

Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau, Cognition & Comportement (ED3C)

Institut de psychiatrie et Neurosciences de Paris

Les patients en état de conscience altérée sont-ils sensibles à la prosodie?

Estelle PRUVOST-ROBIEUX

Thèse du doctorat de Neurosciences

Co-dirigée par Jean-Julien Aucouturier et Martine Gavaret

Présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 2023

Devant un jury composé de :

M. Luc Arnal	CR, Université Paris Cité	Examineur
M. Jean-Julien Aucouturier	DR, Université de Besançon	Directeur
Mme Martine Gavaret	PU-PH, Université Paris Cité	Co-directrice
Mme Marie Gomot	CR, Université de Tours	Examinatrice
Mme Catherine Liegeois-Chauvel	DR, Aix-Marseille Université	Examineur
M. Lionel Naccache	PU-PH, Sorbonne Université	Examineur
M. Fabien Perrin	MCU-HDR, Université de Lyon 1	Rapporteur
Mme Agnès Trébuchon	PU-PH, Aix-Marseille Université	Rapportrice

Remerciements

Mes premiers remerciements seront naturellement dirigés vers mes encadrants de thèse.

Merci à **Martine Gavaret** pour votre encadrement, votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette thèse. Merci de m'avoir laissée y consacrer le temps nécessaire, libre de mes impératifs cliniques. Merci également de m'accompagner de façon plus générale, sur le plan clinique et universitaire depuis mon internat. Je suis heureuse de notre collaboration qui nous permet de développer des projets de recherche clinique intéressants sur le plan fondamental et médical.

Merci à **Jean-Julien Aucouturier** pour ton encadrement précis et bienveillant tout au long de cette thèse. Malgré la distance et les nombreuses sollicitations qui t'entourent, tu as toujours répondu à mes questions avec une grande précision et un grand discernement. Tu m'as encouragée pour développer de nouvelles compétences en me montrant qu'elles m'étaient non seulement accessibles mais également indispensables pour prendre mon autonomie en matière de recherche scientifique.

Merci aux membres de mes comités de suivi de thèse : **Lionel Naccache et Catherine Liégeois-Chauvel**. Votre bienveillance et votre expertise ont contribué aux résultats de cette thèse. C'était un honneur de pouvoir vous présenter mes travaux ces dernières années.

Merci aux membres du jury : **Luc Arnal, Marie Gomot, Fabien Perrin, Agnès Trébuchon**.

Merci d'avoir accepté cette mission de membre du jury – et de rapportrice/rapporteur pour Agnès Trébuchon et Fabien Perrin. Vos travaux m'ont beaucoup inspirée au cours de l'élaboration de cette thèse et, dans certaines situations, pour mon activité clinique également.

Merci à mes collègues : à **Sarah Benghanem**, pour ton énergie et ta détermination qui nous permet de développer des projets de recherche très intéressants ; à **Anaïs Llorens**, malgré ton arrivée récente dans notre équipe, ta disponibilité et tes compétences sur les analyses intra-cérébrales ont directement enrichi mon travail. Je suis heureuse que notre collaboration se poursuive sur les prochaines années.

Merci à mes collègues « d'activité clinique » : à **Angela Marchi** qui m'a beaucoup soutenue au début de cette thèse. Merci à **Eléonore Guinard** pour ton soutien clinique (et parfois recherche !) et ton amitié.

Merci à **Coralie Joucla**, pour ton aide précieuse et rigoureuse sur l'analyse de l'EEG de surface et les acquisitions sur sujets sains.

Merci à toute **l'équipe de Alta Voce**, qui a fait un web-service qui nous a simplifié le travail de synthèse des pré-noms, mis à disposition son algorithme de sourire et son algorithme de *pitch shifting*, Un merci spécial à **Marco Liuni** pour son aide dans les transformations de pré-noms et les enregistrements initiaux de pré-noms à l'IRCAM. Je suis heureuse que notre collaboration se poursuive à travers les futures chambres acoustiques !

Merci aux **collègues de réanimation et de neurochirurgie du GHU Paris Sainte Anne** qui ont permis la réalisation de deux des études cliniques de cette thèse. Ces travaux enthousiasmants ne sont qu'une étape de notre collaboration.

Merci à nos **techniciennes de neurophysiologie** qui ont permis les acquisitions sur les patients de réanimation et qui m'ont aidée pour les acquisitions au laboratoire.

Un grand merci à ma famille : mon mari pour ton soutien infailible dans ce long et engageant parcours universitaire, à mes parents toujours là pour nous, à mon frère. Merci à mes enfants qui embellissent ces années !

Résumé en français

La neuropronostication des patients en état de conscience altérée en réanimation est un enjeu clinique et éthique crucial. Elle s'appuie sur des explorations multimodales : cliniques, imagerie, biologie et neurophysiologiques. En neurophysiologie, les potentiels évoqués auditifs, notamment tardifs, représentent un outil précieux d'évaluation des capacités cognitives résiduelles chez ces patients. Or, malgré de nombreuses données de la littérature sur l'influence des caractéristiques acoustiques des stimuli auditifs sur les réponses enregistrées chez des participants sains, ces paramètres ne sont typiquement pas pris en compte dans les explorations réalisées chez les patients en conscience altérée. Dans cette thèse, nous nous interrogeons sur l'intégration de la prosodie d'un stimulus vocal utilisé de façon passive chez les patients en états de conscience altérée : leur propre prénom. Nous montrons, à travers un protocole réalisé chez des participants sains, que les variations de la hauteur du prénom (croissante ou décroissante) influencent de façon implicite les réponses cérébrales enregistrées, alors que des variations du timbre émotionnel (voix souriante ou rugueuse) ne semblent pas avoir d'effet. Ensuite, à travers deux protocoles réalisés chez des patients en conscience altérée, nous confirmons qu'effectivement les variations de hauteur prosodique semblent modifier de façon implicite la latence des réponses cérébrales enregistrées, alors que le timbre émotionnel semble peu impactant sur ces réponses. Pour expliquer ces résultats, nous proposons des effets d'interactions entre les mécanismes cérébraux liés à la perception de ces expressivités et ceux liés à l'attention du participant ou du patient. Enfin, pour mieux comprendre les corrélats neuronaux qui sous-tendent ces effets de la prosodie sur les réponses cérébrales enregistrées, nous présentons les premiers résultats d'acquisitions intracérébrales par stéréo-encéphalographie (SEEG) réalisées lors de l'écoute d'un paradigme auditif avec variation du timbre émotionnel du prénom chez des patients conscients en cours d'exploration d'une épilepsie pharmaco-résistante. Nous verrons que, alors même que nous n'avons pas retrouvé d'effet sur l'électroencéphalogramme (EEG) de scalp d'un prénom souriant ou rugueux dans nos études précédentes, l'activité de structures cérébrales profondes telles que l'amygdale et l'hippocampe semble néanmoins bien modulée par le timbre émotionnel du prénom. Prises dans leur ensemble, ces 4 études peignent un tableau riche et complexe de la façon dont les patients en état de conscience altérée peuvent, ou non, être sensibles à la prosodie.

Mots-clés : paradigme propre-prénom, prosodie, neuropronostication, états de conscience altérée, Stéréo-encéphalographie, SEEG.

Résumé en anglais

The neuro-prognostication of disorders of consciousness (DoC) patients is crucial in intensive care units. It relies on multimodal investigations which include clinical assessment, neuro-imaging, biological and neurophysiological tests. As part of the latter, late auditory event-related potentials (ERPs) represent an interesting way to investigate cognitive functions in non-responsive patients in order to discriminate conscious versus unconscious processes. Despite numerous studies on healthy subjects demonstrating modulations of ERPs recorded with variations of the acoustic parameters of the stimuli, these parameters are not typically manipulated, or even controlled, when these paradigms are used in the clinic. This thesis focuses on one prominent vocal stimulus used in the assessment of DoC patient – the patient's own-name – and asks whether such patients are sensitive to its prosody, or the “melody” of speech. We first demonstrate, thanks to a study performed on healthy subjects, that pitch variations of the stimulus (i.e. own-name recorded with a rising or a falling intonation) implicitly influence the resulting ERPs, while emotional timbre variations (i.e. own-name recorded with a smiling or a rough voice) do not. In two other studies performed with DoC patients, we then confirm that pitch variations of the own-name seem to implicitly modulate the latency of the resulting evoked potentials, and that timbre variations have little if any effect on the recorded scalp potentials. To explain these results, we discuss about the interaction between attentional networks and brain processes implied in the perception of the expressivity of different aspects of the stimuli. Lastly, in order to better understand neural correlates of brain processes implied in own-name prosody integration, we present preliminary results of intracerebral recordings (stereo-encephalography) performed on conscious pharmaco-resistant epileptic patients as they listened to emotional timbre variations of their own-name. These results demonstrate that, while smiling or rough voice timbre doesn't appear to modulate scalp ERPs in healthy and DoC patients, they do modulate the activity of deeper regions such as the amygdala and hippocampus. Taken together, the four studies described in this manuscript paint a rich and complex picture about how disorders of consciousness patient are, or aren't, sensitive to speech prosody.

Liste des abréviations

CPC : échelle "Catégorie de Performance Cérébrale".
CRS-r : Coma Recovery Scale-revised (échelle révisée de récupération du coma)
dB : Décibels
dBHL : Decibels Hearing Loss
dB SPL : Decibels Sound Pressure Level
ECMS : Émergence de l'État de Conscience Minimal
EEG : Electro-Encéphalogramme
FN : Faux négatifs
FP : Faux positifs
F₀ : Fréquence fondamentale
GHU : Groupe Hospitalier Universitaire
GOS : Glasgow Outcome Scale
GOS-E : Glasgow Outcome Scale - Extended
Hz: Hertz
IC_{95%} : Intervalle de Confiance à 95 %
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LATA : Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques Actives
LMM : :Linear Mixed Model (modèle linéaire mixte)
MCS : Minimally Conscious State (état de conscience minimal)
MEG : Magnéto-Electroencéphalographie
MMN : Mismatch Negativity (ou négativité de discordance)
PEALM : Potentiels évoqués Auditifs de Moyenne Latence
PEAP : Potentiels Évoqués Auditifs Précoces (ou du tronc cérébral)
PES : Potentiels Évoqués Somesthésiques
TEP : Tomographie par Emission de Positrons
SD : Standard Deviation (Déviation standard)
SEEG : Stéréo-encéphalographie
UWS : Unresponsive Wakefulness Syndrome (état d'éveil non répondant)
VN : Vrais Négatifs
VP : Vrais Positifs
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive
VS : *Vegetative State* (état végétatif)
ZE : Zone épileptogène

