.19]	0.1[0.05–0.20]	1	5.64[3.62–11.89]	5.6[3.9–6.9]	0.90	0.0156	0.0156

LBF: low-blood-flow group; SBF: standard-blood-flow group; MAP: mean arterial pressure; pCO<sub>2</sub>: carbon dioxide partial pressure; pO<sub>2</sub>: oxygen partial pressure; SpO<sub>2</sub>: peripheral oxygen saturation; StO<sub>2</sub>: tissue oxygen saturation; TVD, total vessel density; PVD, perfused vessel density; PPV, proportion of perfused vessels; MFI, microvascular flow index. ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BUN, blood urea nitrogen; Tnl, troponin I.

resuscitated (low-flow) according to the same resuscitation protocol: i) in the case of ventricular fibrillation, five internal defibrillations were first attempted at 20 joules. Each defibrillation cycle was followed by two minutes of internal massage at 100·minutes<sup>-1</sup>. Epinephrine (1 mg) and Amiodarone (5 mg·kg<sup>-1</sup>) were used intravenously after the third shock and repeated if necessary after the 5th shock; ii) in the case of asystole cardiac arrest, internal massage was performed and 1 mg epinephrine was used every 2 min until the 5th administration. In all instances, ventilation parameters were: tidal volume: 10 ml·kg<sup>-1</sup>; respiratory rate: 10 per minute; inspiratory fraction of oxygen 100%; with no PEP.

After 40 min of pulmonary-cardiac resuscitation (CPR), ECMO was initiated. Ischemia by LAD occlusion was continued for 60 min after the ECMO run and reperfusion was allowed from H1 to H6 in all animals.

#### Haemodynamic management after ECMO initiation

Continuous intravenous norepinephrine (Mylan, USA) infusion was used to reach a MAP at 65 mmHg. Volume expansion (NaCl 0.9%, B. Braun Medical, France) was used in case of decreased blood flow or in case of jerking or shaking movements of the cannulae. Core body temperature was measured via a rectal probe and maintained at 38°.5C (normal temperature in *Landrace* pigs).

#### Groups

Animals were randomly assigned into two groups at time of ECMO initiation: i) low-blood-flow group at 30–35 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>; ii) standard-blood-flow group at 65–70 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> based on a theoretical cardiac output and ELSO recommendations [8]. In both groups, ECMO initiation parameters were identical with regard to FiO<sub>2</sub> (0.6) and sweep gas (3 l·min<sup>-1</sup>), and subsequently adjusted according to targeted

pCO<sub>2</sub> blood gas results (35–45 mmHg).

#### Timing of measurements

Haemodynamic measurements and biological assays were collected after surgery at baseline, after 40 min of refractory cardiac arrest (at ECMO initiation) (H0) and after three (H3) and six (H6) hours under ECMO. Arterial pressure and carotid flow were continuously recorded. SDF and NIRS parameters were measured at baseline, at H0, at H3 and at H6 under ECMO. Blood samples for Cr, BUN, ALT, AST, Tnl and inflammatory mediators were collected at baseline, H0 and H6. A norepinephrine-mean arterial pressure dose-response assessment was performed at the end of the experiment. All data were recorded with IOX 2. 2.9.5.73 software (EMKA, Technologies, USA).

#### Exclusion criteria

Animals were excluded if a major haemorrhagic event occurred before randomisation.

#### Data analysis

Given the small sample size, all results are expressed as median and interquartile range (IQR). Comparisons between two groups were analysed using the nonparametric Mann-Whitney test and between more than two groups by the Friedman test followed by a post-hoc comparison if the global *p* value was < 0.05. All statistical analyses were two sided, with a significance level of 0.05 and performed using SPSS 22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). All figures were generated with Graph Pad Prism 6.0 software (GraphPad Software Inc, San Diego, CA).

**Results**

A total of 24 animals were studied. Six animals were excluded prior to randomisation due to major haemorrhagic shock during surgery. The analysis was finally comprised of 18 pigs: nine in the low-blood-flow group (LBF) and nine in the standard-blood-flow group (SBF). The two groups were similar at baseline for all haemodynamic and metabolic parameters as well as biology and microcirculation (SDF and NIRS) without significant differences between groups (Table 1).

*Model characterisation*

Time from LAD ligation to cardiac arrest was similar in both LBF and SBF (14.1 [6.05–15.10] minutes vs. 14.6 [5.45–17.75] minutes,  $p = 0.86$ ). CPR-diastolic pressure was similar between LBF and SBF (25 [22–31]mmHg vs. 29 [23–30]mmHg,  $p = 0.52$ ). The initial rhythm was VF for all animals. In all instances, there was no observed arterial pressure fluctuation during the no-flow period. There were no differences between LBF and SBF according the experimental protocol with regard to no-flow duration (1.5 [1.5–1.51] minutes vs. 1.5 [1.5–1.57] minutes,  $p = 0.49$ ) and low-flow duration before ECPR (40.1 [39.05–41.25] minutes vs. 40.5 [40.10–41.15] minutes,  $p = 0.34$ ). Haemodynamic, metabolic, microcirculatory as well as biological parameters after cardiac arrest between baseline and H0 are presented in Table 1 with no between-group differences prior to ECPR strategy randomisation.

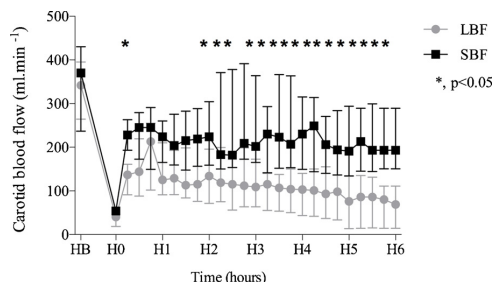
*Low versus standard-blood-flow*

*Haemodynamic parameters*

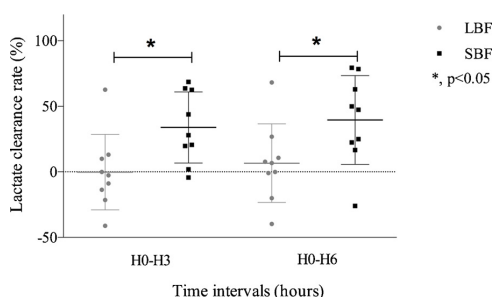
ECMO blood-flow was stable according to the randomised group throughout the protocol (Fig. 1A). The blood pressure target of 65 mmHg was reached in both groups (Fig. 1B). Carotid blood flow during the first six hours was significantly lower in the low-blood-flow group ( $p = 0.004$ ) (Fig. 2). The amount of infused fluid did not significantly differ between LBF and SBF (7600 [4150–19000] ml vs. 9000 [3100–20750] ml,  $p = 0.98$ ). The total amount of administered norepinephrine to maintain MAP was not different between LBF and SBF (1421.8 [908.5–2253.9]  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  vs. 710.6 [93.4–1324.6]  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $p = 0.06$ ). Hourly norepinephrine infusion was significantly higher in LBF vs. SBF at H1 ( $p = 0.006$ ), H5 ( $p = 0.001$ ) and H6 ( $p = 0.024$ ) as presented in ESM1, Fig. 1A. No statistical difference was observed regarding vascular reactivity as expressed using dose-response curves ( $p = 0.07$ ) (ESM1, Fig. 1B). Urinary output at H6 was similar between LBF and SBF (50[5–545] ml vs. 300[165–575] ml,  $p = 0.15$ ).

*Metabolic parameters*

Lactate clearance was slower in LBF vs. SBF at H3 compared to H0 (-2.56 [-17.56–11.59] % vs. 28 [10.86–63.12] %,  $p = 0.014$ ) and at H6 compared to H0 (6.67 [-10.43–18.78] %, vs. 47.41 [19.54–70.69] %,  $p = 0.04$ ) (Fig. 3).



**Fig. 2.** Evolution of carotid blood flow over the 6 h of ECMO. Symbols (circles, squares) represent the median, with the upper edges of the error bars respectively representing the 75th percentile and the lower edges representing the 25th percentile in each group. Gray filled circles: low-blood-flow group (LBF); black filled squares: standard-blood-flow group (SBF). \*, LBF vs. SBF,  $p < 0.05$



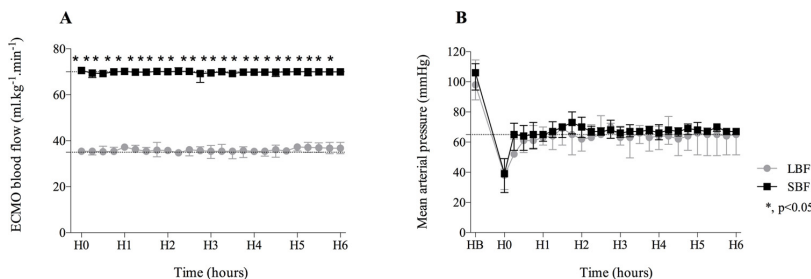
**Fig. 3.** Lactate clearance between H0 to H3 and H0 to H6 in the two study groups. The horizontal line within the box indicates the median, with the boundaries of the box indicating the 25th–75th percentile. Gray box: low-blood-flow group (LBF); black box: standard-blood-flow (SBF). \*, LBF vs. SBF group,  $p < 0.05$ .

*Microcirculatory parameters*

The variations in sublingual microcirculation are detailed in ESM2, Table 1. After ECPR implementation, PVD and MFI at H3 were significantly lower in LBF. At the end of the experimental period (H6), no difference was observed between LBF and SBF relative to SDF parameters. The absolute value of front limb  $\text{StiO}_2$  was significantly lower in LBF compared to the SBF group during the protocol. No statistical differences were observed on  $\Delta\text{StiO}_2$ , desaturation rate and resaturation rate during the vessel occlusion test.

*Biological data*

Biological parameters (Cr, BUN, AST, ALT) increased from H0 to H6 in both groups with no between-group differences as presented in ESM3, Table 2.



**Fig. 1.** A. Pump blood flow over the six hours of the ECMO protocol; B. Mean arterial pressure over the six hours of ECMO. MAP, mean arterial pressure. Symbols (circles, squares) represent the median while upper edges of the error bars respectively represent the 75th percentile in each group. Gray filled circles: low-blood-flow group (LBF); black filled squares: standard-blood-flow group (SBF). \*, LBF group vs. SBF group,  $p < 0.05$ .

#### Circulatory inflammatory mediators

All cytokine results are presented in ESM4, Table 3. In LBF, IL-6 increased significantly from baseline to H6 (71.61 [28.4–155.3] pg. ml<sup>-1</sup> to 830.45 [81.5–1317.8] pg. ml<sup>-1</sup>,  $p = 0.04$ ) but not in SBF (56.1 [12.2–140.9] pg. ml<sup>-1</sup> to 175.6 [49.9–491.4] pg. ml<sup>-1</sup>,  $p = 0.14$ ), with no significant between-group difference at H6 ( $p = 0.14$ ).

#### Discussion

In an experimental porcine ECPR model, a low-blood-flow strategy compared to a standard-blood-flow strategy during the first six hours of ECMO does not appear to be superior in terms of ischemia-reperfusion syndrome. Importantly, the use of a standard-blood-flow strategy was associated with a higher carotid blood flow, a faster lactate clearance and a transitory improvement in microcirculation.

#### Shock model

All animals at H0 presented the typical pattern of ischemic refractory cardiac arrest with high lactate level [9]. Highlighting the severity of the cardiac arrest and similarly to bedside observations, the brutal recovery in systemic flow due to the ECMO device was associated with severe post-resuscitation syndrome requiring fluid treatment and high-dose vasopressor administration [10].

#### Low ECMO blood-flow is associated with slower lactate clearance and decreased brain perfusion

We observed a non-significant trend towards a higher dose of norepinephrine needed to maintain arterial pressure in the LBF group. The amount of fluid needed to maintain MAP and pump blood flow at the target value was nevertheless similar between the two groups [11]. While arterial pressure was equivalent in the two groups, blood flow had a true impact on tissue perfusion and lactate metabolism as assessed by a slower lactate clearance in the LBF group. In parallel, we observed a significant difference in the six-hour evolution with regard to carotid blood flow. Carotid blood flow clearly represents a good surrogate for brain macrocirculation during ECMO. Two experimental ECMO studies demonstrated a linear relationship between ECMO blood flow and carotid blood flow. Importantly, in these latter experiments, the increase in carotid blood flow was associated with an increase in brain oximetry [12,13]. During the initial phase of refractory cardiac arrest resuscitated with ECMO, the heart does not eject, therefore there is no resistance to pumped blood flow and thus carotid blood flow becomes directly and linearly dependent on pump blood flow [14,15].

#### Low versus standard-blood-flow is transiently associated with microcirculatory anomalies

In the present model, microcirculatory parameters (PVD, PPV and MFI) were transiently more altered in the low-blood-flow group with a significant difference at H3 which was no longer observed at H6. The clinical significance of this transient phenomenon remains unknown since many confounding parameters may influence SDF evolution such as acidosis, anaemia and haemodilution. Another plausible hypothesis is a time-dependent vascular and/or metabolic adaptation [16–18].