Table des matières

Remerciements	1
Résumé en français	3
Résumé en anglais.....	4
Liste des abréviations.....	5
Table des matières.....	6
Table des figures.....	8
Table des tableaux.....	8
Chapitre 1 – Introduction	9
A. Etat des lieux de la neuropronostication en réanimation	9
1. Qu'est-ce que la conscience et les états de conscience altérés?	9
2. Pourquoi évaluer la conscience en soins intensifs?.....	15
3. Quels outils (neurophysiologiques) pour évaluer la conscience?.....	15
4. Qu'est-ce que la réponse P300 et pourquoi s'y intéresser?.....	87
B. Pourquoi s'intéresser à la prosodie du prénom?	101
1. Production vocale et prosodie	101
2. Comment et pourquoi utiliser des transformations prosodiques standardisées?...	106
C. Pourquoi la prosodie du prénom peut être un outil intéressant en neuropronostication?	110
Chapitre 2 - Etude “Own-name Rétro” : Données rétrospectives sur l'influence de la prosodie du prénom en neuropronostication - (étude n°1)	112
1. Résumé de la méthodologie de l'étude	112
2. Résumé du résultat principal.....	115
3. Résumé de la discussion	116
Chapitre 3 - Etude “Expre-Son Healthy” : Etude prospective sur sujets sains Pitch contours, but not emotional timbre, interact with the recruitment of attention in a simple linguistic oddball paradigm - (étude n°2)	125
1. Résumé de la méthodologie de l'étude	126
2. Résumé du résultat principal.....	128
3. Résumé de la discussion	131
Chapitre 4 - Etude “Expre-Son Réa” : Etude prospective sur la perception de la prosodie du prénom en réanimation - (étude n°3)	150
1. Méthodologie de l'étude.....	152
a) Population	152
b) Paradigme propre-prénom et bilan neuro-pronostique neurophysiologique.....	153

c) Données cliniques recueillies	154
d) Données neurophysiologiques recueillies.....	155
e) Analyse des données cliniques, neurophysiologiques (P300) et pronostiques	155
2. Résultats préliminaires.....	156
3. Discussion	164
Chapitre 5 - Etude “Expre-Son Intra”: Etude prospective sur patients conscients, en cours de stéréo-électroencéphalographie - (étude n°4)	170
1. Méthodologie de l'étude.....	171
a) Population	171
b) Déroulement de l'étude et paradigmes propre-prénom.....	172
c) Enregistrements SEEG	173
d) Analyse des signaux	174
e) Données cliniques recueillies	175
2. Résultats préliminaires.....	175
3. Discussion	180
Chapitre 6 - Discussion générale et conclusion	183
BIBLIOGRAPHIE.....	193

Table des figures

Figure 1.1. Différentes étapes pour qu'un stimulus visuel parvienne à la conscience	10
Figure 1.2 : Les différents états de conscience, en fonction de la vigilance et de la conscience de soi et de son environnement	14
Figure 1.3 : La production vocale	104
Figure 1.4: Modifications prosodiques induites aux différents niveaux de la production vocale	108
Figure 2.1 : Exemples d'analyses acoustiques sur 2 prénoms enregistrés	113
Figure 2.2 : Méthode de classification d'images	114
Figure 2.3 : Résultat de l'analyse de « reverse-correlation »	115
Figure 3.1 : Résultats des tests de permutation de clusters.....	129
Figure 3.2 : Comparaison des activités des sources cérébrales	130
Figure 4.1 : Devenir des patients selon les sous-catégories de l'échelle CRS-r (a) et sur l'échelle GOS-E à 3 mois (b)	158
Figure 4.2 : Latences moyennes des réponses P300 sur Fz, Cz et Pz en fonction des conditions (prénom neutre, souriant, rugueux).....	160
Figure 4.3 : Valeurs pronostiques de la réponse P300 au propre prénom.	162
Figure 5.1 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'hippocampe (hors ZE) en tâche active	177
Figure 5.2 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'hippocampe (hors ZE) en tâche passive.....	178
Figure 5.3 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'amygdale (hors ZE) en tâche passive.....	179

Table des tableaux

Tableau 1.1 : Principaux termes d'acoustique utilisés dans cette thèse.....	103
Tableau 1.2 : Résumé technique des transformations vocales utilisées dans cette thèse ..	109
Tableau 4.1 : Données socio-démographiques et cliniques	157
Tableau 4.2 : Résultats neurophysiologiques (hors réponses P300) sur 60 patients	159
Tableau 4.3 : Valeurs pronostiques de la réponse P300 selon les expressivités du prénom	163
Tableau 6.1 : Résumé des principaux résultats des différentes études menées au cours de la thèse	188

Chapitre 1 – Introduction

A. Etat des lieux de la neuropronostication en réanimation

1. Qu'est-ce que la conscience et les états de conscience altérés?

La conscience est un concept difficile à définir et aucune définition n'est à ce jour unanime dans la communauté scientifique. Cette dernière s'accorde cependant sur le fait qu'elle implique d'avoir conscience de soi-même et de notre environnement. Cette définition implique donc d'avoir "une perception consciente" traduite par des "expériences subjectives" et de pouvoir les "rapporter". A l'état physiologique d'un individu, selon son état de vigilance, (veille, sommeil léger, sommeil profond), ces deux conditions (conscience de soi et de son environnement / capacité de « rapportabilité ») ne sont pas toujours réunies : en effet, la vigilance est un prérequis indispensable mais non suffisant à la conscience. Certains états de conscience, dits "modifiés", ne permettent pas non plus d'avoir une pleine conscience de son environnement ou de le rapporter (états de transe, état d'hypnose...).

Plusieurs théories ont été élaborées pour mieux comprendre les corrélats neuronaux sous-jacents à la conscience. La théorie la plus répandue est celle du "*global workspace*" (ou espace de travail global, Dehaene & Naccache, 2001) où, des interactions complexes et dynamiques sont nécessaires entre les différentes aires cérébrales pour qu'un stimulus perçu au niveau sensoriel se transforme en "expérience consciente" pour le sujet. Ainsi un stimulus qui ne parvient qu'à l'étage sensoriel sera considéré comme "subliminal", insuffisant pour induire une expérience consciente. Si ce stimulus est plus fort, il peut entrer dans le "*global workspace*", si le sujet y prête suffisamment d'attention: on parle alors d'un état "pré-conscient". Enfin, si le stimulus est suffisamment fort pour entrer dans l'espace de travail global, il induit une expérience consciente, cf. *Figure 1.1*.

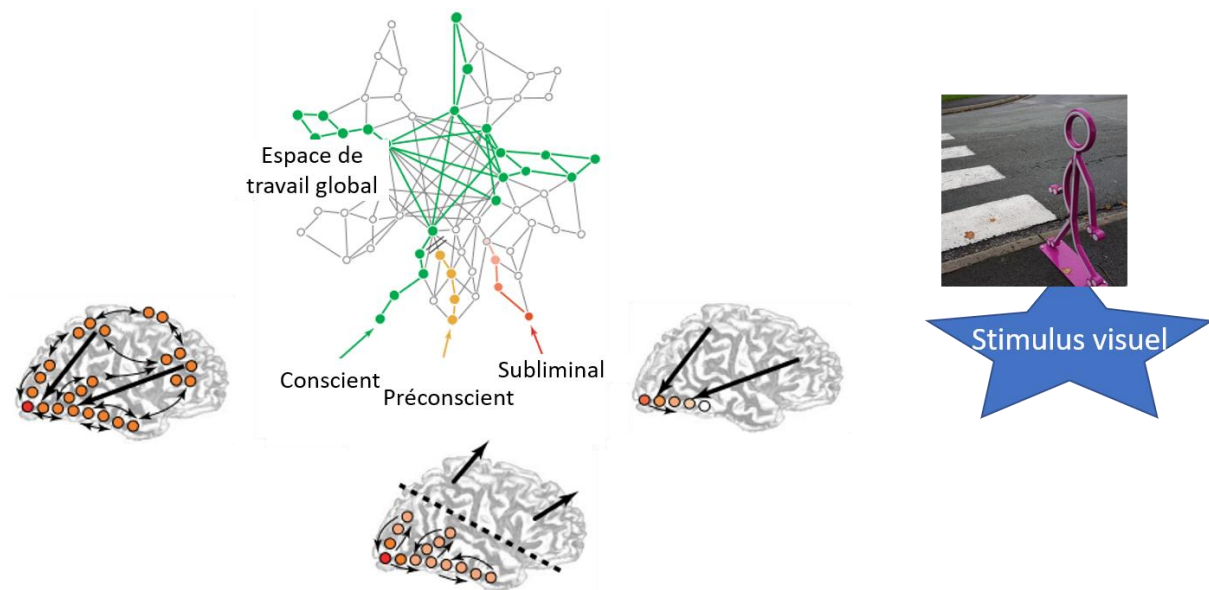


Figure 1.1. Différentes étapes pour qu'un stimulus visuel parvienne à la conscience
 Le stimulus est initialement perçu au niveau des aires sensorielles (ici visuelles), sans que le sujet en soit conscient. C'est le stade subliminal. Puis, si le stimulus est suffisamment fort, il permet l'activation de régions cérébrales plus larges qui, si le sujet y prête attention, vont lui permettre d'arriver à un stade conscient. On parle de stade "pré-conscient". Puis lorsque le sujet y prête attention, il en a une perception consciente grâce notamment à l'activation d'un large réseau fronto-pariétal (espace de travail global): c'est le stade "conscient". Figure adaptée de Dehaene et al., (2006)

Ces différentes étapes mettent en lumière 3 notions importantes et à distinguer dans la prise de conscience d'une expérience : la perception, l'attention et la conscience. La perception correspond uniquement à l'intégration par les aires sensorielles primaires et secondaires d'un stimulus externe. Cette perception semble nécessaire à la perception consciente d'objets sensoriels mais insuffisante (c'est l'exemple du stade "subliminal" ci-dessus). L'attention est une fonction cérébrale qui permet de sélectionner des informations pertinentes dans notre environnement (Naghavi & Nyberg, 2005). Elle peut être volontaire et endogène (on porte son attention sur un stimulus, « *top-down attention*») ou involontaire et exogène (un stimulus brutal ou très pertinent pour nous peut attirer notre attention de façon involontaire, « *bottom-up attention* »). Elle peut être sélective (sur un élément précis de notre environnement), brève ou soutenue. La fonction attentionnelle semble impliquer des patterns d'activation cérébrale au niveau des cortex bi-pariétaux et des cortex préfrontaux dorso-latéraux (Pessoa et al., 2003). A l'inverse la conscience est une expérience involontaire (on ne décide pas d'avoir conscience de quelque chose, Nani et al., 2019). L'activation d'un large système fronto-pariétal semble être un élément fondamental pour cette perception consciente (Dehaene et al., 2006). Cependant, cette théorie de l'espace de travail global est discutée notamment sur les rôles joués par les aires cérébrales antérieures (ici frontales) et plus postérieures (ici temporo-

pariéto-occipitales). En effet, selon la théorie du “*posterior hot-spot*” (Koch et al., 2016), qui repose principalement sur des expériences de stimulations électriques cérébrales et des études de neuro-imagerie, les aires postérieures seraient la véritable source des perceptions conscientes : les stimulations électriques réalisées dans les régions frontales ne modifiant pas la perception consciente contrairement à celles réalisées dans des régions plus postérieures (Boly et al., 2017).

Pour mieux comprendre la conscience, il est plus facile de se rapporter aux situations où elle est altérée, en pathologie. Dans ces situations, on peut essayer d’identifier les corrélats neuronaux de conscience (“*neural correlates of consciousness*”, Crick & Koch, 1990), qui correspondent aux mécanismes neuronaux nécessaires et suffisants pour expérimenter une perception consciente. Avant d’étudier ces mécanismes, il convient de définir les différents états pathologiques de la conscience. Notre description débutera par les états de conscience les plus altérés, vers ceux les plus préservés en pathologie. Le niveau de conscience peut être quantifié selon 2 paramètres : l’état de vigilance et le contenu de l’expérience. Ces états peuvent être représentés sur un graphique, cf. *Figure 1.2*.

Historiquement, le premier état de conscience altéré décrit est l’état de “coma”. Il traduit un état dans lequel un individu a les yeux fermés et ne répond plus aux stimulations externes (auditives, tactiles, douloureuses). Ce terme, qui était déjà utilisé du temps d’Hippocrate (Koehler & Wijdicks, 2008), vient du grec “*koma*” qui se traduit par sommeil profond. Le coma est en effet caractérisé par une abolition complète de la vigilance et de la perception consciente d’un individu (Plum & Posner, 1972).

L’état de coma est une situation transitoire, aiguë, observée dans les suites de lésions cérébrales sévères. Il est amené à évoluer vers d’autres états altérés de la conscience où la vigilance est, au moins partiellement, préservée. Il traduit la souffrance de structures essentielles pour l’éveil d’un individu (substance réticulée activatrice ascendante du tronc cérébral, thalamus ou leurs projections, Parvizi & Damasio, 2003; Saper et al., 2005).

Jennett & Plum (1972), décrivent pour la première fois un état dans lequel les patients victimes de lésions cérébrales sévères récupèrent une certaine vigilance, ouvrent les yeux “sur de longues périodes”, présentent quelques comportements moteurs (comportements réflexes, réflexes du tronc cérébral) mais n’interagissent pas avec leur environnement et ne répondent pas aux ordres : il s’agit de l’état végétatif, dit “persistant” à cette époque. Dans cet état, la vigilance se rétablit mais la perception consciente reste abolie. Des cycles veille / sommeil peuvent être conservés (Jennett & Plum, 1972; Pavlov et al., 2017). Aujourd’hui, on distingue l’état végétatif de l’état végétatif “chronique”, lorsqu’il dure depuis plus de 12 mois dans les étiologies post-traumatiques, et plus de 3 mois dans les étiologies non traumatiques de troubles de la conscience (Giacino et al., 2018). Laureys et al. (2010), ont proposé une nouvelle appellation de cet état de conscience pathologique (en raison de la connotation

péjorative du terme “végétatif”), qui traduit bien sa présentation clinique : “*unresponsive wakefulness syndrome*” (UWS) ou état d’éveil non répondant.

Quelques années plus tard, Giacino et al. (2002), décrivent un nouvel état de conscience altéré, “l’état de conscience minimal” (*Minimally Conscious State, ou MCS*). Par opposition aux patients en état végétatif / état d’éveil non répondant, les patients en état de conscience minimal présentent de temps en temps des preuves d’une conscience d’eux-mêmes ou de leur environnement. Afin de bien définir quelles sont ces “preuves”, la même équipe a développé une échelle clinique, largement déployée de nos jours, la *Coma Recovery Scale-revised* (CRS-r) qui définit quels comportements peuvent être considérés comme des preuves d’un état de conscience minimal, comparativement à un état conscient ou un état végétatif / éveil non répondant (Giacino et al., 2004). Pour certaines équipes, cet état de conscience minimal mérite d’être précisé, distinguant l’état de conscience minimal “plus” (*Minimally Conscious State +: MCS+*), où l’individu présente des réponses comportementales dites de “haut-niveau” (suivi de commandes reproductible, verbalisations intelligibles, communication non-fonctionnelle mais intentionnelle) par opposition à l’état de conscience minimal “moins” (MCS-), associé à des réponses comportementales de “bas-niveau” tels que la poursuite visuelle, la reconnaissance ou la manipulation d’objets, l’existence d’un comportement émotionnel adapté (rires ou pleurs en réponse à des stimuli émotionnels) (Bruno et al., 2011). Plus récemment, une nouvelle dénomination de cet état de conscience minimal a été proposée par L. Naccache (2018) comme un “état médié par le cortex” (*cortically-mediated state*). En effet, l’état végétatif / état d’éveil non répondant est supposé ne refléter que la préservation de comportements réflexes, sous-tendus en premier lieu par des structures sous-corticales. Par opposition, l’état MCS implique la préservation de comportements médiés par le cortex. En revanche, ces “comportements médiés par le cortex” ne sont pas obligatoirement des comportements “conscients” (comme nous avons pu le voir en introduction). Ainsi le terme “état de conscience minimal” prête à confusion, sous-entendant, par ses termes, la préservation d’une “conscience minimale” (Naccache, 2018), alors qu’il renseigne plutôt sur une fonctionnalité partiellement préservée de structures corticales qui n’implique pas nécessairement la conscience.

Enfin, lorsque le patient présente une communication fonctionnelle (verbale ou non verbale) et/ou lorsqu’il est capable d’utiliser des objets de façon adaptée, on définit “l’émergence de l’état de conscience minimal” (EMCS). Cet état se distingue de l’état de conscience “normal” ou physiologique par la fréquente coexistence d’un syndrome confusionnel ou de troubles cognitifs comme des troubles attentionnels ou de la mémoire notamment (Sherer et al., 2008).

On peut également ajouter à cette description, d’autres états d’altération de la conscience que sont le delirium et la dissociation cognitivo-motrice.

Le delirium (ou état confusionnel) correspond à une atteinte aiguë et fluctuante de la conscience du patient qui se traduit par des déficits cognitifs (trouble attentionnel, trouble du stockage des informations, troubles dans le rappel d'informations mémorisées) souvent associés à une hyperactivité motrice (agitation, "delirium hyperactif") ou, au contraire, à une hypoactivité motrice ("delirium hypoactif"). Il est fréquemment rencontré en réanimation, y compris chez les patients intubés sous ventilation mécanique (Ely, Inouye, et al., 2001; Ely, Siegel, et al., 2001).

La dissociation cognitivo-motrice correspond à un état d'éveil préservé (vigilance préservée) mais sans signe clinique de conscience préservée. Cet état correspond finalement cliniquement à l'état d'éveil non répondant mais s'en différencie par l'existence de preuves paracliniques (via l'IRM fonctionnelle, l'électroencéphalogramme quantitatif...) d'une réponse aux commandes préservée (Bardin et al., 2011; Claassen et al., 2019; Fernández-Espejo et al., 2015; Goldfine et al., 2011; Owen et al., 2006; Schiff, 2015). Cet état a été associé à une récupération neurologique plus rapide chez les patients évalués en phase aiguë d'un traumatisme cérébral (Egbebike et al., 2022).

Dans cette thèse, nous nous concentrerons sur les altérations les plus sévères de la conscience, telle que l'état d'éveil non répondant voire l'état de conscience minimal, qui posent notamment des questions éthiques et cliniques cruciales en termes de niveau d'intensité des soins comme nous le verrons par la suite.

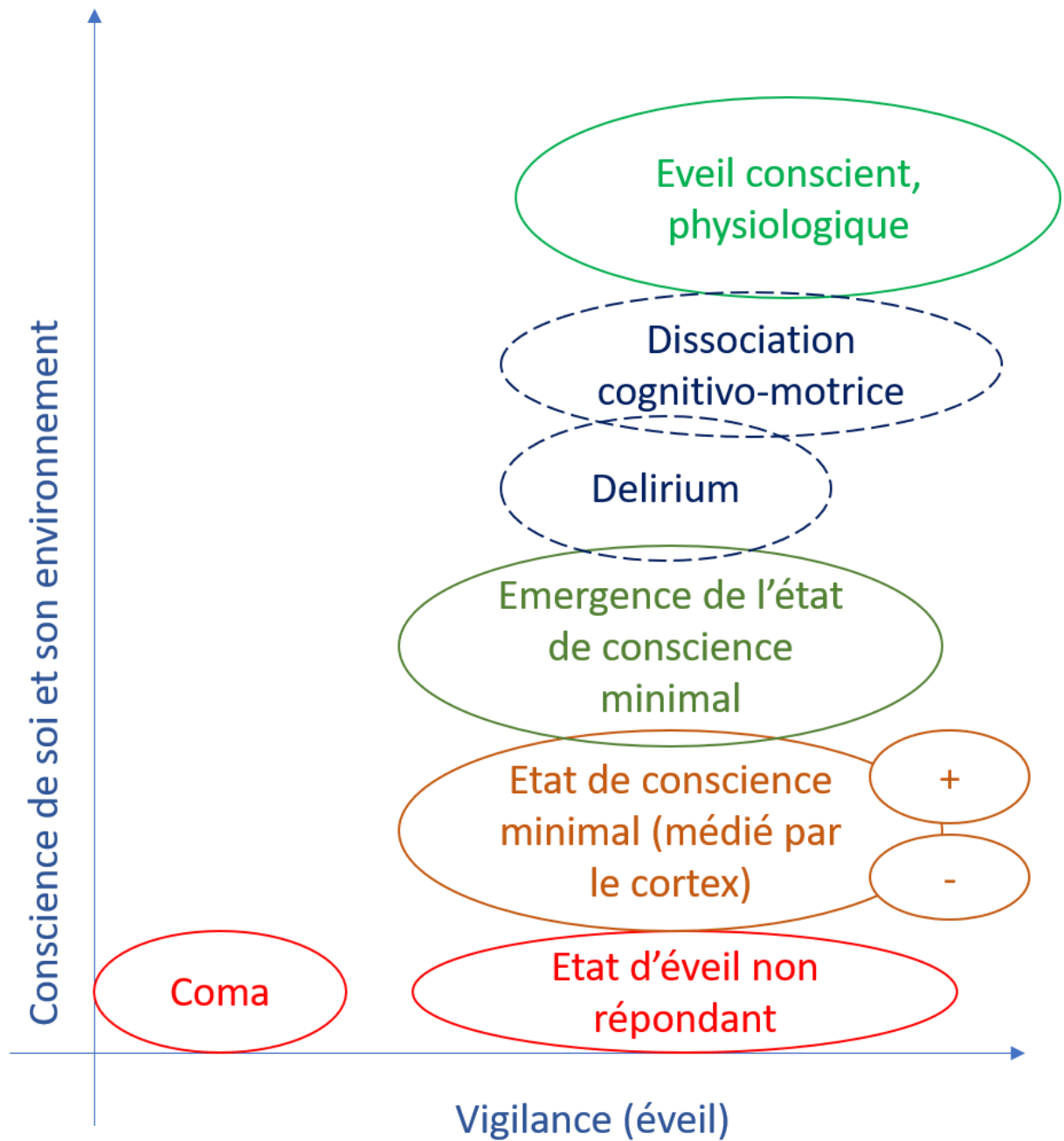


Figure 1.2 : Les différents états de conscience, en fonction de la vigilance et de la conscience de soi et de son environnement

Adapté de Laureys S., Trends Cogn Sci (2005) .