#### Study limitations

A first limitation is the relatively small sample size in each group. However, the majority of published studies using a porcine model of refractory cardiac arrest also involved a small number of animals and is in keeping with ethical concerns of maintaining the number of animals to the minimum necessary to achieve the aims of the research. This aspect might have nonetheless influenced certain key results such as the amount of infused norepinephrine needed to maintain arterial pressure

and the evolution of microcirculatory parameters.

Our model only involved healthy young pigs without preexisting coronary disease. At first glance, the use of healthy young pigs could appear counterintuitive in an experimental study on coronary disease. However, in the particular setting of ECPR, ECMO implantation at bedside is most often considered in highly selected young patients without prior apparent comorbidity. In clinical practice, the prognosis of out-of-hospital refractory cardiac arrest is mainly driven by the intensity of ischemia-reperfusion injury and brain function. In the present experiments, brain perfusion was measured although brain function was not evaluated. Therefore, it is not possible to definitively link the better brain perfusion observed in SBF to a potential better neurologic prognosis. Finally, the experimental period of six hours is likely too short to allow drawing definitive conclusions for clinical practice although it does provide precious insights for the early resuscitation phase.

#### Conclusion

In conclusion, in an experimental porcine model of refractory cardiac arrest treated by ECMO, application of a low-blood-flow target (30–35 ml.kg<sup>-1</sup>.min during the first six hours of ECPR is not associated with a better haemodynamic status nor with a decrease in inflammatory burst. Importantly, the low-blood flow strategy is associated with a slower lactate clearance and a decreased cerebral perfusion when compared to a normal blood flow strategy. These results strongly suggest that during the first six hours of ECPR, a normal pump blood flow should be used in order to improve end-organ perfusion as well as preserve brain perfusion.

#### Conflicts of interest

The authors disclosed that they received support from Maquet SAS France, which provides ECMO circuits for laboratory investigations.

#### Acknowledgment

We thank Pierre Pothier (pmsys@videotron.ca) for the editing of the manuscript.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.09.014>.

#### References

- [1] Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 1. Executive summary. Resuscitation 2015;95(October):1–80.
- [2] Levy B, Bastien O, Karim B, Benjelid K, Cariou A, Chouhied T, et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. Ann Intensive Care 2015;5(December (1)):52.
- [3] Negovsky VA. Postresuscitation disease. Crit Care Med 1988;16(October (10)):942–6.
- [4] Okuda M. A multidisciplinary overview of cardiogenic shock. Shock 2006;25(June (6)):557–70.
- [5] Fritz C, Kimmoun A, Vanhuysse F, Trifan BF, Orlowski S, Falanga A, et al. High versus low blood-pressure target in experimental ischemic prolonged cardiac arrest treated with extra corporeal life support. Shock 2017;47(6):759–64.
- [6] Kara A, Akin S, Dos Reis Miranda D, Struijs A, Caliskan K, van Thiel RJ, et al. Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO. Crit Care Lond Engl 2016;20(October (1)):344.
- [7] Sundgreen C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest. Stroke 2001;32(January (1)):128–32.
- [8] ELSO guidelines for cardiopulmonary extracorporeal life support extracorporeal life support organization. 2017. Ann Arbor, MI, USA.
- [9] Brunner A, Dubois N, Rimensberger PC, Karam O. Identifying prognostic criteria for survival after resuscitation assisted by extracorporeal membrane oxygenation. Crit

- Care Res Pract 2016;2016:9521091.
- [10] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation* 2008;79(December (3)):350–79.
- [11] Persichini R, Silva S, Teboul J-L, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 2012;40(December (12)):3146–53.
- [12] Hála P, Mlček M, Oštádal P, Janák D, Popková M, Bouček T, et al. Regional tissue oximetry reflects changes in arterial flow in porcine chronic heart failure treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Physiol Res* 2016;65(December (Supplementum 5)):S621–31.
- [13] Gerrits LC, van Heijst AFJ, Hopman JCW, de Haan AFJ, Liem KD. The effect of decreasing flow rate on cerebral hemodynamics during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in piglets. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992;2015;61(August (4)):448–52.
- [14] van de Bor M, Walther FJ, Gangitano ES, Snyder JR. Extracorporeal membrane oxygenation and cerebral blood flow velocity in newborn infants. *Crit Care Med* 1990;18(January (1)):10–3.
- [15] Yang F, Jia Z, Xing J, Wang Z, Liu Y, Hao X, et al. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med* 2014;27(April (12)):106.
- [16] Petroni T, Harrois A, Amour J, Lebreton G, Brechot N, Tanaka S, et al. Intra-aortic balloon pump effects on macrocirculation and microcirculation in cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2014;42(September (9)):2075–82.
- [17] Krupičková P, Hupčych M, Mormanová Z, Bouček T, Belza T, Šmíd O, et al. Effect of Pulsatility on microcirculation in patients treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: a pilot study. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992;2017;63(August (4)):386–91.
- [18] Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care Lond Engl* 2015;19(Suppl 3):S8.

### 3.3.3.2 Commentaires

Dans notre modèle porcin d'ACR réfractaire réanimé par ECLS, nous avons comparé une stratégie de réanimation hémodynamique avec un objectif de débit-bas à  $35 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  versus un débit-standard à  $70 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Nous observions une absence de différence entre les deux groupes concernant la clairance du lactate entre H0 et H6. Le remplissage vasculaire et la dose totale de noradrénaline ne différaient pas entre les deux groupes. Le débit carotidien était significativement plus élevé à partir de H4 dans le groupe débit standard.

La clairance du lactate a été évaluée comme un marqueur fiable de la qualité de la réanimation et du pronostic dans l'arrêt cardiaque réfractaire réanimé par ECLS (165). Dans une série de 43 patients mis sous ECLS dans les suites d'un arrêt cardiaque ou d'un choc cardiogénique, une clairance du lactate plus faible était associée à une mortalité à 30 jours plus élevée (166). Dans notre étude la clairance du lactate n'était pas différente entre les deux groupes à H6. Une stratégie de réanimation à objectif de débit-bas d'ECLS ne permettait pas d'améliorer ce paramètre principal. La reperfusion à débit-bas versus débit-standard, ne semble donc pas diminuer le syndrome d'ischémie perfusion et ses conséquences métaboliques cellulaires. Le groupe débit-standard, semble assurer une meilleure perfusion tissulaire à la phase initiale (clairance du lactate significativement supérieur à H3), cependant, la sévérité du modèle ne permettrait pas de discrimination à plus long terme (H6). La dose totale de noradrénaline et le remplissage vasculaire étaient comparables dans les deux groupes. Le but étant de maintenir une PAM à 65mmHg, un objectif de PAM largement supérieure se semblait pas indiquer (167). Notre travail ne permettait pas de discriminer une différence en termes de remplissage vasculaire. Cependant, notre modèle expérimental allait au-delà de la prise en charge raisonnable en pratique clinique courante, avec des volumes de perfusion allant jusqu'à 50% de la masse totale de l'animal.

Les conséquences de l'arrêt cardiaque, hormis la phase initiale d'instabilité hémodynamique sont centrées sur le pronostic neurologique. Notre étude ne s'inscrivait pas dans une optique de neuro-réanimation. Cependant dans l'évaluation des conséquences hémodynamiques macrocirculatoires de notre modèle, la mesure



du débit sanguin carotidien permettait d'appréhender la perfusion cérébrale. Le débit carotidien était significativement plus stable au cours de l'expérimentation dans le groupe débit-standard. Ce résultat est important dans le cadre de la prise en charge globale de l'arrêt cardiaque réfractaire. L'objectif du groupe débit-bas était de d'atténuer le syndrome d'ischémie reperfusion et les altérations corolaires de la microcirculation. À H3, les mesures de SDF montraient une PVD et un MFI inférieurs dans le groupe débit-bas versus débit-standard ; à H6 les résultats étaient comparables entre les deux groupes, ce qui concorde avec les résultats de clairance du lactate. Le débit-bas d'ECLS ne permettait pas le rétablissement du flux sanguin dans les micro-vaisseaux et le recrutement de capillaires supplémentaires après une phase d'ischémie. La réactivité microcirculatoire était d'ailleurs supérieure dans le groupe débit-standard. Ces résultats tendent à démontrer qu'un débit-bas d'ECLS est délétère sur la microcirculation par rapport à un débit-standard.

Concernant le modèle d'ACR, la ligature de l'artère interventriculaire antérieure se faisait après une sternotomie. Ce stress chirurgical participait probablement à exacerbation de l'inflammation post arrêt cardiaque. La réalisation d'une occlusion endovasculaire pourrait être une solution pour reproduire au mieux le phénomène physiopathologique. Cependant, l'abord endovasculaire était techniquement non maîtrisé par notre équipe. De plus, la rotation de l'axe du cœur chez le cochon rend la cathétérisation de l'artère coronaire gauche plus délicate.

La durée de la réanimation avant mise en place de l'ECLS était de 40 minutes. Cette durée était caractéristique d'un modèle d'ACR sévère qui pourrait expliquer l'absence de discrimination entre les deux groupes à la fin de l'expérimentation. Les volumes de remplissages vasculaires étaient importants et consistaient exclusivement en sérum salé isotonique (NaCl 0,9%). Aucune compensation par produits sanguins n'était réalisée. Un grand nombre de cochon avait une hémoglobine inférieure à  $5 \text{ g.dL}^{-1}$  à la fin de la manipulation par dilution principalement, avec des risques de sous-évaluation des paramètres microcirculatoires de SDF.

Plus globalement, notre étude était non exhaustive quant à l'exploration des conséquences cérébrales et hémostatiques.



### **3.3.4 Synthèse et perspective - étude ECLS-PerCutPig**

Dans cette seconde partie centrée sur la gestion hémodynamique précoce de l'ECPR nous avons démontré qu'un objectif de PAM à 65-70 mmHg avec un débit d'ECLS théorique ( $60-70 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) était acceptable en termes de réversion des conséquences métaboliques et microcirculatoires de l'ACR dans les six premières heures post-cannulation chez le porc.

Une limite importante de ce modèle d'ECPR était l'expérimentation à thorax ouvert lié à la technique de cannulation centrale. La mortalité avant le début du protocole était de l'ordre de 25%, majoritairement liée à des complications hémorragiques lors de la phase de cannulation. Malgré l'aide de chirurgiens cardiaques expérimentés, l'anatomie des vaisseaux fémoraux rend difficile cet acte technique (168).

Dans une optique d'amélioration de notre modèle pour de futures études, nous avons développé la technique de cannulation percutanée chez le porc. Ce travail a fait l'objet de la publication suivante (169) :

#### **Percutaneous cannulation for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A method for pig experimental models**

Caroline Fritz, Nicolas Viault, Baptiste Fohlen, Maximilian Edlinger-Stanger, Hanna McGregor, Bernard Cholley, Neal Fleming

**MethodsX 7(2020)100979**



Contents lists available at ScienceDirect

MethodsX

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mex](http://www.elsevier.com/locate/mex)

## Method Article

# Percutaneous cannulation for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A method for pig experimental models



Caroline Fritz<sup>a,\*</sup>, Nicolas Viault<sup>a</sup>, Baptiste Fohlen<sup>a</sup>,  
Maximilian Edlinger-Stanger<sup>b</sup>, Hanna McGregor<sup>c</sup>, Bernard Cholley<sup>a</sup>,  
Neal Fleming<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

<sup>b</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>c</sup> Department of Clinical Research, Rostrum Medical Innovations Inc., Vancouver, Canada

<sup>d</sup> Department of Anesthesiology and Pain Medicine, UC Davis School of Medicine, Sacramento, USA

## A B S T R A C T

Pigs are often used for experimental models of cardiogenic shock, cardiac arrest or acute lung injury with veno-arterial (VA) or veno-venous (VV) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) implementation. Percutaneous (as opposed to surgical) cannulation in experimental models has potential advantages, including, less surgical trauma or stressful stimuli and less bleeding complications when compared to open chest cannulation. However, pig anatomy can also be a challenge because of the deep location and angled anatomy of the femoral artery. The Seldinger technique and the use of a percutaneous cannulation kit is feasible in pigs.

Summarized here we present (Graphical Abstract):

- Percutaneous ECMO cannulation method for non-cardiac surgeon.
- Establishment of this simple and rapid methods for pig experimental models.
- Predictable complications of this method.

© 2020 The Authors. Published by Elsevier B.V.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## A R T I C L E I N F O

*Method name:* Ultrasound-guided percutaneous cannulation of ECMO for pig experimental models

*Keywords:* Extracorporeal membrane oxygenation, Percutaneous cannulation, Ultrasound-guided cannulation, Experimental pig model

*Article history:* Received 31 March 2020; Accepted 24 June 2020; Available online 29 June 2020

\* Corresponding author.

E-mail address: [caroline.fritz@aphp.fr](mailto:caroline.fritz@aphp.fr) (C. Fritz).

<https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100979>

2215-0161/© 2020 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

## Specifications Table

<b>Subject Area</b>	Veterinary Science and Veterinary Medicine
<b>More specific subject area</b>	Translational science, animal model for medical application
<b>Method name</b>	Ultrasound-guided percutaneous cannulation of ECMO for pig experimental models
<b>Name and reference of original method</b>	Percutaneous circulatory support system Ostadal P, Mlcek M, Holy F, Horakova S, Kralovec S, Skoda J, et al. Direct comparison of percutaneous circulatory support systems in specific hemodynamic conditions in a porcine model. <i>Circ Arrhythm Electrophysiol.</i> 2012 Dec;5(6):1202–6
<b>Resource availability</b>	/

## Methods details

*Principles of ECMO*

Extracorporeal membrane oxygenation is widely used in human intensive care to support lung injury (veno-venous (VV) ECMO) or circulatory failure (veno-arterial (VA) ECMO) [1]. The global concept is to remove blood from the venous compartment, pass it through an oxygenator membrane and then return the oxygenated blood into the circulatory system at a defined flow rate. In cases of lung failure without cardiac failure, the oxygenated blood is returned to the venous circulation. In case of heart failure, the oxygenated blood is returned to the arterial circulation. This technique was developed in the early 60's, but its use is now growing, opening new perspectives and new interrogation options for researchers.

*Principles of percutaneous cannulation*

Percutaneous access using the Seldinger technique is well known in clinical practice for catheter insertion (central venous or arterial) [2]. For establishing ECMO, due to the size of the cannula, the Seldinger technique is rarely used [3] and surgical access is still the preferred method [4]. The reported complications of this technique are mainly related to the insertion process, and include insertion failure due to a mismatch between vessel size and diameter of the cannula, as well as potential bleeding complications [5]. Long term complications include infection, limb ischemia and subsequent sensory-motor complications in humans [6,7].

*Pig specificity*

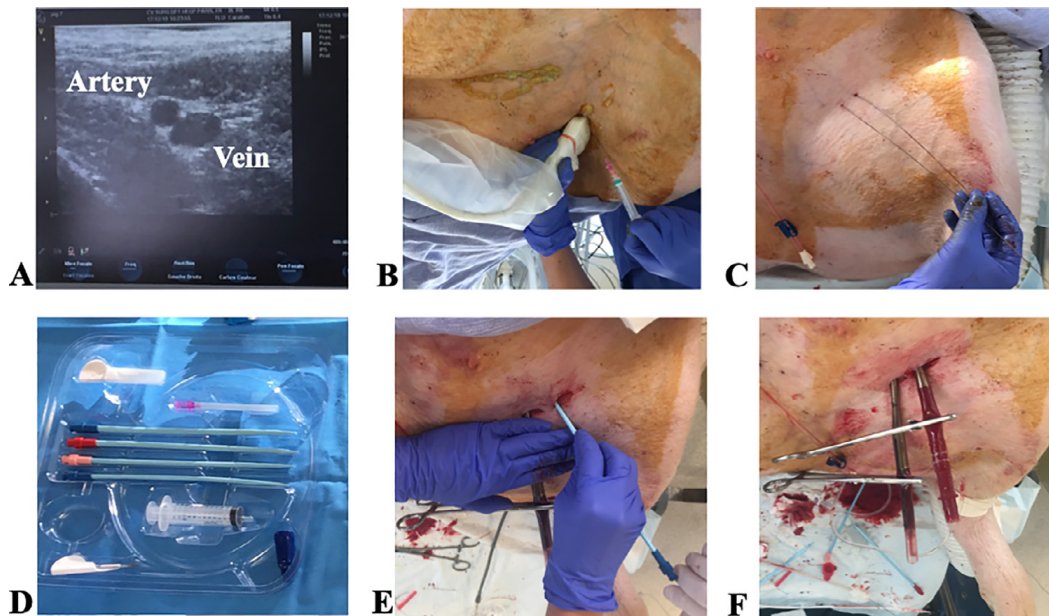
Pigs are often used for experimental models of cardiogenic shock, cardiac arrest or acute lung injury with VA or VV ECMO implementation [8,9]. Percutaneous cannulation in experimental models has potential advantages beyond the need for advanced surgical expertise: less stressful surgical stimuli are applied to the animal and less bleeding complications arise. But pig anatomy can also be a challenge because of the deep location and angled anatomy of the femoral artery.

In this protocol we will present the material and the procedure to perform percutaneous femoral cannulation for ECMO in *Landras* pigs. We will present only VA-ECMO cannulation, but VV-ECMO cannulation follows the same procedure with one jugular and one femoral venous access.

## Material and methods

*Ethics*

All experiments pictured and described in this article were reviewed and approved by the Paris University Ethics Committee for Animal Experimentation (APAFIS #23056). The procedure for the care and sacrifice of study animals was in accordance with the European Community Standards on the Care and Use of Laboratory Animals.



**Fig. 1.** Femoral percutaneous cannulation. A: ultrasound allows localization of the femoral artery and vein. B: Needle puncture under ultrasound guidance. C: arterial and venous guidewires in place. D: percutaneous insertion kit ready with two long wires. E: Arterial dilatation, venous canula already in place. F: arterial and venous cannulae in place and clamped before ECMO circuit connection.

#### *Animal model and anesthesia*

The procedure must be performed under general anesthesia to avoid pain and leg movement. Pigs must be in supine position.

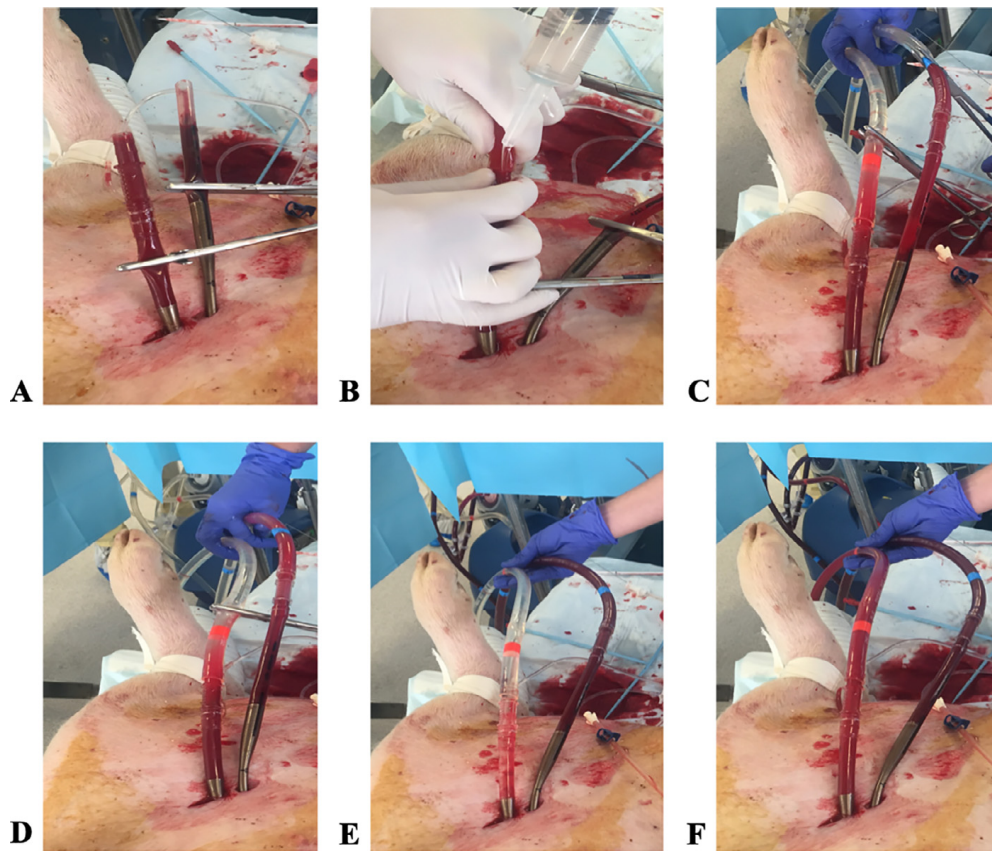
#### **Material**

- Ultrasound (US) with a 8–12 MHz linear transducer probe for the vessel puncture guidance
- Local anesthetic (Lidocaine)
- Venous cannula (21 Fr, Biomedicus cannulae, Medtronic, USA) and percutaneous insertion kit (Maquet, Germany) including guide wire, vessel dilator, puncture needle, scalpel, syringe
- Arterial cannula (15 Fr or 16 Fr, Biomedicus cannulae, Medtronic, USA) percutaneous insertion kit (Maquet, Germany), including guide wire, vessel dilator, puncture needle, scalpel, syringe
- Centrifugal pump (Rotaflow Centrifugal Pump System, Maquet, Germany)
- Sutures
- Heparin

#### *Procedure*

##### *Procedure for VA-ECMO femoral cannulation (Fig. 1)*

- Assemble the ECMO
- Administer a bolus of intravenous unfractionated heparin ( $100 \text{ UI.kg}^{-1}$ ) to the animal
- Localize the vessels (artery and vein) using US
- Inject local anesthesia (Lidocaine) to limit pain in case of femoral nerve stimulation and to provide a vasodilatory effect
- Puncture the femoral vein with the needle, insert the guide wire (diameter and size adapted to the cannula, minimum length 150 cm)



**Fig. 2.** Procedure for cannulae connection to ECMO circuit and pump start. A: cannulae in place. B: Connection of the cannula to the ECMO circuit while dripping saline over the junction to avoid air bubbles in the circuit. C: Cannulae and circuit are connected. D: Starting the centrifugal pump prior to remove the venous clamp. E: Remove the arterial line clamp after the venous clamp. F: Ensure that the two cannulae have different color.

- Puncture the ipsi- or contralateral femoral artery with the needle, insert the guide wire (diameter and size adapted to the cannula, minimum length 100 cm)
- Make a 1 cm skin incision around each wire
- Start with the venous cannulation first
- Dilate the vessel progressively with increasing size dilators
- Confirm repeatedly that the wire is not bent by checking the smooth and free motion of the wire into the dilator
- Insert the cannula after surface lubrication with saline
- Remove the wire and the introducer/dilator
- Clamp immediately to avoid blood loss
- Repeat the same procedure of progressive dilation and immediate clamping for the arterial cannula

*Procedure for cannulae connection to ECMO circuit and for pump start (Fig. 2)*

- Connect both cannulae to the ECMO circuit while dripping saline over tubing junction to avoid air bubbles in the circuit.
- Start the centrifugal pump while both cannulae are still clamped
- Remove the venous clamp first
- Then remove the arterial line clamp

## Methods validation

### *Ultrasound*

Vascular ultrasound should be used to: (1) guide the percutaneous needle puncture, and (2) control the guide wire position in the vessel.

### *Transthoracic ultrasound*

Cardiac ultrasound can be used to localize the distal tip of the venous cannula in the right atrium or in the inferior vena cava.

### *Fluoroscopy*

Fluoroscopy can also be used to localize the cannulas, mainly for VV ECMO to make sure the distance between cannula tips is great enough to avoid recirculation.

## Additional information

### *Major complications*

Bleeding is the main complication to be concerned about. Because of the angled anatomy of the femoral artery, the vessel dilatation can create an arterial lesion that cannot be fixed without open surgery. To avoid this complication, vessel dilatation and cannulation must also be smooth and careful. Another major and unpredictable complication can be the creation of an intra-abdominal false path. If the cannula (venous or arterial) perforates the vessel wall, it will rapidly induce hemorrhagic shock when the ECMO flow begins, with no chance to save the animal.

### *Cannula size*

The cannula size depends on the animal weight (femoral artery diameter) and on the ECMO flow target. The larger the cannulae, the lower the resistance to flow.

### *ECMO anticoagulation*

Even if the circuit and cannulae are coated with bioline, a bolus of unfractionated heparin (5000 UI) should be added in the pump priming solution, followed by repeated intravenous heparin injections of 100 UI.kg<sup>-1</sup> every hour.

### *ECMO weaning*

The percutaneous cannulation approach is only feasible for non-weaning ECMO protocols. If the animals are to be maintained alive after ECMO removal, a surgical repair of the artery is required.

### *Training*

Percutaneous ECMO implantation as described in this method article does not require specific surgical competencies and can be achieved by investigators trained in ultrasound and Seldinger's technique.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Acknowledgements

We thank Pr David Smadja, Julie Piquet and Alexis Anaes from the Biosurgical Research Lab (Carpentier Foundation) in Paris Cardio Vascular Research Center (PARCC), France for allowing us to use their facility and for their expert technical help. We thank Dr Marine Di Mèglio for her ultrasound expertise and teaching.