2. Pourquoi évaluer la conscience en soins intensifs?

Les troubles de conscience représentent une des principales défaillances vitales rencontrées en unité de soins intensifs. Comme nous les avons décrits plus haut, ces troubles de conscience surviennent avec différents degrés de sévérité : de la confusion (où la conscience reste en grande partie préservée) jusqu'au coma. L'état de coma est une situation transitoire, vouée soit à s'améliorer (vers un état d'éveil non répondant, un état de conscience minimal ou un retour à la conscience normale) soit à se dégrader (vers le décès du patient). Le pronostic de récupération neurologique dépend notamment de la nature de cette évolution : ainsi, les patients en état de conscience minimale ont un meilleur pronostic neurologique que les patients en état d'éveil non répondant, indépendamment de l'étiologie du trouble de conscience (Boltzmann et al., 2021; Faugeras et al., 2018; Luauté et al., 2010). En unité de soins intensifs, avoir une meilleure idée du pronostic neurologique des patients peut conduire à une intensification ou, au contraire, à des décisions de limitations voire d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA). Par ailleurs, les proches des patients hospitalisés en soins intensifs expriment fréquemment le besoin de savoir ce que leur proche ressent, ce qu'il entend, perçoit, etc. Ainsi une bonne caractérisation de l'état de conscience des patients en unité de soins intensifs et l'identification de marqueurs pronostiques de cet état de conscience (marqueurs en faveur d'une évolution vers l'éveil? vers l'état de conscience minimal? avec quel devenir fonctionnel? ou marqueurs d'évolution vers un état d'éveil non répondant persistant ou vers le décès) sont des notions déterminantes dans la prise en charge de ces patients.

3. Quels outils (neurophysiologiques) pour évaluer la conscience?

Bien que fondamental, l'examen clinique non standardisé n'a qu'un intérêt limité pour différencier les états de conscience altérés. En effet, l'évaluation clinique classique (par les équipes de réanimation ou de rééducation) conduit à environ 40 % d'erreurs diagnostiques (Schnakers et al., 2009), en raison notamment des difficultés d'identification de certains signes résiduels de conscience (soit en raison de la fluctuation clinique de ces patients, soit en raison de l'existence de ces signes uniquement en réponse à des stimuli / manœuvres spécifiques). Pour cela, une échelle clinique standardisée a été développée et est recommandée (Seel et al., 2010), la Coma-Recovery-Scale (CRS-r). Cette échelle s'appuie sur l'évaluation de 6 fonctions (auditive, visuelle, motrice, oro-motrice, communication, éveil) pour identifier des comportements témoignant de l'existence d'un état de conscience minimal ou plus précisément de comportements médiés par le cortex : réponse aux ordres, reconnaissance d'objet, communication intentionnelle... (Giacino et al., 2004; Naccache, 2018). Cette échelle

a amélioré les performances diagnostiques des différents états de conscience mais reste imparfaite, certains signes de conscience n'étant pas mis en évidence cliniquement mais nécessitant le recours à des outils diagnostiques complémentaires (Monti et al., 2010; Stender et al., 2014).

En termes de neuropronostication, peu d'outils cliniques sont disponibles. Dans le cas particulier des troubles de conscience post-anoxiques, des marqueurs cliniques ont été décrits dans un but de neuropronostication (Nolan et al., 2021), utilisables à 72h post-arrêt cardio-respiratoire tels qu'une réponse motrice à la douleur en flexion ou par une extension anormale ou une absence de réponse motrice à la douleur; l'absence de réflexes cornéens et pupillaires ou l'existence d'un état de mal myoclonique. Deux critères parmi les critères énoncés ci-dessus sont nécessaires pour prédire un mauvais pronostic neurologique.

Dans les autres étiologies de troubles de la conscience quelques scores ont également été développés à visée de neuropronostication, mêlant des critères cliniques et paracliniques : l'"ICH score" dans les hémorragies intracrâniennes (Hemphill et al., 2001), ou des modèles pronostiques dans les traumatismes cérébraux sévères (Steyerberg et al., 2008). Ces scores, développés à l'échelle de la population ne peuvent être isolément pris en compte pour les décisions à l'échelle individuelle du patient.

Avant d'entrer plus en détails sur la place des marqueurs neurophysiologiques dans l'évaluation des troubles de conscience et la neuropronostication des patients en états de conscience altérée, il est utile de rappeler les caractéristiques qui décrivent un marqueur pronostique de façon plus générale : un "bon" marqueur pronostique est un marqueur informatif, c'est-à-dire dont la présence ou l'absence renseigne de façon fiable sur le devenir clinique pour lequel il a été validé. Ainsi, chaque marqueur pronostique est caractérisé par sa sensibilité et sa spécificité. Dans l'exemple où l'objectif du marqueur est de prédire un pronostic neurologique "favorable" (comme c'est le cas avec la réponse P300 par exemple en neuropronostication que nous verrons de façon très détaillée au paragraphe suivant 1.4), la sensibilité d'un marqueur (ex. P300) est la "probabilité que le marqueur soit présent sachant que le patient évolue favorablement sur le plan neurologique". La définition mathématique de la sensibilité est donc $\text{Sensibilité} = \text{Vrais Positifs} / (\text{Vrais Positifs} + \text{Faux Négatifs})$ avec les "Vrais Positifs" (VP) qui correspondent aux patients qui ont un marqueur (P300) présent et un devenir clinique favorable et les "Faux Négatifs" (FN) qui correspondent aux patients qui ont un marqueur (P300) absent malgré un devenir clinique favorable. La spécificité de ce marqueur est, à l'inverse, la "probabilité que ce marqueur (P300 dans l'exemple) soit absent (ou non obtenu) sachant que le patient évolue défavorablement sur le plan neurologique". Sa définition mathématique est donc $\text{Spécificité} = \text{Vrais Négatifs} / (\text{Vrais Négatifs} + \text{Faux Positifs})$

avec les Vrais Négatifs (VN) qui correspondent aux patients pour lesquels le marqueur (P300) est absent et le pronostic défavorable dans notre exemple et les Faux Positifs (FP) qui correspondent aux patients pour lesquels le marqueur est présent malgré un devenir neurologique défavorable. Ces valeurs (sensibilité et spécificité) ne sont pas exploitables directement en pratique courante puisque, dans leur définition propre, elles correspondent aux caractéristiques du marqueur utilisé (probabilité d'obtenir tel ou tel résultat du marqueur) en connaissant le devenir clinique du patient (bon ou mauvais pronostic neurologique). Pour être utilisés en pratique clinique, les marqueurs sont donc également décrits en fonction de leurs valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) qui sont nettement plus informatives pour le clinicien. Ainsi la VPP d'un marqueur (ex. de la P300) est la "probabilité que le patient évolue favorablement sur le plan neurologique sachant que le marqueur (P300) est présent". A l'inverse, la VPN d'un marqueur (tel que la P300) est la "probabilité que le patient évolue défavorablement sur le plan neurologique sachant que le marqueur (P300) est absent ou non obtenu".

Un "bon" marqueur en neuropronostication doit donc avoir une bonne VPP (prédire de façon fiable un bon devenir clinique s'il est présent) mais surtout une excellente VPN (en prédisant de façon très fiable l'évolution défavorable s'il est absent). En effet, pour décider d'une limitation des thérapeutiques actives et donc potentiellement accélérer un pronostic défavorable, les cliniciens doivent être convaincus du sombre pronostic prévisible (Nolan et al., 2021).

On notera d'ailleurs que dans le cadre de la neuropronostication des troubles de conscience, la majorité des marqueurs a été historiquement développée pour prédire un pronostic neurologique défavorable (par exemple : la valeur pronostique de l'absence des réponses N20 en potentiels évoqués somesthésiques pour prédire un pronostic défavorable).

La réponse P300, qui a été développée pour renseigner sur un pronostic neurologique favorable, se démarque ainsi de nombreux autres marqueurs neuro-pronostiques.

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé 2 revues de la littérature sur la place de marqueurs neurophysiologiques dans l'évaluation des troubles de la conscience.

a) *Evoked and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery*, (Pruvost-Robieux et al., Journal of Clinical Neurophysiology, 2022)

Dans cette première revue, nous nous sommes centrés sur la place des potentiels évoqués comme biomarqueurs des états de conscience et de leur récupération, quelle que soit l'étiologie du trouble de conscience.

Nous avons brièvement présenté les différents modèles théoriques de la conscience et des corrélats neuronaux de conscience. Nous avons ensuite présenté les différentes techniques de potentiels évoqués couramment utilisés en réanimation, c'est-à-dire les potentiels évoqués somesthésiques et auditifs, en insistant sur leur méthodologie pratique et leur facilité de mise en œuvre au lit du patient.

Nous avons insisté sur les valeurs pronostiques de ces marqueurs qui varient selon l'étiologie du trouble de conscience (plus robustes dans les troubles de conscience post-anoxiques notamment) et selon l'âge du patient (probablement moins robustes chez les enfants).

Evoked and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery

OPEN

Estelle Pruvost-Robieux,*† Angela Marchi,* Ilaria Martinelli,‡ Eléonore Bouchereau,§ and Martine Gavaret*†||

*Neurophysiology Department, GHU Paris Psychiatry & Neurosciences, Sainte Anne, Paris, France; †Paris University, Paris, France; ‡Department of Neurosciences, St. Agostino-Estense Hospital, Azienda Ospedaliero, Universitaria di Modena, Modena, Italy; §Department of Anesthesiology and intensive care, GHU Paris Psychiatry & Neurosciences, Sainte Anne, Paris, France; and ||INSERM UMR 1266, Paris, France.