## References

- [1] M.L. Heard, J. Davis, J Fortenberry, Principles and practice of venovenous and venoarterial ECMO, in: ECMO Specialist Training Manual, RNC-NIC, 2010, pp. 59–75.
- [2] P. Frykholm, A. Pikwer, F. Hammarskjöld, A.T. Larsson, S. Lindgren, R. Lindwall, et al., Clinical guidelines on central venous catheterisation. Swedish Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 58 (5) (2014) 508–524.
- [3] L. Rupprecht, D. Lunz, A. Philipp, M. Lubnow, C Schmid, Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation, *Heart Lung Vessel* 7 (4) (2015) 320–326.
- [4] P. Danial, D. Hajage, L.S. Nguyen, C. Mastroianni, P. Demondion, M. Schmidt, et al., Percutaneous versus surgical femoro-femoral veno-arterial ECMO: a propensity score matched study, *Intensive Care Med.* 44 (12) (2018) 2153–2161.
- [5] V. Chhor, A. Follin, J. Joachim, B. Champigneulle, J. Chatelon, G. Favé, et al., Risk factors of percutaneous cannulation failure by intensivists for veno-arterial extracorporeal life support for refractory cardiac arrest, *Intensive Care Med.* 43 (11) (2017) 1742–1744.
- [6] K. Pilarczyk, J. Heckmann, K. Lyskawa, A. Strauß, N. Haake, I. Wiese, et al., Comparison of a new miniaturized extracorporeal membrane oxygenation system with integrated rotary blood pump to a standard system in a porcine model of acute lung injury, *Artif. Organs* 40 (7) (2016) 645–658.
- [7] P. Ostadal, M. Mlcek, F. Holy, S. Horakova, S. Kralovec, J. Skoda, et al., Direct comparison of percutaneous circulatory support systems in specific hemodynamic conditions in a porcine model, *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 5 (6) (2012) 1202–1206.
- [8] C. Fritz, A. Kimmoun, F. Vanhuysse, B.F. Trifan, S. Orłowski, A. Falanga, et al., High versus low blood-pressure target in experimental ischemic prolonged cardiac arrest treated with extra corporeal life support, *Shock* 47 (6) (2017) 759–764.
- [9] Y. Luo, C. Fritz, N. Hammache, D. Grandmougin, A. Kimmoun, S. Orłowski, et al., Low versus standard-blood-flow reperfusion strategy in a pig model of refractory cardiac arrest resuscitated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation, *Resuscitation* 133 (2018) 12–17.



## 4 DISCUSSION GÉNÉRALE

L'objectif général de la thèse portait sur l'optimisation des techniques d'assistances ventilatoire et hémodynamique grâce à l'apport du modèle animal porcin. Nous avons dans une première partie portant sur la mécanique ventilatoire évalué l'impact de trois stratégies de ventilation sur les échanges gazeux et l'hémodynamique. Nous avons, dans une seconde partie portant sur la mécanique hémodynamique : i) évalué le niveau de PAM optimal dans la gestion précoce de la réanimation en cas d'ECPR ; ii) évalué le niveau de débit d'ECLS dans la gestion précoce de la réanimation en cas ECPR.

### 4.1 ASPECT VENTILATOIRE

L'interaction cœur-poumon au cours de la RCP reste une question complexe et débattue. L'objectif, lors de la prise en charge d'un ACR réfractaire, est de réanimer le patient de manière optimale jusqu'à l'implantation de l'ECLS. Nous n'avons pas abordé dans ce travail de thèse le côté hémodynamique pur de la RCP (technique de compression thoracique, vasopresseurs associés) pour nous focaliser sur le sujet plus délaissé qu'est la ventilation. Nous avons construit notre premier protocole sur des observations et des pratiques cliniques. Il est maintenant prouvé que l'hyperoxygénation est délétère sur le pronostic neurologique tout comme l'hypoxémie (138,139). L'hypercapnie modérée pourrait avoir un bénéfice (34). Comme le montre notre étude, la ventilation en mode standard avec une  $FiO_2$  élevée préconisée par les recommandations (1) induit une hyperoxie majeure. Les dispositifs tels que la B-CARD permettent une oxygénation acceptable mais avec des niveaux de  $PaCO_2$  extrêmement élevé. Le mode en pression (CPV) apparait comme un bon compromis. La  $FiO_2$  nécessiterait probablement d'être titrée chez les patients au cours de la RCP prolongée, mais cette intervention est difficile à réaliser en pratique courante. Néanmoins, les lésions pulmonaires et thoraciques induites par le massage cardiaque automatisé peuvent modifier la compliance du système ventilatoire et modifier la qualité des échanges gazeux au cours du temps, il est donc nécessaire d'adapter en permanence les réglages du ventilateur selon le monitoring disponible.



## 4.2 ASPECT HEMODYNAMIQUE

Dans la seconde partie de nos travaux, nous nous sommes intéressés aux objectifs hémodynamiques de base lors de la gestion de l'ECLS dans le contexte d'arrêt cardiaque. Les recommandations (1) et la revue de la littérature réalisée par l'ILCOR (60) soulignent bien l'hétérogénéité des études humaines sur l'ECPR. Il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation sur le niveau de PAM à atteindre à la phase initiale de prise en charge ni sur les débits d'ECLS. Le syndrome post-ACR est caractérisé par des lésions d'ischémie-reperfusion, des lésions cérébrales et une dysfonction myocardique pouvant être liée à la lésion coupable. La gestion précoce de ces patients en état de choc reste complexe et les axes de recherche clinique et expérimentaux sont larges. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'aspect microcirculatoire dans le contexte d'ACR réfractaire réanimé par ECLS. Nous n'avons pas abordé dans ce travail les différentes thérapeutiques nécessaires au traitement de la lésion coupable de l'arrêt cardiaque.

La microcirculation dans le contexte d'ACR et de RCP est décrite dans des études expérimentales animales porcines, mettant en évidence des changements des paramètres microcirculatoires sublinguaux (170–172). Ces études montrent une restauration partielle de la microcirculation pendant la RCP et en post RACS avec un flux microcirculatoire restant inférieur à la valeur de base de 20% en moyenne. Toutes ces études ont évalué la cohérence entre les paramètres micro et macrocirculatoires, et présentent des résultats contradictoires (172). Néanmoins, la perte de cohérence hémodynamique, résulte probablement de mécanismes régulateurs locaux et systémiques complexes avec un effet temps. La microcirculation cérébrale pendant la RCP de courte durée et après le RACS a été étudiée dans un modèle porcin mettant en évidence une relation étroite entre le flux sanguin dans les microvaisseaux cérébraux et les paramètres macrocirculatoires (173). Les paramètres reflétant le flux microvasculaire (PVD et MFI) restent altérés chez les sujets survivants (174–178), probablement en lien avec le syndrome post-ACR responsable d'une réaction inflammatoire systémique. Deux études animales ont montré une étroite corrélation entre les changements microcirculatoires, le dysfonctionnement myocardique et les taux sériques de cytokines (174,176). Il est important de noter que toutes ces altérations microcirculatoires étaient indépendantes de la circulation systémique. Étant

affectée par une réaction inflammatoire systémique, l'évaluation du flux microcirculatoire sublingual pourrait offrir un outil utile d'évaluation de la gravité de la maladie post-RACS et contribuer également à évaluer le pronostic (179). Une étude pilote avec 12 patients après ACR réfractaire traité par assistance circulatoire, a suggéré que l'ECLS pourrait fournir une perfusion microcirculatoire adéquate indépendamment de la présence ou de l'absence de pulsatilité du cœur natif (180). Dans deux études portant sur des patients traités par ECLS dans un contexte de choc cardiogénique réfractaire, les paramètres microcirculatoires sublinguaux étaient significativement plus faibles chez les non-survivants que chez les survivants (181,182). Cependant, les modifications de la microcirculation sublinguale ne peuvent probablement pas être automatiquement extrapolées à l'ensemble des autres tissus.

La microcirculation est régulée par des voies locales et systémiques complexes. Par conséquent, l'effet d'autres modalités de traitement (médicament, administration de perfusion, gestion de la température cible, etc.) sur la microcirculation doit également être pris en compte. L'administration de fluides est une partie essentielle du traitement de l'état de choc. Les fluides ont, dans une certaine mesure, un effet positif sur la microcirculation (amélioration hémodynamique systémique, réduction de la viscosité sanguine), ce qui a été démontré dans le choc septique ou hypovolémique (183,184). D'un autre côté, des quantités excessives de fluides peuvent entraîner une hémodilution et le développement d'un œdème tissulaire, qui réduisent tous deux l'oxygénation des tissus (83). Chez les patients en état de choc, les inotropes ont un effet principalement vasodilatateur sur la circulation splanchnique et la microcirculation sublinguale ; les vasopresseurs sont associés à une détérioration de la microcirculation lors que les cibles de PAM sont supérieures à 65mmHg excepté chez les patients hypertendus chroniques (185). Les bolus d'adrénaline pendant la RCP pourraient avoir un effet délétère sur la microcirculation corticale cérébrale et l'oxygénation tissulaire (117). Un effet similaire a été observé avec la vasopressine en post-ACR chez le porc (186). Les hypnotiques et analgésiques sont couramment utilisés chez les patients en post-arrêt cardiaque en réanimation. Ces médicaments ont été testés en ce qui concerne leur impact sur l'hémodynamique systémique, mais leur effet sur la microcirculation reste encore largement sous étudié (187). Le propofol semble avoir un effet organe spécifique et dose-dépendant sur la microcirculation avec un effet indésirable avéré sur la microcirculation sublinguale mais un éventuel effet

bénéfique sur la microcirculation hépatique et intestinale (187–189). La kétamine et le midazolam, semblent diminuer la microcirculation dans le foie et l'iléon distal chez le rat (190).

### 4.3 PERSPECTIVES

Nous avons au cours de notre travail observé un aspect systématiquement oscillant du capnogramme sur le moniteur du respirateur (figure 15) durant les compressions thoraciques. Le CO<sub>2</sub> expiré est le résultat de la production cellulaire de CO<sub>2</sub> qui est transporté par la circulation systémique, diffuse à travers les alvéoles et est éliminé par la ventilation (191). En cas de production de CO<sub>2</sub> et de ventilation minute stable, le volume de CO<sub>2</sub> expiré devient une mesure sensible de la variation du débit sanguin pulmonaire (192). Les changements de volume de CO<sub>2</sub> expiré entraînent des modifications de la valeur de fin d'expiration appelée End-Tidal CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>), qui peuvent aider à identifier les changements aigus de débit cardiaque (193). Pendant la RCP, l'EtCO<sub>2</sub> a été proposé comme un outils d'évaluation de la réussite de l'intubation endotrachéale (4), de l'efficacité globale des compressions thoraciques (194) et du pronostic précoce (195). Une augmentation brutale de l'EtCO<sub>2</sub> peut aider à rapidement détecter la survenue d'un RACS (196). Néanmoins, les compressions thoraciques peuvent potentiellement modifier sa valeur ce qui limite son interprétation (197,198).

Pour interpréter correctement la valeur EtCO<sub>2</sub>, il peut être nécessaire d'analyser l'ensemble de la forme d'onde du CO<sub>2</sub> expiré (c'est-à-dire le capnogramme). Des données récentes ont montré que des oscillations du capnogramme dues aux compressions thoraciques sont présentes chez certains patients, mais pas tous. Pour l'équipe de Leturiondo, la détection et l'optimisation des paramètres ventilatoires basée sur les données du capnogramme pendant la RCP sont limitée par la présence de ces « artefacts » de compression thoracique. Ils ont proposé différents algorithmes et filtres pour supprimer l'impact des compressions thoraciques sur le capnogramme (199,200). Au contraire, d'autres études ont montré que l'analyse de l'aspect du capnogramme pourrait permettre de guider la RCP (201). En effet, l'impact des compressions thoraciques sur le signal CO<sub>2</sub> pourrait donner des informations importantes concernant la circulation et la ventilation. Grieco et coll. (48) ont montré que la forme du capnogramme permettait d'identifier un capnogramme spécifique

reflétant la fermeture des voies aériennes intra-thoraciques. Ils ont démontré que le capnogramme sans oscillation reflétait la fermeture des voies respiratoires thoraciques et la réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui pourraient affecter de manière significative les échanges gazeux. A l'inverse, les insufflations de volume au-dessus de la CRF entraîneraient une distension thoracique pouvant générer une augmentation de la pression intra-thoracique et ainsi dégrader la circulation. Ces deux phénomènes ont une traduction différente sur l'aspect du capnogramme au cours de la RCP.

Nous avons, en parallèle de la thèse, participé à une étude dont l'objectif était : 1/ de reproduire le schéma de CO<sub>2</sub> spécifiquement associé à ce que nous avons défini comme une distension thoracique, 2/ de tester l'impact de la distension thoracique en se basant sur le capnogramme sur les échanges gazeux et l'hémodynamique systémique au cours de la RCP. L'étude était menée en quatre parties : étude de capnogramme humain, étude cadavre, étude sur banc d'essai et étude animale. Les expérimentations étaient réalisées pour la partie animale à l'École Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort (EnVA), pour la partie observationnelle humaine sur cadavre THIEL à l'institut d'anatomie de l'Université de Trois-Rivières au Québec, pour la partie banc d'essai au laboratoire M2 Lab de la société Air Liquide (Antony, France). Ce travail était réalisé avec le soutien du groupe CAVIAR. Les chercheurs associés étaient : Pr Jean-Christophe Richard (CAVIAR, CHU Angers), Pr Renaud Tissier (EnVA), Dr Alice Hutin (EnVA), Arnaud Lesimple (Air Liquide), Pr Dominique Savary (CAVIAR, CHU Angers), Dr Emmanuel Charbonney (CAVIAR, CHU Montréal Canada), Dr Stéphane Delisle (CAVIAR), Pr Gilles Bronchti (Laboratoire d'anatomie Université Trois Rivières au Québec). Ce travail était financé grâce à l'attribution de la Bourse recherche 2019 de la société de Réanimation de langue française (SRLF).

Cette étude est en cours de publication. Nous y avons décrit les aspects de capnogrammes (distension thoracique, fermeture ou ouverture des voies aériennes intra-thoraciques) dans le modèle humain (figure 16), sur banc d'essai, dans un modèle cadavre et chez le porc.

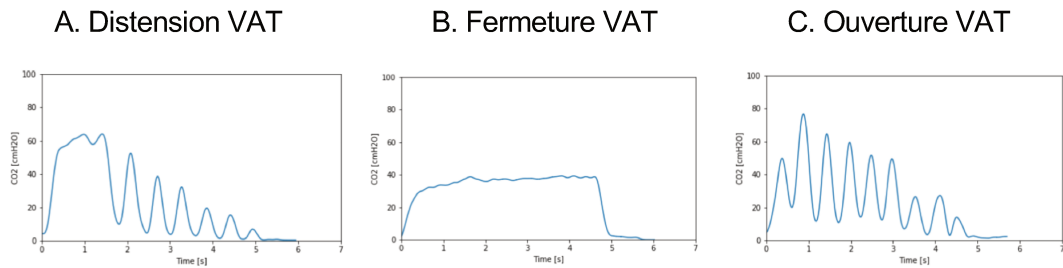


Figure 16 : Classification de capnogrammes humains

A. aspect de distension thoracique, B. aspect de fermeture des VAT, C. aspect d'ouverture des VAT

Au cours d'une RCP, on peut observer un capnogramme d'ouverture des VAT évoluer vers un aspect de fermeture des VAT. Ceci pouvant être secondaire aux modifications de la compliance pulmonaire/thoracique. Cet aspect est relativement intéressant dans la mesure où le capnogramme est disponible instantanément sur les écrans de respirateurs et permet une analyse cycle par cycle de l'état des VAT.

La possibilité d'utiliser ce monitoring pendant la RCP longue et d'adapter les paramètres ventilatoires à l'évolution de la mécanique ventilatoire au cours des compressions thoraciques est une perspective innovante (Figure 17).

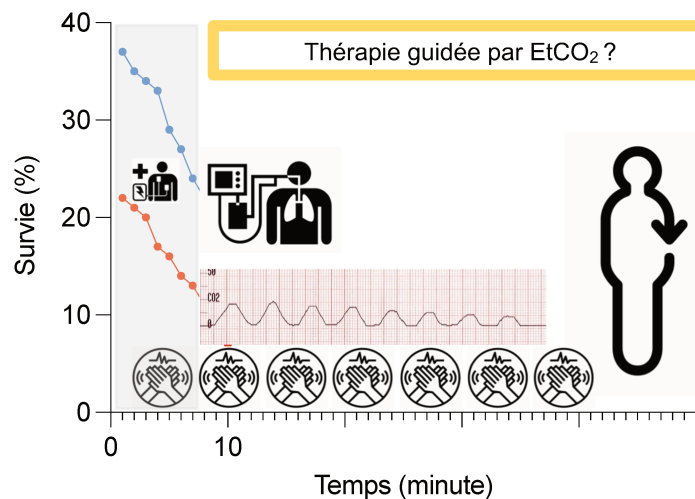


Figure 17 : Représentation schématique du monitoring par analyse du capnogramme pendant la RCP prolongée jusqu'à l'implantation d'une ECLS

## 5 CONCLUSION

Au cours de ces travaux nous avons d'une part évalué des stratégies ventilatoires et exploré des concepts encore méconnus autour du capnogramme et d'autre part évalué des objectifs hémodynamiques lors de la gestion de l'assistance circulatoire à la phase précoce de réanimation de l'arrêt cardiaque réfractaire.

Nous avons montré dans un modèle porcin que trois stratégies ventilatoires utilisant des modes ventilatoires actuellement disponibles chez l'homme ont des conséquences différentes en termes d'oxygénation et de décarboxylation cependant sans impact a priori en termes d'hémodynamique et de perfusion d'organe.

Nous avons montré dans une seconde partie centrée sur la gestion hémodynamique précoce de l'ECPR qu'un objectif de PAM à 65-70 mmHg avec un débit d'ECLS théorique ( $60-70 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) est acceptable en termes de réversion des conséquences métaboliques et microcirculatoires dans les six premières heures de réanimation sous ECLS chez le porc. Ces résultats ont conforté certaines pratiques cliniques actuelles.

## 6 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021 Apr;161:115–51.
2. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100–47.
3. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Cariou A. *Epidemiology: Data from France and USA*. *Presse Med*. 2016 Oct;45(10):832–8.
4. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100–47.
5. Bougouin W, Lamhaut L, Marijon E, Jost D, Dumas F, Deye N, et al. Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC). *Intensive Care Med*. 2014 Jun;40(6):846–54.
6. Yan S, Gan Y, Jiang N, Wang R, Chen Y, Luo Z, et al. The global survival rate among adult out-of-hospital cardiac arrest patients who received cardiopulmonary resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Feb 22;24(1):61.
7. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 18;5(3):e002819.
8. Dumas F, Bougouin W, Geri G, Cariou A. [Epidemiology: Data from France and USA]. *Presse Med*. 2016 Oct;45(10):832–8.
9. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJLM, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:148–201.
10. Wik L, Kramer-Johansen J, Myklebust H, Sørebo H, Svensson L, Fellows B, et al. Quality of cardiopulmonary resuscitation during out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2005 Jan 19;293(3):299–304.
11. Ong MEH, Anantharaman V. Out-of-hospital cardiac arrest: manual or mechanical CPR? *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):920–2.
12. Thomassen O, Skaiaa SC, Assmuss J, Østerås Ø, Heltne JK, Wik L, et al. Mountain rescue cardiopulmonary resuscitation: a comparison between manual and mechanical chest compressions during manikin cardio resuscitation. *Emerg Med J*. 2017 May 5;
13. Ong MEH, Mackey KE, Zhang ZC, Tanaka H, Ma MH-M, Swor R, et al. Mechanical CPR devices compared to manual CPR during out-of-hospital cardiac arrest and ambulance transport: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Jun 18;20:39.
14. Casner M, Andersen D, Isaacs SM. The impact of a new CPR assist device on rate of return of spontaneous circulation in out-of-hospital cardiac arrest. *Prehosp Emerg Care*. 2005 Mar;9(1):61–7.
15. Hallstrom A, Rea TD, Sayre MR, Christenson J, Anton AR, Mosesso VN, et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. *JAMA*. 2006 Jun 14;295(22):2620–8.

16. Robertson CE, Brown RD, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Recovery after spinal cord infarcts: long-term outcome in 115 patients. *Neurology*. 2012 Jan 10;78(2):114–21.
17. Wik L, Olsen J-A, Persse D, Sterz F, Lozano M, Brouwer MA, et al. Manual vs. integrated automatic load-distributing band CPR with equal survival after out of hospital cardiac arrest. The randomized CIRC trial. *Resuscitation*. 2014 Jun;85(6):741–8.
18. Edelson DP, Abella BS, Kramer-Johansen J, Wik L, Myklebust H, Barry AM, et al. Effects of compression depth and pre-shock pauses predict defibrillation failure during cardiac arrest. *Resuscitation*. 2006 Nov;71(2):137–45.
19. Kramer-Johansen J, Myklebust H, Wik L, Fellows B, Svensson L, Sørebo H, et al. Quality of out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation with real time automated feedback: a prospective interventional study. *Resuscitation*. 2006 Dec;71(3):283–92.
20. Zuercher M, Hilwig RW, Ranger-Moore J, Nysaether J, Nadkarni VM, Berg MD, et al. Leaning during chest compressions impairs cardiac output and left ventricular myocardial blood flow in piglet cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010 Apr;38(4):1141–6.
21. Leary M, Abella BS. The challenge of CPR quality: improvement in the real world. *Resuscitation*. 2008 Apr;77(1):1–3.
22. Plaisance P, Negal N, Fullenda C. Massage cardiaque externe automatisé. *Réanimation* (2012) 21:S384-S390.
23. Hoke RS, Chamberlain D. Skeletal chest injuries secondary to cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2004 Dec;63(3):327–38.
24. Winger KL. Chest compressions: biomechanics and injury. *Radiol Technol*. 2007 Apr;78(4):269–74.
25. Buschmann CT, Tsokos M. Frequent and rare complications of resuscitation attempts. *Intensive Care Med*. 2009 Mar;35(3):397–404.
26. Smekal D, Lindgren E, Sandler H, Johansson J, Rubertsson S. CPR-related injuries after manual or mechanical chest compressions with the LUCAS™ device: a multicentre study of victims after unsuccessful resuscitation. *Resuscitation*. 2014 Dec;85(12):1708–12.
27. Sutton RM, French B, Meaney PA, Topjian AA, Parshuram CS, Edelson DP, et al. Physiologic monitoring of CPR quality during adult cardiac arrest: A propensity-matched cohort study. *Resuscitation*. 2016 Sep;106:76–82.
28. Pokorná M, Necas E, Kratochvíl J, Skripský R, Andrlík M, Franek O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (P(ET)CO<sub>2</sub>) at the moment of return of spontaneous circulation. *J Emerg Med*. 2010 Jun;38(5):614–21.
29. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, Babaeizadeh S, Yuen TC, Zive D, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015 Apr;89:149–54.
30. Adhiyaman V, Adhiyaman S, Sundaram R. The Lazarus phenomenon. *J R Soc Med*. 2007 Dec;100(12):552–7.
31. Aufderheide TP, Lurie KG. Death by hyperventilation: a common and life-threatening problem during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9 Suppl):S345-351.
32. Yannopoulos D, Aufderheide TP, Abella BS, Duval S, Frascone RJ, Goodloe JM, et al. Quality of CPR: An important effect modifier in cardiac arrest clinical outcomes and intervention effectiveness trials. *Resuscitation*. 2015 Sep;94:106–13.
33. Brochard L, Boussignac G, Dubois Randé JL, Harf A, Bertrand C, Geschwind H. Cardiopulmonary resuscitation without a ventilator using a novel endotracheal tube in a human. *Anesthesiology*. 1990 Feb;72(2):389.