Summary: The definition of consciousness has been the subject of great interest for many scientists and philosophers. To better understand how evoked potentials may be identified as biomarkers of consciousness and recovery, the different theoretical models sustaining neural correlates of consciousness are reviewed. A multimodal approach can help to better predict clinical outcome in patients presenting with disorders of consciousness. Evoked potentials are inexpensive and easy-to-implement bedside examination techniques. Evoked potentials are an integral part of prognostic evaluation, particularly in cases of cognitive motor dissociation. Prognostic criteria are well established in postanoxic disorders of consciousness, especially postcardiac arrest but are less well determined in other etiologies. In the early examination, bilateral absence of N20 in disorder of consciousness patients is strongly associated with unfavorable outcome (i.e., death or unresponsive wakefulness

syndrome) especially in postanoxic etiologies. This predictive value is lower in other etiologies and probably also in children. Both N20 and mismatch negativity are proven outcome predictors for acute coma. Many studies have shown that mismatch negativity and P3a are characterized by a high prognostic value for awakening, but some patients presenting unresponsive wakefulness syndrome also process a P3a. The presence of long-latency event-related potential components in response to stimuli is indicative of a better recovery. All neurophysiological data must be integrated within a multimodal approach combining repeated clinical evaluation, neuroimaging, functional imaging, biology, and neurophysiology combining passive and active paradigms.

Key Words: Coma, Unresponsive wakefulness syndrome, Minimally conscious state, Mismatch negativity, Auditory oddball, P3.

(J Clin Neurophysiol 2022;39: 22–31)

The definition of consciousness has been the subject of great interest for many scientists and philosophers: understanding its origin and its relationships with the body are long-standing questions in philosophy, psychology, and neuroscience.¹

The neural correlates of consciousness are defined as the minimal neural mechanisms jointly sufficient for any conscious perception.² Comparison between neural activities elicited by a stimulus and neural activities when the stimulus is unperceived is fundamental to identify neural correlates of consciousness. Neural correlates of consciousness are usually identified through state-based approaches contrasting brain activity when consciousness is present, typically in awake healthy participants performing no task, with brain activity when consciousness is severely diminished—for example, during dreamless sleep or disorders of consciousness (DOC) such as coma and vegetative states.¹

In a classical neurological view, brain stem lesions typically cause immediate coma by damaging the reticular activating system and its associated neuromodulatory system. However, neurological patients with a severely damaged cortex, but with relatively spared brain stem function, typically remain in an unresponsive wakefulness syndrome (UWS). This suggests that brain stem activity is insufficient to sustain consciousness in a clinical sense.

From a neurological point of view, consciousness is defined as the simultaneous presence of arousal and awareness.³ Awareness could be distinguished in terms of external (of the environment) and internal (i.e., imagery, dreaming) aspects.⁴ In a recent review, Naccache⁵ mentions that empirical and theoretical studies over the past 20 years have demonstrated that conscious states do not rely on a single cortical area or network, but they require a brain-scale communication that must be sustained, complex, and differentiated. Several theoretical models emphasize these properties (Fig. 1):

1. the global neuronal workspace theory (for complete review see⁶);
2. the frontoparietal network of consciousness⁴ and the meso-circuit hypothesis⁷;
3. the integrated information theory⁸; and
4. the recently highlighted posterior hot zone.⁹

The global neural workspace is one model of conscious access: it posits that the function of conscious awareness is the broadcasting of information in the brain. Perceptual signals, information processed by localized cortical areas (i.e., primary

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

E. Pruvost-Robieux and A. Marchi contributed equally.

Address correspondence and reprint requests to Martine Gavaret, MD, PhD, GHU Paris Psychiatry Neurosciences, Sainte Anne, Neurophysiology Department, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France; e-mail: martine.gavaret@u-paris.fr.

Copyright © 2021 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. on behalf of the American Clinical Neurophysiology Society. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

ISSN: 0736-0258/21/3901-0022

DOI 10.1097/WNP.0000000000000762

sensory or visual cortices) become conscious only if they reach a second computational space, composed of widely distributed excitatory neurons (called global neuronal workspace neurons) with long-range axons, connected to other processors across the brain (working memory, motor plans, language). Global neuronal workspace acts as a “router” and has the ability to receive bottom-up information and to transmit top-down information to any of the various processors, thus selecting and broadcasting information. The prefrontal cortex plays a key role in this model, but it is not the exclusive territory for conscious access. The global neuronal workspace model emphasizes the feed-forward and feedback connections as fundamental principles of conscious access. This model has been supported over the past 20 years by several experimental protocols: conscious and unconscious processing of briefly flashed words using a visual masking procedure,¹⁰ presence of the event-related potential (ERP) P3b, and apparition of an error negativity if the subject is conscious, respectively, of the stimuli and of his error. According to global neuronal workspace, consciousness emerges from large-scale functional integration. Interestingly, humans can only have a single conscious content at a time.¹¹ In case of sensory consciousness, the conscious broadcast commences about 200 to 280 milliseconds (ms) post stimulus.¹¹ Using a sparse event-related functional MRI design, it has been demonstrated that unconscious auditory stimuli activate only auditory cortices,

whereas conscious auditory stimuli activate auditory cortices at a higher level, plus a system comprising anterior insula, anterior cingulate, and thalamus.¹² More recently, several functional MRI, magnetoencephalography, and high-resolution electroencephalography studies demonstrated a disruption in long-range functional connectivity network in UWS patients versus patients presenting minimally conscious state (MCS) or locked-in syndrome.⁶

The frontoparietal network of consciousness⁴ and the mesocircuit hypothesis⁷ could be grouped in a common model identifying the core of the consciousness within a widespread frontoparietal network, associating medial (i.e., anterior cingulate/medio-frontal and posterior cingulate/precuneus) and lateral (i.e., prefrontal and posterior parietal) associative cortices. Functional connectivity, as well as metabolic activity, across both anterior forebrain and medial parietal cortex increase via the activation of the thalamocortical projections through the central thalamus. This hypothesis is supported by positron emission tomography, functional MRI, and magnetoencephalography studies, showing an impaired frontoparietal network in UWS versus MCS patients. In addition, an improvement of arousal and behavioural responsiveness has been observed in DOC patients treated using deep brain stimulation of central thalamus or dopaminergic drugs (i.e., amantadine), along with an activation of the frontoparietal network.⁴

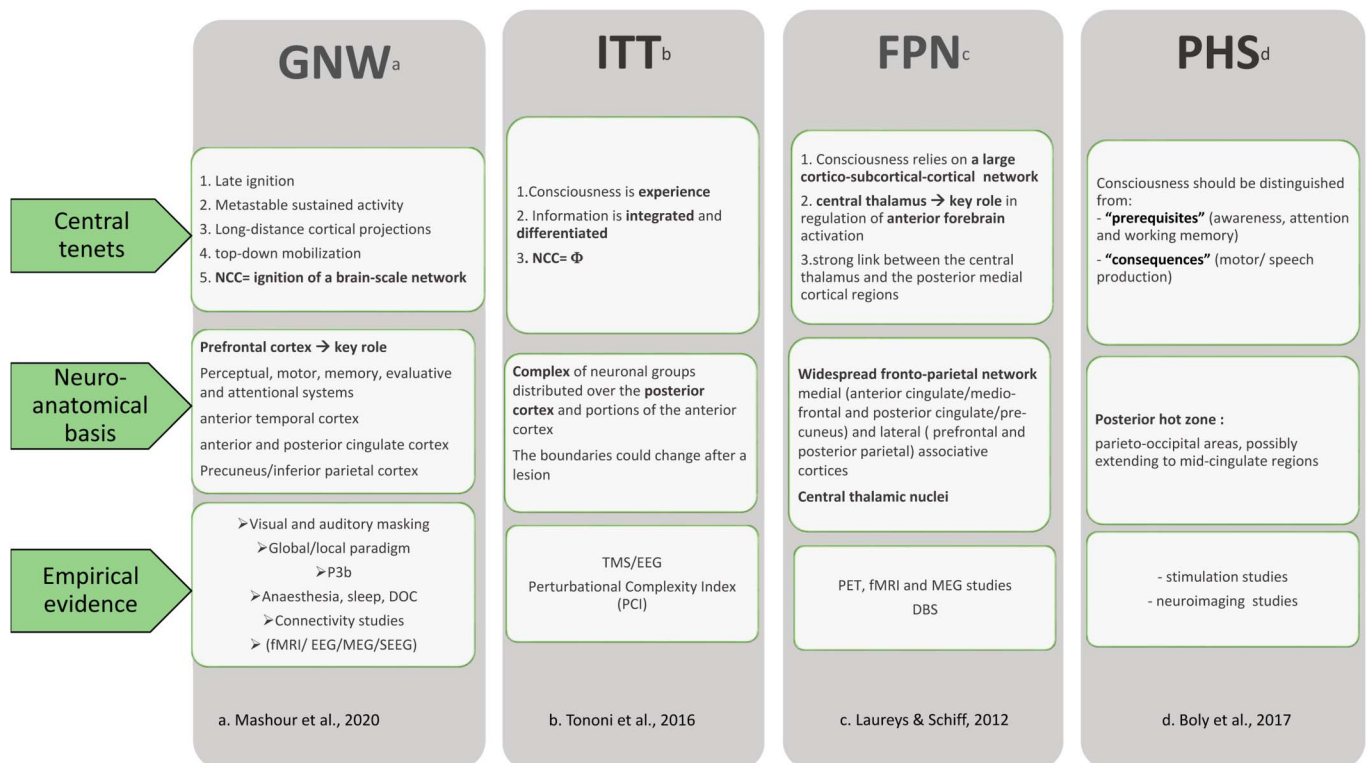


FIG. 1. Several theoretical models of consciousness are synthetized (central tenets, neuroanatomical basis, and empirical evidence). FPN, frontoparietal network of consciousness⁴; GNW, global neuronal workspace theory of consciousness⁶; ITT, Integrated Information theory⁸; PHS, posterior hotspot theory.⁹

The integrated information theory^{8,13} rather addresses the phenomenology of consciousness. This model posits two key properties of consciousness: differentiation (uniqueness of any conscious event) and information integration (unity of a conscious experience). From a neurophysiological point of view, it is defined as the ability of specialized functional areas (segregation or differentiation processes) to interact and communicate efficiently (integration). Integrated information theory presents a mathematical framework for evaluating the quality and quantity of consciousness. This model, primarily mathematical, introduces a quantity called Φ , which represents the degree of consciousness of any system, biological or artificial. Consciousness-supporting networks should present an optimal balance between functional integration and differentiation. This hypothesis has been tested using transcranial magnetic stimulation coupled with high-density EEG. The EEG responses to perturbational transcranial magnetic stimulation across different cortical areas and along time are measured by an empirical measure: the perturbational complexity index. This index is able to differentiate distinct states of consciousness (wakefulness, nonrapid eye movement and rapid eye movement sleep, anaesthesia) and to highlight a subgroup of UWS patients who may retain a capacity for consciousness that is not expressed in behavior.¹⁴