34. Schneider AG, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Lipcsey M, Pilcher D, et al. Arterial carbon dioxide tension and outcome in patients admitted to the intensive care unit after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Jul;84(7):927–34.
35. Chandra NC, Gruben KG, Tsitlik JE, Brower R, Guerci AD, Halperin HH, et al. Observations of ventilation during resuscitation in a canine model. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):3070–5.
36. Idris AH, Banner MJ, Wenzel V, Fuerst RS, Becker LB, Melker RJ. Ventilation caused by external chest compression is unable to sustain effective gas exchange during CPR: a comparison with mechanical ventilation. *Resuscitation*. 1994 Oct;28(2):143–50.
37. Safar P, Brown TC, Holtey WJ, Wilder RJ. Ventilation and circulation with closed-chest cardiac massage in man. *JAMA*. 1961 May 20;176:574–6.
38. Safar P, Brown TC, Holtey WJ. Failure of closed chest cardiac massage to produce pulmonary ventilation. *Dis Chest*. 1962 Jan;41:1–8.
39. Yannopoulos D, Matsuura T, McKnite S, Goodman N, Idris A, Tang W, et al. No assisted ventilation cardiopulmonary resuscitation and 24-hour neurological outcomes in a porcine model of cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):254–60.
40. Riva G, Ringh M, Jonsson M, Svensson L, Herlitz J, Claesson A, et al. Survival in Out-of-Hospital Cardiac Arrest After Standard Cardiopulmonary Resuscitation or Chest Compressions Only Before Arrival of Emergency Medical Services: Nationwide Study During Three Guideline Periods. *Circulation*. 2019 Apr 1;
41. Georgiou M, Papathanassoglou E, Xanthos T. Systematic review of the mechanisms driving effective blood flow during adult CPR. *Resuscitation*. 2014 Nov;85(11):1586–93.
42. Rudikoff MT, Maughan WL, Effron M, Freund P, Weisfeldt ML. Mechanisms of blood flow during cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 1980 Feb;61(2):345–52.
43. Chandra N, Weisfeldt ML, Tsitlik J, Vaghaiwalla F, Snyder LD, Hoffecker M, et al. Augmentation of carotid flow during cardiopulmonary resuscitation by ventilation at high airway pressure simultaneous with chest compression. *Am J Cardiol*. 1981 Dec;48(6):1053–63.
44. Guérin C, Levrat A, Pontier S, Annat G. A study of experimental acute lung injury in pigs on zero end-expiratory pressure. *Vet Anaesth Analg*. 2008 Mar;35(2):122–31.
45. Hodgkin BC, Lambrew CT, Lawrence FH, Angelakos ET. Effects of PEEP and of increased frequency of ventilation during CPR. *Crit Care Med*. 1980 Mar;8(3):123–6.
46. Kwon Y, Debaty G, Puertas L, Metzger A, Rees J, McKnite S, et al. Effect of regulating airway pressure on intrathoracic pressure and vital organ perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation: a non-randomized interventional cross-over study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2015 Oct 28;23:83.
47. Voelckel WG, Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, Plaisance P, Wenzel V, et al. The effects of positive end-expiratory pressure during active compression decompression cardiopulmonary resuscitation with the inspiratory threshold valve. *Anesth Analg*. 2001 Apr;92(4):967–74.
48. Grieco DL, J Brochard L, Drouet A, Telias I, Delisle S, Bronchti G, et al. Intrathoracic Airway Closure Impacts CO<sub>2</sub> Signal and Delivered Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 15;199(6):728–37.
49. Saïssy JM, Boussignac G, Cheptel E, Rouvin B, Fontaine D, Bargues L, et al. Efficacy of continuous insufflation of oxygen combined with active cardiac compression-decompression during out-of-hospital cardiorespiratory arrest. *Anesthesiology*. 2000 Jun;92(6):1523–30.

50. Brochard L, Boussignac G, Adnot S, Bertrand C, Isabey D, Harf A. Efficacy of cardiopulmonary resuscitation using intratracheal insufflation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Nov;154(5):1323–9.
51. Lurie KG, Zielinski T, McKnite S, Aufderheide T, Voelckel W. Use of an inspiratory impedance valve improves neurologically intact survival in a porcine model of ventricular fibrillation. *Circulation*. 2002 Jan 1;105(1):124–9.
52. Conrad SA, Rycus PT. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiac arrest. *Ann Card Anaesth*. 2017 Jan;20(Supplement):S4–10.
53. Reynolds JC, Salcido DD, Sundermann ML, Koller AC, Menegazzi JJ. Extracorporeal life support during cardiac arrest resuscitation in a porcine model of ventricular fibrillation. *J Extra Corpor Technol*. 2013 Mar;45(1):33–9.
54. Chen Y-S, Yu H-Y, Huang S-C, Lin J-W, Chi N-H, Wang C-H, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2529–35.
55. Chouihed T, Kimmoun A, Lauvray A, Laithier F-X, Jaeger D, Lemoine S, et al. Improving Patient Selection for Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest Treated with Extracorporeal Life Support. *Shock*. 2018 Jan;49(1):24–8.
56. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillipe P, Deluze T, Jaffry M, et al. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1525–9.
57. Martin GB, Rivers EP, Paradis NA, Goetting MG, Morris DC, Nowak RM. Emergency department cardiopulmonary bypass in the treatment of human cardiac arrest. *Chest*. 1998 Mar;113(3):743–51.
58. Bougouin W, Dumas F, Lamhaut L, Marijon E, Carli P, Combes A, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: a registry study. *Eur Heart J*. 2020 Jun 1;41(21):1961–71.
59. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):554–61.
60. Holmberg MJ, Geri G, Wiberg S, Guerguerian A-M, Donnino MW, Nolan JP, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation*. 2018 Oct;131:91–100.
61. ELSO. Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS > Registry > Statistics > International Summary. (n.d.). Retrieved April 17, 2021, from <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>.
62. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg*. 1994 May;81(5):637–47.
63. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, et al. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a 'sepsis-like' syndrome. *Circulation*. 2002 Jul 30;106(5):562–8.
64. Mongardon N, Bouglé A, Geri G, Daviaud F, Morichau-Beauchant T, Tissier R, et al. [Pathophysiology and management of post-cardiac arrest syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 Nov;32(11):779–86.
65. Wendel HP, Scheule AM, Eckstein FS, Ziemer G. Haemocompatibility of paediatric membrane oxygenators with heparin-coated surfaces. *Perfusion*. 1999 Jan;14(1):21–8.
66. Cugno M, Nussberger J, Biglioli P, Alamanni F, Coppola R, Agostoni A. Increase of bradykinin in plasma of patients undergoing cardiopulmonary bypass: the importance of lung exclusion. *Chest*. 2001 Dec;120(6):1776–82.

67. Morgan EN, Pohlman TH, Vocelka C, Farr A, Lindley G, Chandler W, et al. Nuclear factor kappaB mediates a procoagulant response in monocytes during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jan;125(1):165–71.
68. Vallhonrat H, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Ryan DP, Tolkoff-Rubin N, et al. Rapid activation of the alternative pathway of complement by extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J.* 1999 Feb;45(1):113–4.
69. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, Lundahl J. Activation of complement and leukocyte receptors during on- and off pump coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Jan;25(1):35–42.
70. Hein E, Munthe-Fog L, Thiara AS, Fiane AE, Mollnes TE, Garred P. Heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits selectively deplete the pattern recognition molecule ficolin-2 of the lectin complement pathway in vivo. *Clin Exp Immunol.* 2015 Feb;179(2):294–9.
71. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Crit Care Med.* 2000 Jul;28(7):2584–90.
72. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, Brand K, Ott I, Rokitta C, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation.* 1997 May 20;95(10):2387–94.
73. Vítková V, Pánek M, Janec P, Šibíková M, Vobruba V, Haluzík M, et al. Endothelial Microvesicles and Soluble Markers of Endothelial Injury in Critically Ill Newborns. *Mediators Inflamm.* 2018;2018:1975056.
74. McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, Holt DW, Kelly DR, Hartman YE, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine. *Lab Invest.* 2010 Jan;90(1):128–39.
75. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care.* 2016 Nov 28;20(1):387.
76. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg.* 1997 Jul;84(7):920–35.
77. Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Stammet P, Wise MP, Hovdenes J, Åneman A, et al. Predictive value of interleukin-6 in post-cardiac arrest patients treated with targeted temperature management at 33 °C or 36 °C. *Resuscitation.* 2016 Jan;98:1–8.
78. Peberdy MA, Andersen LW, Abbate A, Thacker LR, Gaieski D, Abella BS, et al. Inflammatory markers following resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest-A prospective multicenter observational study. *Resuscitation.* 2016 Jan 27;
79. Risnes I, Wagner K, Ueland T, Mollnes T, Aukrust P, Svennevig J. Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment. *Perfusion.* 2008 May;23(3):173–8.
80. S. Collin, B. Levy. Pathophysiological mechanisms of vascular hyporesponsiveness in shock states. *Resuscitation.* 2008 Dec;17:101–10.
81. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1825–31.
82. Büchele GL, Ospina-Tascon GA, De Backer D. How microcirculation data have changed my clinical practice. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Jun;13(3):324–31.
83. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3:S8.

84. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2210–7.
85. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Büchele G, Ospina-Tascon G, et al. How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care.* 2007;11(5):R101.
86. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F, Murias G, Moseinco MC, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92.
87. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1583–93.
88. Perez P, Kimmoun A, Blime V, Levy B. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation. *Shock.* 2014 Apr;41(4):269–74.
89. Antonelli M, Levy M, Andrews PJD, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):575–90.
90. Werdan K, Ruß M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A, Schöndube FA, et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 May;109(19):343–51.
91. Levy B. Increasing mean arterial pressure in cardiogenic shock secondary to myocardial infarction: effects on hemodynamics and tissue oxygenation: reply. *Shock.* 2014 Apr;41(4):362–4.
92. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases.
93. Fabian-Jessing BK, Vallentin MF, Secher N, Hansen FB, Dezfulian C, Granfeldt A, et al. Animal models of cardiac arrest: A systematic review of bias and reporting. *Resuscitation.* 2018 Apr;125:16–21.
94. Cordioli RL, Grieco DL, Charbonney E, Richard J-C, Savary D. New physiological insights in ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care.* 2019 Feb;25(1):37–44.
95. Cha K-C, Kim HI, Kim YW, Ahn GJ, Kim YS, Kim SJ, et al. Comparison of hemodynamic effects and resuscitation outcomes between automatic simultaneous sterno-thoracic cardiopulmonary resuscitation device and LUCAS in a swine model of cardiac arrest. *PLoS ONE.* 2019;14(8):e0221965.
96. Chen W, Weng Y, Wu X, Sun S, Bisera J, Weil MH, et al. The effects of a newly developed miniaturized mechanical chest compressor on outcomes of cardiopulmonary resuscitation in a porcine model\*. *Crit Care Med.* 2012 Nov;40(11):3007–12.
97. Eichhorn S, Mendoza A, Prinzing A, Stroh A, Xinghai L, Polski M, et al. Corpuls CPR Generates Higher Mean Arterial Pressure Than LUCAS II in a Pig Model of Cardiac Arrest. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5470406.
98. Liao Q, Sjöberg T, Paskevicius A, Wohlfart B, Steen S. Manual versus mechanical cardiopulmonary resuscitation. An experimental study in pigs. *BMC Cardiovasc Disord.* 2010 Oct 28;10:53.

99. Magliocca A, Olivari D, De Giorgio D, Zani D, Manfredi M, Boccardo A, et al. LUCAS Versus Manual Chest Compression During Ambulance Transport: A Hemodynamic Study in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jan 8;8(1):e011189.
100. Ristagno G, Castillo C, Tang W, Sun S, Bisera J, Weil MH. Miniaturized mechanical chest compressor: a new option for cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2008 Feb;76(2):191–7.
101. Niemann JT, Rosborough JP, Kassabian L, Salami B. A new device producing manual sternal compression with thoracic constraint for cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2006 May;69(2):295–301.
102. Rubertsson S, Lindgren E, Smekal D, Östlund O, Silfverstolpe J, Lichtveld RA, et al. Mechanical chest compressions and simultaneous defibrillation vs conventional cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest: the LINC randomized trial. *JAMA.* 2014 Jan 1;311(1):53–61.
103. Xu J, Hu X, Yang Z, Wu X, Bisera J, Sun S, et al. Miniaturized mechanical chest compressor improves calculated cerebral perfusion pressure without compromising intracranial pressure during cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation.* 2014 May;85(5):683–8.
104. Youngquist ST, Niemann JT, Allread WG, Heyming T, Rosborough JP. Neurologically intact survival in a porcine model of cardiac arrest: manual cardiopulmonary resuscitation vs. LifeBelt cardiopulmonary resuscitation. *Prehosp Emerg Care.* 2010 Sep;14(3):324–8.
105. Suh GJ, Park J, Lee JC, Na SH, Kwon WY, Kim KS, et al. End-tidal CO<sub>2</sub>-guided automated robot CPR system in the pig. Preliminary communication. *Resuscitation.* 2018 Jun;127:119–24.
106. Georgiou M, Papathanassoglou E, Middleton N, Papalois A, Xanthos T. Combination of chest compressions and interposed abdominal compressions in a swine model of ventricular fibrillation. *Am J Emerg Med.* 2016 Jun;34(6):968–74.
107. Friess SH, Sutton RM, Bhalala U, Maltese MR, Naim MY, Bratinov G, et al. Hemodynamic directed cardiopulmonary resuscitation improves short-term survival from ventricular fibrillation cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2013 Dec;41(12):2698–704.
108. Ikeno F, Kaneda H, Hongo Y, Sakanoue Y, Nolasco C, Emami S, et al. Augmentation of tissue perfusion by a novel compression device increases neurologically intact survival in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation.* 2006 Jan;68(1):109–18.
109. Li Y, Ristagno G, Bisera J, Tang W, Deng Q, Weil MH. Electrocardiogram waveforms for monitoring effectiveness of chest compression during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):211–5.
110. Cavus E, Meybohm P, Bein B, Steinfath M, Pöppel A, Wenzel V, et al. Impact of different compression-ventilation ratios during basic life support cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation.* 2008 Oct;79(1):118–24.
111. Yang Z, Liu Q, Zheng G, Liu Z, Jiang L, Lin Q, et al. Comparison of continuous compression with regular ventilations versus 30:2 compressions-ventilations strategy during mechanical cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *J Thorac Dis.* 2017 Sep;9(9):3232–8.
112. Yannopoulos D, Aufderheide TP, McKnite S, Kotsifas K, Charris R, Nadkarni V, et al. Hemodynamic and respiratory effects of negative tracheal pressure during CPR in pigs. *Resuscitation.* 2006 Jun;69(3):487–94.

113. Kim YW, Kim HI, Hwang SO, Kim YS, An GJ, Cha KC. Single Ventilation during Cardiopulmonary Resuscitation Results in Better Neurological Outcomes in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *Yonsei Med J*. 2018 Dec;59(10):1232–9.
114. Anderson KL, Castaneda MG, Boudreau SM, Sharon DJ, Beberta VS. Left Ventricular Compressions Improve Hemodynamics in a Swine Model of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Prehosp Emerg Care*. 2017 Apr;21(2):272–80.
115. Kern KB, Hilwig RW, Berg RA, Schock RB, Ewy GA. Optimizing ventilation in conjunction with phased chest and abdominal compression-decompression (Lifestick) resuscitation. *Resuscitation*. 2002 Jan;52(1):91–100.
116. Yang F, Jia Z, Xing J, Wang Z, Liu Y, Hao X, et al. Effects of intra-aortic balloon pump on cerebral blood flow during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *J Transl Med*. 2014 Apr 27;12:106.
117. Ristagno G, Tang W, Huang L, Fymat A, Chang Y-T, Sun S, et al. Epinephrine reduces cerebral perfusion during cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1408–15.
118. Macedo ACL, Martins LC, Paschoal IA, Ovalle CCIS, Araújo S, Moreira MM. PetCO<sub>2</sub>, VCO<sub>2</sub> and CorPP Values in the Successful Prediction of the Return of Spontaneous Circulation: An Experimental Study on Unassisted Induced Cardiopulmonary Arrest. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2016 Dec;31(6):468–73.
119. Stadlbauer KH, Wagner-Berger HG, Wenzel V, Voelckel WG, Krismer AC, Klima GCDN, et al. Survival with full neurologic recovery after prolonged cardiopulmonary resuscitation with a combination of vasopressin and epinephrine in pigs. *Anesth Analg*. 2003 Jun;96(6):1743–9.
120. Hilwig RW, Berg RA, Kern KB, Ewy GA. Endothelin-1 vasoconstriction during swine cardiopulmonary resuscitation improves coronary perfusion pressures but worsens postresuscitation outcome. *Circulation*. 2000 May 2;101(17):2097–102.
121. Jung YH, Ryu DH, Jeung KW, Na J-Y, Lee DH, Lee BK, et al. Effect of pralidoxime on coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *Clin Exp Emerg Med*. 2019 Sep;6(3):204–11.
122. Granfeldt A, Shi W, Schmarkey SL, Jiang R, Bone CC, Cline JM, et al. The effects of adenocaine (adenosine and lidocaine) on early post-resuscitation cardiac and neurological dysfunction in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1611–8.
123. Ayoub IM, Kolarova J, Kantola RL, Sanders R, Gazmuri RJ. Cariporide minimizes adverse myocardial effects of epinephrine during resuscitation from ventricular fibrillation. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2599–605.
124. Yannopoulos D, Segal N, McKnite S, Aufderheide TP, Lurie KG. Controlled pauses at the initiation of sodium nitroprusside-enhanced cardiopulmonary resuscitation facilitate neurological and cardiac recovery after 15 mins of untreated ventricular fibrillation. *Crit Care Med*. 2012 May;40(5):1562–9.
125. Debaty G, Lurie K, Metzger A, Lick M, Bartos JA, Rees JN, et al. Reperfusion injury protection during Basic Life Support improves circulation and survival outcomes in a porcine model of prolonged cardiac arrest. *Resuscitation*. 2016 Aug;105:29–35.
126. Debaty G, Metzger A, Rees J, McKnite S, Puertas L, Yannopoulos D, et al. Enhanced perfusion during advanced life support improves survival with favorable neurologic function in a porcine model of refractory cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2015 May;43(5):1087–95.

127. Segal N, Robinson AE, Berger PS, Lick MC, Moore JC, Salverda BJ, et al. Chest compliance is altered by static compression and decompression as revealed by changes in anteroposterior chest height during CPR using the ResQPUMP in a human cadaver model. *Resuscitation*. 2017;116:56–9.
128. Yannopoulos D, Nadkarni VM, McKnite SH, Rao A, Kruger K, Metzger A, et al. Intrathoracic pressure regulator during continuous-chest-compression advanced cardiac resuscitation improves vital organ perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Circulation*. 2005 Aug 9;112(6):803–11.
129. Moore JC, Lamhaut L, Hutin A, Dodd KW, Robinson AE, Lick MC, et al. Evaluation of the Boussignac Cardiac arrest device (B-card) during cardiopulmonary resuscitation in an animal model. *Resuscitation*. 2017;119:81–8.
130. Rojas-Salvador C, Moore JC, Salverda B, Lick M, Debaty G, Lurie KG. Effect of controlled sequential elevation timing of the head and thorax during cardiopulmonary resuscitation on cerebral perfusion pressures in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020 Apr;149:162–9.
131. Ryu HH, Moore JC, Yannopoulos D, Lick M, McKnite S, Shin SD, et al. The Effect of Head Up Cardiopulmonary Resuscitation on Cerebral and Systemic Hemodynamics. *Resuscitation*. 2016 May;102:29–34.
132. Gazmuri RJ, Nadkarni VM, Nolan JP, Arntz H-R, Billi JE, Bossaert L, et al. Scientific knowledge gaps and clinical research priorities for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care identified during the 2005 International Consensus Conference on ECC [corrected] and CPR science with treatment recommendations: a consensus statement from the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, Australian Resuscitation Council, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, and the New Zealand Resuscitation Council); the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Stroke Council; and the Cardiovascular Nursing Council.". *Circulation*. 2007 Nov 20;116(21):2501–12.
133. Winkler BE, Muellenbach RM, Wurmb T, Struck MF, Roewer N, Kranke P. Passive continuous positive airway pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation: a randomized cross-over manikin simulation study. *J Clin Monit Comput*. 2017 Feb;31(1):93–101.
134. Tan D, Sun J, Geng P, Ling B, Xu J, Walline J, et al. Duration of cardiac arrest requires different ventilation volumes during cardiopulmonary resuscitation in a pig model. *J Clin Monit Comput*. 2020 Jun;34(3):525–33.
135. Hu X, Ramadeen A, Laurent G, So PP-S, Baig E, Hare GMT, et al. The effects of an automatic, low pressure and constant flow ventilation device versus manual ventilation during cardiovascular resuscitation in a porcine model of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013 Aug;84(8):1150–5.
136. Kleinsasser A, Lindner KH, Schaefer A, Loeckinger A. Decompression-triggered positive-pressure ventilation during cardiopulmonary resuscitation improves pulmonary gas exchange and oxygen uptake. *Circulation*. 2002 Jul 16;106(3):373–8.
137. Chang MP, Idris AH. The past, present, and future of ventilation during cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Jun;23(3):188–92.
138. Wang C-H, Chang W-T, Huang C-H, Tsai M-S, Yu P-H, Wang A-Y, et al. The effect of hyperoxia on survival following adult cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Resuscitation*. 2014 Sep;85(9):1142–8.

139. Douzinas EE, Patsouris E, Kypriades EM, Makris DJ, Andrianakis I, Korkolopoulou P, et al. Hypoxaemic reperfusion ameliorates the histopathological changes in the pig brain after a severe global cerebral ischaemic insult. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):905–10.
140. Roberts BW, Kilgannon JH, Hunter BR, Puskarich MA, Pierce L, Donnino M, et al. Association Between Early Hyperoxia Exposure After Resuscitation From Cardiac Arrest and Neurological Disability: Prospective Multicenter Protocol-Directed Cohort Study. *Circulation.* 2018 15;137(20):2114–24.
141. Humaloja J, Litonius E, Efendijev I, Folger D, Raj R, Pekkarinen PT, et al. Early hyperoxemia is not associated with cardiac arrest outcome. *Resuscitation.* 2019 Jul;140:185–93.
142. Eastwood GM, Schneider AG, Suzuki S, Peck L, Young H, Tanaka A, et al. Targeted therapeutic mild hypercapnia after cardiac arrest: A phase II multi-centre randomised controlled trial (the CCC trial). *Resuscitation.* 2016;104:83–90.
143. Mckenzie N, Finn J, Dobb G, Bailey P, Arendts G, Celenza A, et al. Arterial carbon dioxide tension has a non-linear association with survival after out-of-hospital cardiac arrest: A multicentre observational study. *Resuscitation.* 2021 May;162:82–90.
144. Orbegozo Cortés D, Creteur J, Vincent J-L, Taccone FS. Carbon dioxide management after cardiac arrest: quite a complex issue. *Resuscitation.* 2013 Sep;84(9):e103.
145. Fuest K, Dorffhuber F, Lorenz M, von Dincklage F, Mörgeli R, Kuhn KF, et al. Comparison of volume-controlled, pressure-controlled, and chest compression-induced ventilation during cardiopulmonary resuscitation with an automated mechanical chest compression device: A randomized clinical pilot study. *Resuscitation.* 2021 Jul 22;166:85–92.
146. Dyson A, Stidwill R, Taylor V, Singer M. The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1783–91.
147. van den Brule JMD, van Kaam CR, van der Hoeven JG, Claassen J a. HR, Hoedemaekers CWE. Influence of Induced Blood Pressure Variability on the Assessment of Cerebral Autoregulation in Patients after Cardiac Arrest. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8153241.
148. Schnaubelt S, Sulzgruber P, Menger J, Skhirtladze-Dworschak K, Sterz F, Dworschak M. Regional cerebral oxygen saturation during cardiopulmonary resuscitation as a predictor of return of spontaneous circulation and favourable neurological outcome - A review of the current literature. *Resuscitation.* 2018 Apr;125:39–47.
149. McCaul C, Kornecki A, Engelberts D, McNamara P, Kavanagh BP. Positive end-expiratory pressure improves survival in a rodent model of cardiopulmonary resuscitation using high-dose epinephrine. *Anesth Analg.* 2009 Oct;109(4):1202–8.
150. Charbonney E, Delisle S, Savary D, Bronchti G, Rigollot M, Drouet A, et al. A new physiological model for studying the effect of chest compression and ventilation during cardiopulmonary resuscitation: The Thiel cadaver. *Resuscitation.* 2018;125:135–42.
151. Charbonney E, Grieco DL, Cordioli RL, Badat B, Savary D, Richard J-CM, et al. Ventilation During Cardiopulmonary Resuscitation: What Have We Learned From Models? *Respir Care.* 2019 Sep;64(9):1132–8.
152. Savary D, Drennan IR, Badat B, Grieco DL, Piraino T, Lesimple A, et al. Gastric insufflation during cardiopulmonary resuscitation: A study in human cadavers. *Resuscitation.* 2020 Jan 1;146:111–7.



153. Ruemmler R, Ziebart A, Kuropka F, Duenges B, Kamuf J, Garcia-Bardon A, et al. Bi-Level ventilation decreases pulmonary shunt and modulates neuroinflammation in a cardiopulmonary resuscitation model. *PeerJ*. 2020;8:e9072.
154. Fritz C, Kimmoun A, Vanhuyse F, Trifan BF, Orłowski S, Falanga A, et al. High Versus Low Blood-Pressure Target in Experimental Ischemic Prolonged Cardiac Arrest Treated with Extra Corporeal Life Support. *Shock*. 2017 Jun;47(6):759–64.
155. Bass LME, Yu D-Y, Cullen LK. Comparison of femoral and auricular arterial blood pressure monitoring in pigs. *Vet Anaesth Analg*. 2009 Sep;36(5):457–63.
156. Persichini R, Silva S, Teboul J-L, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, et al. Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med*. 2012 Dec;40(12):3146–53.
157. Vincent J-L. Serial blood lactate levels reflect both lactate production and clearance. *Crit Care Med*. 2015 Jun;43(6):e209.
158. Park TK, Yang JH, Choi S-H, Song YB, Hahn J-Y, Choi J-H, et al. Clinical outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by severe refractory cardiogenic shock assisted with percutaneous cardiopulmonary support. *Yonsei Med J*. 2014 Jul;55(4):920–7.
159. Kazune S, Caica A, Luksevics E, Volceka K, Grabovskis A. Impact of increased mean arterial pressure on skin microcirculatory oxygenation in vasopressor-requiring septic patients: an interventional study. *Ann Intensive Care*. 2019 Aug 29;9(1):97.
160. Loukas T, Vasileiadis I, Anastasiou H, Karatzanos E, Gerovasili V, Nana E, et al. Resuscitation after cardiac arrest in a septic porcine model: adding vasopressin vs epinephrine alone administration. *BMC Res Notes*. 2014;7:492.
161. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med*. 1989 May;17(5):426–9.
162. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Aug;28(8):2729–32.
163. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med*. 2005 Apr;33(4):780–6.
164. Luo Y, Fritz C, Hammache N, Grandmougin D, Kimmoun A, Orłowski S, et al. Low versus standard-blood-flow reperfusion strategy in a pig model of refractory cardiac arrest resuscitated with Extra Corporeal Membrane Oxygenation. *Resuscitation*. 2018 Sep 20;133:12–7.
165. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Gensini GF. Clinical significance of lactate in acute cardiac patients. *World J Cardiol*. 2015 Aug 26;7(8):483–9.
166. Guenther S, Theiss HD, Fischer M, Sattler S, Peterss S, Born F, et al. Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: initial results of an interdisciplinary team. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Mar;18(3):283–91.
167. Fritz C, Kimmoun A, Vanhuyse F, Trifan BF, Orłowski S, Falanga A, et al. High versus low blood-pressure target in experimental ischemic prolonged cardiac arrest treated with Extra Corporeal Life Support. *Shock*. 2016 Nov 10;
168. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol*. 2012 Mar;49(2):344–56.
169. Fritz C, Viault N, Fohlen B, Edlinger-Stanger M, McGregor H, Cholley B, et al. Percutaneous cannulation for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): A method for pig experimental models. *MethodsX*. 2020;7:100979.