The posterior hotspot theory: Although it has been widely assumed that prefrontal circuits are essential for consciousness, either alone¹⁵ or in conjunction with parietal areas,⁴ Koch et al.² postulated that the anatomical neural correlates of consciousness are primarily localized in a posterior cortical hotspot that includes sensory areas. Boly et al.⁹ critically reviewed all the evidence to define the role of the “front of the brain” (most prefrontal regions) versus the “back of the brain” (temporal, parietal, and occipital areas) in supporting consciousness. The posterior hotspot model is sustained by electrical stimulations and neuroimaging studies.⁹ Electrical stimulation of most of the frontal cortex does not elicit content-specific changes in experience, whereas electrical stimulation of posterior cortex more reliably induces discrete changes in the content of consciousness.⁹ Finally, studies contrasting dreaming versus nondreaming sleep have pointed to a posterior hot zone in parieto-occipital areas, possibly extending to midcingulate regions as a reliable neural correlates of consciousness.⁹

The loss of consciousness during epileptic seizures can provide important insights to our knowledge of the brain circuitry engaged in the normal conscious state. Although the structural and functional changes observed in partial seizures have been largely studied, the mechanisms leading to loss of consciousness are poorly known. A major hypothesis involves alteration of the global neural workspace.⁶ In favour of this hypothesis, loss of consciousness occurring during temporal lobe seizures was correlated with a nonlinear increase of neural synchrony within distant corticocortical and corticothalamic networks.¹⁶ It has been hypothesized that excessive synchrony may prevent this distributed network from encoding conscious representations. Similar data were obtained in parietal lobe seizures with the loss of consciousness.^{17,18} Those results from epileptic seizures are in agreement with hypotheses linking

DOC to disruptions on a large-scale network of frontoparietal associative systems.¹⁸

PROGNOSTIC EVALUATION IN ACUTE COMA SETTING: EVIDENCE AND LIMITATIONS

In the acute phase of coma, awakening and return of consciousness may be delayed because of neurological intensive care management and the severity of brain injury. A multimodal approach combining repeated clinical evaluations, neuroimaging, and neurophysiology (Fig. 2) can help to better predict neurologic outcome of these patients.¹⁹ EEG and evoked potentials form an integral part of the clinical and prognostic evaluation of patients with DOC from the early phase in intensive care units.²⁰ Prognostic criteria are well established in postanoxic coma, especially postcardiac arrest,^{21,22} but are less well determined in other etiologies, particularly in brain-damaged patients.

WHAT ARE THE NEUROPHYSIOLOGICAL TOOLS FOR NEUROPROGNOSTICATION?

Neurophysiological tests (EEG and EPs) are useful for assessing the degree of awareness especially in the difficult context of withdrawal of life-sustaining treatments. They can highlight signs of consciousness and thus help to assess the patient's ability to interact with his or her environment, particularly in cases of cognitive motor dissociation (patients who are unable to respond to stimuli despite still having conscious experiences).²³ In addition, showing the integrity of sensory tracts may encourage caregivers and relatives to continue care and to develop appropriate communication strategies.

BIOMARKERS

As a method of functional investigation of changes in brain electrical activities, EEG appears at first sight as a unique and optimal way to assess cerebral functions in DOC patients. The most widely used classifications are those from Synek and Young, which classify EEGs by severity according to background organization and reactivity to external stimuli.^{20,24} Van Putten et al.²⁵ reported results of postmortem brain histopathology in relation to EEG and somatosensory evoked potentials (SSEPs) abnormalities in a cohort of postanoxic DOC patients. EEG burst-suppression patterns were associated with lesions in hippocampus, cerebellum, and cortices. In patients with additional thalamic involvement, burst suppression with identical bursts was observed.

Absence of EEG reactivity for poor outcome prediction had a specificity of 82% and a sensitivity of 73%.²⁶ However, the EEG reactivity does not benefit from a precise consensus. There is no gold standard for stimulation procedures or EEG reactivity assessment. Moreover, several studies have shown high interrater variability in the assessment of EEG reactivity.²⁷

multimodal neurophysiologic assessment

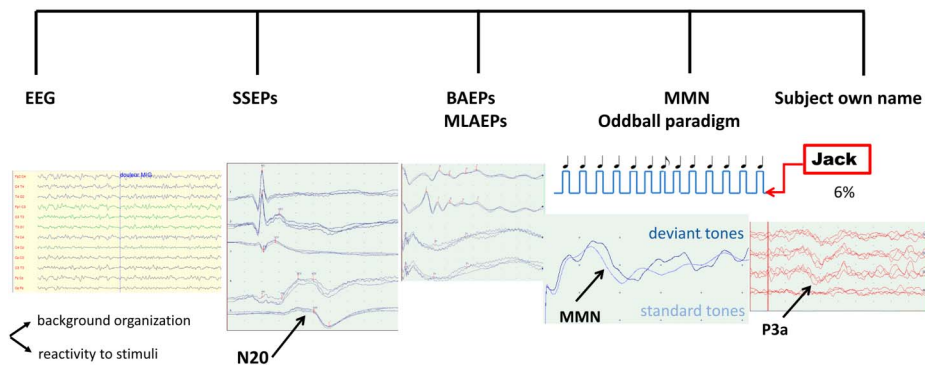


FIG. 2. Multimodal neurophysiologic evaluation comprises EEG (background analysis, characterization of reactivity to external stimuli), SSEPs (N20), BAEPs, MLAEPs, N100, MMN, and P3. BAEP, brain stem auditory evoked potential; MLAEP, middle latency auditory evoked potential; MMN, mismatch negativity; SSEP, somatosensory evoked potential.

N20

Somatosensory evoked potentials allow the evaluation of functional integrity of the somatosensory pathways in critically ill patients.²⁰ Several meta-analyses provide strong evidence for the value of bilateral absent N20 in predicting poor neurologic outcome or death.^{28–30} Median nerve SSEPs assess the functional state of the proximal portion of the median nerve, the posterior columns of the spinal cord, the lemniscal somatosensory afferent pathways via the brain stem, the diencephalon, the thalamocortical tracts and the primary somatosensory cortex S1. Bilateral absent N20 in patients experiencing postanoxic coma after a cardiac arrest is invariably associated with a poor outcome.³¹ The specificity is close to 100% in terms of prognosis for postanoxic coma, with grade B level of evidence provided in the American Academy of Neurology recommendations for evaluating the outcome of anoxic-ischemic encephalopathy.³² However, preservation of N20 in these patients is not an indicator of good recovery.³³

Bilateral absent N20 within the first week of anoxia is a robust predictor of poor outcome or death.^{21,34} Adults in coma from anoxic-ischemic encephalopathy with bilateral absent N20 have <1% chance of awakening.³⁵ However, this predictive value is lower in other etiologies of coma and probably also lower in children whatever the etiology of coma.²⁰ Van Putten et al²⁵ reported results of postmortem brain histopathology in relation to EEG and SSEP abnormalities in a cohort of postanoxic DOC patients. Absent N20 were always accompanied by thalamic damage. A few studies, encompassing small samples, have focused on SSEP response as an early predictor of poor outcome in patients with severe acquired brain injuries. These studies showed interest in repeated or continuous monitoring of SSEP.^{36,37}

In practice, it is recommended to use equipment with four channels to record the four main components of median nerve SSEPs (N9, N13, P14, and N20, Fig. 3A). A fifth channel (C'3-C'4) can be useful to differentiate the N20 cortical component from the N18 subcortical component. When the equipment has only two channels, it is recommended to use one channel to record the peripheral response N9 and the other to record the N20 cortical component.²⁰

Peripheral nerve lesions or spinal cord dysfunctions can lead to the absence of N20. An equipment with four channels is thus

highly recommended. The N20 potentials require documentation at the brachial plexus level and at the cervical cord to be considered as reliably absent (Fig. 3B). Intravenous sedative drugs have little impact on SSEP amplitude and latency, whereas hypothermia has a depressant effect on SSEP cortical responses. Thus, to avoid any confounding effect, SSEPs should not be used for prognosis in the presence of hypothermia.^{20,30}

A systematic review reported 14 cases of good neurologic outcomes in patients with hypoxic-ischemic coma despite bilateral absent N20. The authors hypothesized that the prognostic value of absent N20 may be biased by self-fulfilling prophecies and recommended that decisions regarding early withdrawal of life-sustaining treatment should not be solely determined by SSEP results.³⁸ However, Rothstein³⁰ reexamined these cases and concluded that when confounding factors (such as hypothermia, technical issues) are eliminated, the bilateral absence of N20 remains one of the most reliable and reproducible predictors of negative outcome.

To enhance sensitivity of SSEP response to negative outcome, some recent studies explored the SSEP amplitude in postanoxic encephalopathy. The peak-to-peak amplitude of the N20/P25 complex was defined as being pathological below a discordant cutoff (0.2–0.65 μ V) among studies. Interestingly, SSEP amplitude showed a positive correlation with other prognostic variables used in decision making with regards to potential withdrawal of life-sustaining treatment (EEG findings, present motor response, and absence of myoclonus). However, caution is mandatory in clinical practice to avoid premature withdrawal of life-sustaining treatment. Furthermore, among patients with present N20, no correlation was demonstrated between N20 amplitude and outcome.³⁹

Multivariate logistic regression analysis of multimodal prognostication variables (EEG reactivity, neuron-specific enolase level, myoclonus, brain stem reflexes) showed that the other variables are independent predictors of absent N20. Some authors suggested that SSEPs could be redundant in multimodal prediction.⁴⁰ Nevertheless, the association of EEG and SSEP results increases sensitivity in the prediction of the outcome.³¹

Application of SSEPs for positive prognostication has been proposed investigating the long-latency SSEPs components (P25, N35, N70) when N20 is present.^{41–43} Their amplitude positively correlate with good outcome but with a wide confidence range.⁴³

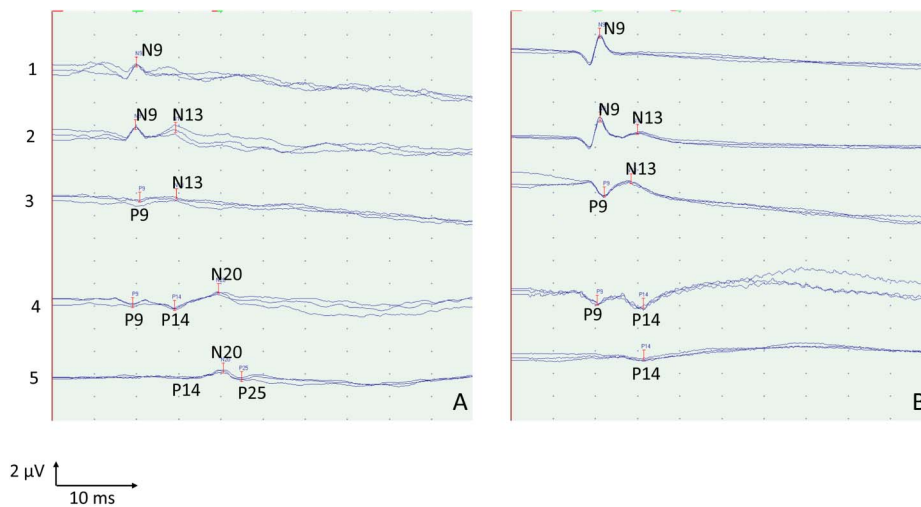


FIG. 3. SSEPs are performed using a five-channel montage: 1: ipsilateral Erb's point—contralateral Erb's point (N9); 2: ipsilateral Erb's point—Fz (N9, N13); 3: spinous process of C6—anterior neck (P9, N13); 4: C4—shoulder contralateral to the stimulation (P9, P14, N20, P25); 5: C4—C3 (N20, P25). **A**, Normal median nerve SSEP. **B**, Absent N20: the N20 is considered absent when no reproducible cortical component could be identified, although extracranial components (N9 and N13) are obtained. SSEP, somatosensory evoked potential.