170. Fries M, Tang W, Chang Y-T, Wang J, Castillo C, Weil MH. Microvascular blood flow during cardiopulmonary resuscitation is predictive of outcome. *Resuscitation*. 2006 Nov;71(2):248–53.
171. Fries M, Weil MH, Chang Y-T, Castillo C, Tang W. Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med*. 2006 Dec;34(12 Suppl):S454–457.
172. Krupičková P, Mormanová Z, Bouček T, Belza T, Šmalcová J, Bělohávek J. Microvascular perfusion in cardiac arrest: a review of microcirculatory imaging studies. *Perfusion*. 2017 Aug 1;267659117723455.
173. Ristagno G, Tang W, Sun S, Weil MH. Cerebral cortical microvascular flow during and following cardiopulmonary resuscitation after short duration of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008 May;77(2):229–34.
174. Qian J, Yang Z, Cahoon J, Xu J, Zhu C, Yang M, et al. Post-resuscitation intestinal microcirculation: its relationship with sublingual microcirculation and the severity of post-resuscitation syndrome. *Resuscitation*. 2014 Jun;85(6):833–9.
175. van Genderen ME, Lima A, Akkerhuis M, Bakker J, van Bommel J. Persistent peripheral and microcirculatory perfusion alterations after out-of-hospital cardiac arrest are associated with poor survival. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2287–94.
176. Yin L, Yang Z, Yu H, Qian J, Zhao S, Wang J, et al. Changes in sublingual microcirculation is closely related with that of bulbar conjunctival microcirculation in a rat model of cardiac arrest. *Shock*. 2016 apr;45(4):428–33.
177. Omar YG, Massey M, Andersen LW, Giberson TA, Berg K, Cocchi MN, et al. Sublingual microcirculation is impaired in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2013 Dec;84(12):1717–22.
178. Buijs EAB, Reiss IKM, Kraemer U, Andrinopoulou E-R, Zwiers AJM, Ince C, et al. Increasing mean arterial blood pressure and heart rate with catecholaminergic drugs does not improve the microcirculation in children with congenital diaphragmatic hernia: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 May;15(4):343–54.
179. Secher N, Østergaard L, Iversen NK, Lambertsen KL, Clausen BH, Tønnesen E, et al. Preserved Cerebral Microcirculation After Cardiac Arrest in a Rat Model. *Microcirculation*. 2015 Aug;22(6):464–74.
180. Krupičková P, Hupčtych M, Mormanová Z, Bouček T, Belza T, Šmíd O, et al. Effect of Pulsatility on Microcirculation in Patients Treated with Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation: A Pilot Study. *ASAIO J*. 2017 Aug;63(4):386–91.
181. Chommeloux J, Montero S, Franchineau G, Bréchet N, Hékimian G, Lebreton G, et al. Microcirculation Evolution in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock. *Crit Care Med*. 2020 Jan;48(1):e9–17.
182. Kara A, Akin S, Dos Reis Miranda D, Struijs A, Caliskan K, van Thiel RJ, et al. Microcirculatory assessment of patients under VA-ECMO. *Crit Care*. 2016 Oct 25;20(1):344.
183. Harrois A, Dupic L, Duranteau J. Targeting the microcirculation in resuscitation of acutely unwell patients. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Jun;17(3):303–7.
184. Pottecher J, Deruddre S, Teboul J-L, Georger J-F, Laplace C, Benhamou D, et al. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2010 Nov;36(11):1867–74.
185. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2010 Dec;36(12):2004–18.

186. Ristagno G, Sun S, Tang W, Castillo C, Weil MH. Effects of epinephrine and vasopressin on cerebral microcirculatory flows during and after cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(9):2145–9.
187. Turek Z, Sykora R, Matejovic M, Cerny V. Anesthesia and the microcirculation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Dec;13(4):249–58.
188. Piriou V, Chiari P, Lehot JJ, Foëx P, Arvieux CC. Effects of propofol on haemodynamics and on regional blood flows in dogs submitted or not to a volaemic expansion. *Eur J Anaesthesiol*. 1999 Sep;16(9):615–21.
189. Koch M, De Backer D, Vincent JL, Barvais L, Hennart D, Schmartz D. Effects of propofol on human microcirculation. *Br J Anaesth*. 2008 Oct;101(4):473–8.
190. Turek Z, Lehmann C, Parizkova R, Samek J, Kaska M, Cerny V. Differential effects of intravenous anesthetics on hepatosplanchnic microcirculation in rats: sidestream dark-field imaging study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;51(3):213–23.
191. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G. Volumetric capnography: the time has come. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Jun;20(3):333–9.
192. Tusman G, Suarez-Sipmann F, Paez G, Alvarez J, Bohm SH. States of low pulmonary blood flow can be detected non-invasively at the bedside measuring alveolar dead space. *J Clin Monit Comput*. 2012 Jun;26(3):183–90.
193. Shibutani K, Muraoka M, Shirasaki S, Kubal K, Sanchala VT, Gupte P. Do changes in end-tidal PCO<sub>2</sub> quantitatively reflect changes in cardiac output? *Anesth Analg*. 1994 Nov;79(5):829–33.
194. Pantazopoulos C, Xanthos T, Pantazopoulos I, Papalois A, Kouskouni E, Iacovidou N. A Review of Carbon Dioxide Monitoring During Adult Cardiopulmonary Resuscitation. *Heart Lung Circ*. 2015 Nov;24(11):1053–61.
195. Touma O, Davies M. The prognostic value of end tidal carbon dioxide during cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2013 Nov;84(11):1470–9.
196. Sandroni C, Ristagno G. End-tidal CO<sub>2</sub> to detect recovery of spontaneous circulation during cardiopulmonary resuscitation: We are not ready yet. *Resuscitation*. 2016 Jul;104:A5-6.
197. Leturiondo M, Ruiz de Gauna S, Ruiz JM, Julio Gutiérrez J, Leturiondo LA, González-Otero DM, et al. Influence of chest compression artefact on capnogram-based ventilation detection during out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2018 Mar;124:63–8.
198. Aramendi E, Elola A, Alonso E, Irusta U, Daya M, Russell JK, et al. Feasibility of the capnogram to monitor ventilation rate during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2017 Jan;110:162–8.
199. Gutiérrez JJ, Leturiondo M, Ruiz de Gauna S, Ruiz JM, Leturiondo LA, González-Otero DM, et al. Enhancing ventilation detection during cardiopulmonary resuscitation by filtering chest compression artifact from the capnography waveform. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201565.
200. Ruiz de Gauna S, Leturiondo M, Gutiérrez JJ, Ruiz JM, González-Otero DM, Russell JK, et al. Enhancement of capnogram waveform in the presence of chest compression artefact during cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2018 Dec;133:53–8.
201. Charbonney E, Delisle S, Savary D, Bronchti G, Rigollot M, Drouet A, et al. A new physiological model for studying the effect of chest compression and ventilation during cardiopulmonary resuscitation: The Thiel cadaver. *Resuscitation*. 2018;125:135–42.

**Title : Optimization of ventilatory and circulatory assistance devices in cardiac arrest. Contribution of experimental pig models**

---

**Name :** Caroline FRITZ

**Summary:**

*Introduction.* Refractory cardiac arrest is a major public health issue and needs the implementation of advanced life support. The objective of this work was to evaluate three ventilation strategies during cardiopulmonary resuscitation (CPR) and circulatory strategies during extracorporeal-CPR management (ECPR). *Methods.* In the first study, three different ventilation strategies (volume control, bi-pressure control CPV and continuous O<sub>2</sub> insufflation B-CARD) during CPR were evaluated on 24 pigs concerning gas exchange and hemodynamic consequences. The two other studies were designed to assess the effect of two Extra-Corporeal-Life-Support (ECLS) strategies respectively mean arterial pressure (MAP) and blood-flow on ischemia-reperfusion parameters during the first hours of resuscitation in a pig model. *Results.* In study one, (i) standard ventilation at FiO<sub>2</sub> 100% appears to be associated with major hyperoxia and efficient CO<sub>2</sub> removal; (ii) CPV was associated with normoxia and efficient CO<sub>2</sub> removal; (iii) B-CARD was associated with normoxia and major hypercapnia. Despite these differences, the ventilatory strategy did not impact hemodynamic and cerebral parameters. Concerning study two and three, in an experimental porcine model of refractory cardiac arrest treated by ECLS, respectively high-MAP and low-blood-flow strategy during the first six hours of resuscitation were associated with lower lactate clearance with no benefit on ischemia-reperfusion parameters. *Conclusion.* Experimental pig model of cardiac arrest leads to explore the impact of ventilation modalities during CPR on gas exchange and organ perfusion. Finally, management of ECLS in the early resuscitation time needs probably standard target for MAP and flow in order to limit ischemia-reperfusion syndrome.

**Titre : Optimisation des techniques d'assistance ventilatoire et circulatoire dans la réanimation de l'arrêt cardiaque réfractaire. Apport du modèle expérimental porcin**

---

**Nom :** Caroline FRITZ

**Résumé :**

*Introduction.* L'arrêt cardiaque (ACR) réfractaire représente un enjeu de santé publique majeur et nécessite une prise en charge thérapeutique spécialisée. L'objectif général de ce travail était d'évaluer l'optimisation des stratégies de ventilation lors de la réanimation cardio-pulmonaire prolongée (RCP) et des stratégies circulatoires lors de la mise en place d'une assistance circulatoire type ECLS (ExtraCorporeal Life Support) dans un contexte d'ACR réfractaire (ECPR). *Méthodes.* Dans la première étude, l'impact de trois stratégies de ventilation (volume-contrôlé, pression-contrôlée CPV, insufflation continue B-CARD) sur les échanges gazeux et les conséquences hémodynamiques pendant la RCP était évalué dans un modèle porcin (24 animaux). La deuxième et troisième étude évaluaient les conséquences hémodynamique et microcirculatoire de deux stratégies de reperfusion par ECLS basées respectivement sur des objectifs de pression artérielle moyenne (PAM) et le débit de pompe pendant les premières heures de réanimation d'un ACR réfractaire chez le porc. *Résultats.* Dans la première étude, une hyperoxie majeure était observée pendant la RCP avec une stratégie en mode volume-contrôlé. L'insufflation d'O<sub>2</sub> continue avec B-CARD, permettait une oxygénation mais pas le contrôle de la décarboxylation. Le mode à deux niveaux de pression synchronisés avec les compressions thoraciques semblait un bon compromis sur les paramètres de pO<sub>2</sub> et pCO<sub>2</sub>. Aucune stratégie n'impactait les paramètres macro-hémodynamiques. Dans les études deux et trois, nous avons montré que la gestion hémodynamique précoce de l'ECPR avec un objectif de PAM à 65-70 mmHg avec un débit d'ECLS théorique (60-70 ml.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) était acceptable en termes de réversion des conséquences métaboliques et microcirculatoires du syndrome d'ischémie-reperfusion dans les six premières heures de réanimation chez le porc. *Conclusion.* Notre modèle expérimental d'arrêt cardiaque chez le porc permettait d'explorer l'impact de trois stratégies de ventilation pendant la RCP sur les échanges gazeux et la perfusion d'organes, avec probablement un intérêt à une ventilation en mode pression synchronisé. Enfin, la gestion de l'ECLS à la phase précoce de la prise en charge d'un ECPR nécessite des objectifs de PAM et de débit ciblés pour limiter les conséquences métaboliques et microcirculatoires du syndrome d'ischémie-reperfusion.