Determination of the N70 in patients with postanoxic coma gives additional information. However, good outcome could not be predicted reliably with SSEP components because only 28% of patients with normal N20 and N70 had a good outcome.⁴²

BRAIN STEM AUDITORY EVOKED POTENTIALS

There is less evidence of the usefulness of auditory evoked potentials for predicting coma outcome than for N20, although the alteration of auditory evoked potentials has been associated with poor outcome.⁴⁴ Brain stem auditory evoked potentials are evoked in the first 10 ms revealing the activity from the auditory nerve to the inferior colliculi. Brain stem auditory evoked potentials are elicited by monaural clicks (1,500–2,000 stimuli, duration 100 microseconds, intensity 80–90 dB, frequency: 7–10 Hz). Brain stem auditory evoked potentials are recorded using the active electrode placed at the earlobe (or mastoid) ipsilateral to the stimulation and Cz as reference. The assessment of brain stem function requires at least a present wave I. In postanoxic coma, brain stem auditory evoked potentials are usually preserved and have no prognostic value. Conversely, in traumatic brain injury, the preservation of brain stem auditory evoked potentials is a good prognostic indicator while the absence of all waves beyond the wave I is ominous.²⁰

MIDDLE LATENCY AUDITORY EVOKED POTENTIALS

Middle latency auditory evoked potentials are near-field responses, originating in the auditory pathways from the medial geniculate body to the primary auditory cortices. Middle latency auditory evoked potentials are elicited by monaural clicks and consist of several responses occurring within 100 ms. Middle latency auditory evoked potentials are recorded using an active electrode F3 (or F4) and the reference electrode placed at the ipsilateral mastoid (or earlobe). Middle latency auditory evoked potentials consist of two waves with frontal maximal amplitude:

Na (probably thalamic origin) and Pa (primary auditory cortices). In postanoxic coma, the abolition of middle latency auditory evoked potentials has been associated with poor outcome.⁴⁴ A four-channel montage allows simultaneous recording of brain stem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials, using a time scale of 10 ms for brain stem auditory evoked potentials and 100 ms for middle latency auditory evoked potentials. Benzodiazepines or other sedative drugs have a depressant effect on auditory evoked potentials. Brain stem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials data are useful to efficiently interpret the subsequent N100 and auditory mismatch negativity (MMN).

N100

The N100 is a negative inflection that appears around 100 ms, at the level of midline central and parietal electrodes in response to any auditory stimulus, showing an activation of auditory cortices (Fig. 4). The presence of the N100 in DOC patients indicates that primary auditory cortices are functionally preserved. The absence of the N100 is considered to be predictive of a negative outcome. A clear N100 response (to frequent and deviant tones, cf infra) is mandatory to search for an auditory MMN.

ODDBALL PARADIGM

An oddball paradigm is made of frequent identical and irrelevant stimuli mixed with some rare and relevant stimuli (Fig. 4A). Auditory tone oddball paradigms where standard and deviant stimuli differed by their duration or their frequency are the most frequently used in assessing DOC. If heard, standard and deviant stimuli both elicit N100 (Fig. 4) and P200 automatic components but also elicit different components later because of the differences between stimuli.

In visual masking protocols, an early negative component, N200 or visual awareness negativity, has been described as correlate of awareness but also of ignition (reverberation) because

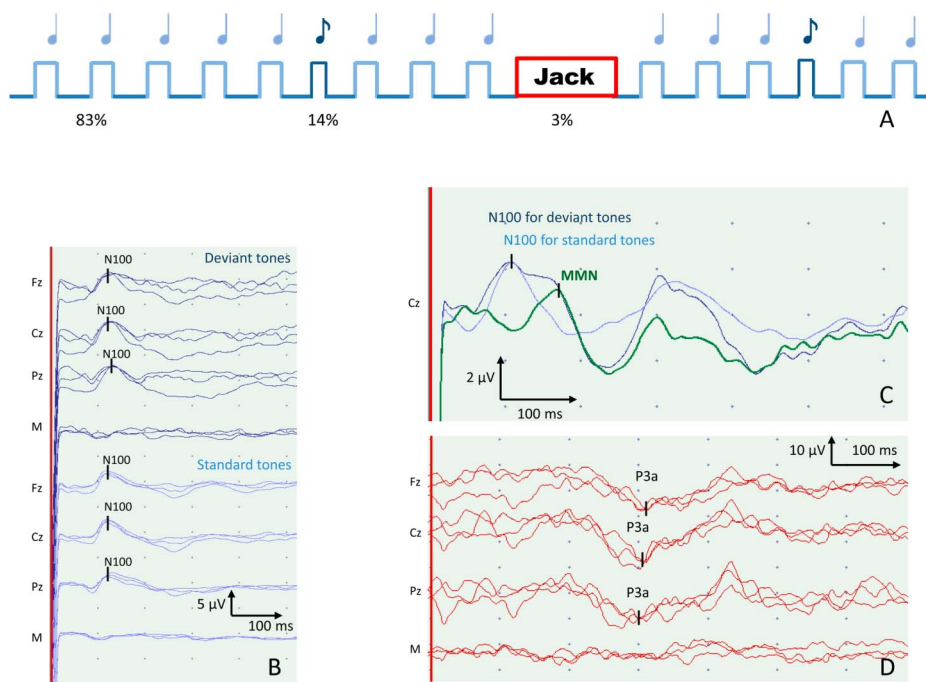


FIG. 4. **A**, Standard tones (duration 75 ms) are intermixed with deviant tones (duration 35 ms; occurrence 14%) and the subject's own name (occurrence 3%), **(B)** N100 are obtained for deviant tones (dark blue) and standard tones (light blue), **(C)** the MMN (in green) is obtained by subtracting the deviant tones EPs (dark blue) and the standard tones EPs (light blue), **(D)** P3a is obtained for the patient own name at the level of midline electrodes. EP, evoked potential; MMN, mismatch negativity.

it correlates with P3b. Components occurring within the first 200 ms correspond to early perceptual processing and can be fully preserved in unconscious perception. Attention is a necessary prerequisite for consciousness, but possible dissociation between attention and consciousness has been widely demonstrated.^{6,11}

MMN

Auditory MMN is recorded between 100 and 250 ms after stimulus mainly on the frontocentral electrodes. Mismatch negativity reflects an automatic process because of acoustic differences between the two discriminated stimuli presented (i.e., frequency, duration, or intensity differences). As subjects do not need to be voluntarily attentive to the sound to detect an MMN, it indicates an automatic response generated by a comparison process between the afferent input and a memory trace developed by the repetitive stimulation.

In practice, using a duration difference, standard tones (duration 75 ms, incidence 86%; 80 dB; 800 Hz) and deviant tones (duration 35 ms; incidence 14%; 80 dB; 800 Hz) are delivered binaurally. Several stimulation series are recommended. Recording

electrodes are placed at Fz, Cz, and Pz. The most commonly used reference in auditory ERPs is the mathematically linked mastoids.⁴⁵ In some other studies, recording electrodes are placed at Fz, Cz, Pz, and linked mastoids. An electrode placed on the nose served as reference²⁰. The temporal window of analysis is 600 ms. Event-related potentials are averaged separately for the standard and deviant tones. The MMN is obtained by subtracting the response to deviant tones and the response to frequent tones (Fig. 4).

Recording an MMN is a good predictor of awakening, mainly in postanoxic DOC: in the study of Fischer et al.²⁸ of 62 patients with postcardiac arrest DOC, MMN was present in all patients who were awake at 1 year. Positive predictive value of MMN in other DOC etiologies is still interesting but less powerful. In a cohort of 30 patients with DOC, Naccache et al.⁴⁶ reported that MMN recorded between the fourth day and the 96th day after the onset of DOC had a positive predictive value for awakening (defined as a conscious state on the Glasgow Outcome Scale, i.e., between 3–5) of 90%. In a large cohort of 346 patients with DOC (defined as Glasgow coma scale < 8) of various etiologies (stroke, traumatic brain injury, anoxia, post-neurosurgery, encephalitis), Luauté et al.⁴⁷ reported that MMN recorded in the first 3 months after the onset of DOC was the



FIG. 5. The active local-global paradigm evaluates cerebral responses to violations of temporal regularities that are either local in time (within trial) or global (across trials).⁵⁹ The patient is asked to count the global violations.

highest predictor of good outcome at 1 year with a positive predictive value of 69.8% (good outcome being defined as a recovery of consciousness with no or moderate disability according to the Glasgow Outcome Scale⁴⁸ in this study).

Some authors have described that the appearance of the MMN or an increase in MMN amplitude should predict an improvement in consciousness state, such as the emergence of a MCS.^{49–51} Moreover, MMN can be observed in deeply sedated critically ill patients and could help predict subsequent awakening.⁵² Interestingly, based on the concept of auditory discrimination in MMN, some authors have tried to explore DOC with sensory discrimination. In the study of Pfeiffer et al.,⁵³ patients with postanoxic DOC underwent an auditory discrimination paradigm and then a sensory discrimination paradigm. The somatosensory discrimination paradigm consisted in a vibrotactile stimulation on the left index finger (standard stimulus of 100 ms and deviant stimulus of 150 ms) presented in a pseudorandom order in two blocks with 80% of standard stimuli and 20% of deviant stimuli. Evoked related potentials were extracted from EEG acquisitions. An improvement in the auditory discrimination task was a good predictor of consciousness recovery with a positive predictive value of 73% but a lower negative predictive value (45%). However, the tactile discrimination task was not predictive of the clinical outcome.

P3

Fifty years ago, a later positive wave was discovered using a similar oddball paradigm: the P3 component.⁵⁴ The P3 corresponds to the activation of a frontoparietal network. This wave can be recorded if the patient focuses on the deviant stimuli and if these deviant stimuli occur rarely and randomly.⁵⁵ This component is considered as endogenous, reflecting a cognitive attention task. The recording of this P3 depends on the arousal and the attention of the patient but is independent of the acoustic differences between stimuli. Mismatch negativity seems to reflect an involuntary detection of differences between stimuli, whereas P3 seems to reflect the orientation of the attention toward the novel stimulus.⁵⁶

The P3 is a complex positive response that includes two components around 350 ms: an earlier one, called P3a, passively recorded and a later one, called P3b, which can be recorded with a parietal maximum in active paradigms (cf. *infra*). This P3b component may constitute a reliable indicator of consciousness.⁵⁷ It is important to note that in DOC patients, probably because of the presence of brain lesions, topographies and latencies of P300 components can vary: in a study by Wijnen et al.⁵⁸ where passive ERPs paradigms were repeated every 2 weeks in the early stages of coma (mostly because of traumatic brain injuries), patients who recovered to consciousness displayed a P3 wave with delayed latencies (around 650–700 ms) and a maximum central topography.

LOCAL GLOBAL PARADIGM

Mismatch negativity and P3a are recorded with passive paradigm, whereas eliciting the P3b seems to need an active task

with attention and conscious awareness of the stimuli. In 2009, Bekinschtein et al.⁵⁹ developed a different active paradigm trying to distinguish conscious and nonconscious processes. In this paradigm, on each ERP trial, a series of five brief sounds is presented: the first four sounds are all identical (low or high pitched) but the fifth sound can be either identical or different. When all fifth sounds are identical, it is called a “locally standard trial” and when the fifth sound is different, it is called a “locally deviant trial.” Twenty to 30 series of fifth sounds are presented to the subject to define a global regularity. Then, violation to this global regularity is introduced with 20% of different series (locally standard trial in a regularity of locally deviant trials; Fig. 5). During the paradigm, patients are asked to actively count the number of global deviant trials. In this study, in healthy volunteers, global violations induced a late and largely distributed response in central regions only when subjects were aware of the violations (and this response disappeared if the subject performed a distractive task). In eight noncommunicating patients explored with this paradigm in the same study, the global violation was only detected in conscious patients. A larger cohort of 49 noncommunicating patients confirmed these results: only conscious patients processed a response to global violations.⁶⁰ However, these results were challenged by Tzovara et al.⁶¹ who demonstrated in 24 acute anoxic–ischemic DOC patients (with Glasgow Coma Scale < 6) that 10 of them could detect a global violation in auditory sequences. Nevertheless, the authors gave possible explanations for these results: (1) differences in the type of patients being recorded and (2) differences in the analyses conducted on the EEG signals.

P3A OWN NAME

Many studies have demonstrated the potency of hearing one’s own name for commanding attention.⁶² Some studies have demonstrated that P3 components were larger if the deviant stimulus was relevant.^{63–65} Thus, to improve the relevance of deviant stimuli, a novel oddball paradigm was developed including a novel stimuli: the patient’s own name, intermixed with standard and deviant tones.⁶⁶ In this paradigm, standard tones are intermixed with deviant tones (occurrence 14%) and the subject’s own name (occurrence 3%). In DOC patients, as this paradigm is recorded passively without asking the patient to perform any task, only a P3a can be recorded, named “novelty-P3” by some authors (Fig. 4D).²⁰ This P3a seems to reflect an evaluation of novelty before behavioural reaction.⁶⁷

One study, performed in healthy subjects, tried to improve the relevancy of the own name stimulus by recording it more personally with a familiar voice.⁶⁸ Only the late phase of the P3 was larger when the own name was recorded by a familiar voice, compared to a non-familiar voice. In another study, in DOC patients, the patient’s favorite music was able to enhance the novelty P3 to the subject’s own name.⁶⁹ These results have to be confirmed in larger DOC patient cohorts, and other protocols are still ongoing.

In DOC patients, recording a P3a to the subject’s own name is highly correlated to the prognosis of awakening in some studies.⁷⁰ In a cohort of 34 patients with UWS posttraumatic

brain injury, P3 was recorded at 2 months after injury in 88% of patients who recovered from persistent vegetative syndrome at 1 year post injury. Conversely, P3 at 2 months post injury was not recorded in any patient with persistent UWS at 1 year.⁷¹ Moreover, in a cohort of 50 severe comatose patients, compared with MMN, recording a P3a at 20 days from the beginning of the DOC was more sensitive for awakening at three months (sensitivity P3a 0.71 vs. 0.42 for MMN) and as specific (specificity about 0.85).⁶⁶

Looking for MMN and own name P3a provides complementary evidence, and passive paradigms of stimulation have been developed to record both stimuli at the same time.⁷² This combination should help to better predict the prognosis,⁷³ but it should be borne in mind that some UWS patients can also process a P3a. Thus, neurophysiological data must be multimodal and integrated within the global clinical and paraclinical evaluation.⁷⁴

N400, P600

Additional ERPs could be useful to disentangle UWS and MCS patients or to predict which patients will recover consciousness. N400 and P600 are obtained in cases of semantic violations in auditory (or visual) stimuli. N400 is suggested as an important tool to assess information-processing capacities that can predict the likelihood of recovery of patients in UWS or MCS.⁷⁵ N400 is present in conscious and unconscious processing of word in healthy subjects and is more represented in MCS than in UWS patients.⁷⁶ N400 and P600 may be better indicators of recovery than the P300.^{75–77} N400 is more reliably obtained in MCS than in UWS patients, whereas P600 is obtained only in MCS and conscious patients.⁷¹ It has been proposed that the P600 could reflect conscious access to semantic violation, whereas the N400 would reflect an earlier and nonconscious stage of semantic processing.⁷¹

COGNITIVE ERPS: LIMITS

Cognitive ERPs encompass several limits.²³ First, cognitive ERPs are not elicited in all healthy subjects. Moreover, vigilance and consciousness may fluctuate in DOC patients, both in the short term (seconds to hours) and longer term (days). Associated cognitive impairment (such as language or memory dysfunction) may also fluctuate, representing a potential interference in processing stimuli (and thus in recording ERPs). In addition, distinction between UWS and MCS or recovery of consciousness is not an “all or none” state but a continuum. Second, different methods are used for the analysis of ERPs (visual analysis, wavelet-transformed data, statistical, or machine learning analysis). Results could vary depending on this choice. Furthermore, diagnostic procedures, evaluation criteria (i.e., clinical scales for outcome), and intervals between (1) the accident and (2) the ERPs recording, this measurement and the follow-up assessment differ across studies. It thus seems important to create a network allowing a multicenter collaboration to share and validate protocols and data. Some meta-analyses have highlighted that

neurophysiological data predicted the transition from UWS to MCS better than they predicted the recovery of consciousness and that ERPs have to be integrated in a multimodal evaluation of DOC patients.^{23,78}

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are very grateful to Dr Nathalie André-Obadia and to Dr Aileen McGonigal for revision of the English version.

REFERENCES

- Gosseries O, Di H, Laureys S, Boly M. Measuring consciousness in severely damaged brains. *Annu Rev Neurosci* 2014;37:457–478.
- Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:307–321.
- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 1972;10:1–286.
- Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012;61:478–491.
- Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2018;141:949–960.
- Mashour GA, Roelfsema P, Changeux JP, Dehaene S. Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. *Neuron* 2020;105:776–798.
- Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1–9.
- Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:450–461.
- Boly M, Massimini M, Tsuchiya N, Postle BR, Koch C, Tononi G. Are the neural correlates of consciousness in the front or in the back of the cerebral cortex? Clinical and neuroimaging evidence. *J Neurosci* 2017;37:9603–9613.
- Gaillard R, Dehaene S, Adam C, et al. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol* 2009;7:472–492.
- Madl T, Baars BJ, Franklin S. The timing of the cognitive cycle. *PLoS One* 2011;6:e14803.
- Sadaghiani S, Hesselmann G, Kleinschmidt A. Distributed and antagonistic contributions of ongoing activity fluctuations to auditory stimulus detection. *J Neurosci* 2009;29:13410–13417.
- Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004;5:42.
- Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016;80:718–729.
- Del Cul A, Dehaene S, Reyes P, Bravo E, Slachevsky A. Causal role of prefrontal cortex in the threshold for access to consciousness. *Brain* 2009;132:2531–2540.
- Arthuis M, Valton L, Ré J, et al. Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain* 2009;132:2091–2101.
- Bartolomei F, Gavaret M, Hewett R, et al. Neural networks underlying parietal lobe seizures: a quantified study from intracerebral recordings. *Epilepsy Res* 2011;93:164–176.
- Lambert I, Bartolomei F. Why do seizures impair consciousness and how can we reverse this? *Curr Opin Neurol* 2020;33:173–178.
- Johnson EL, Kaplan PW. Clinical neurophysiology of altered states of consciousness: encephalopathy and coma. *Handb Clin Neurol* 2019;161:73–88.
- André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 2018;48:143–169.
- Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: an advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–1789.

22. Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, et al. Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: a Scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e517–e542.
23. Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol* 2020;27:741–756.
24. Azabou E, Navarro V, Kubis N, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care* 2018;22:184.
25. van Putten MJAM, Jansen C, Tjepkema-Cloostermans MC, et al. Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma. *Resuscitation* 2019;134:26–32.
26. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: a multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol* 2019;86:17–27.
27. Benarous L, Gavaret M, Soda Diop M, et al. Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract* 2019;4:20–26.
28. Fischer C, Luauté J, Némóz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis*. *Crit Care Med* 2006;34:1520–1524.
29. Bouwes A, Binnekade JM, Verbaan BW, et al. Predictive value of neurological examination for early cortical responses to somatosensory evoked potentials in patients with postanoxic coma. *J Neurol* 2012;259:537–541.
30. Rothstein T. SSEP retains its value as predictor of poor outcome following cardiac arrest in the era of therapeutic hypothermia. *Crit Care* 2019; 23:327.
31. Scarpino M, Carrai R, Lolli F, et al; ProNeCA study group. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: the ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation* 2020;147:95–103.
32. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203–210.
33. van Putten MJAM. The N20 in post-anoxic coma: are you listening? *Clin Neurophysiol* 2012;123:1460–1464.
34. Zandbergen EGJ, De Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JHTM, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808–1812.
35. Robinson LR, Mickleson PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med* 2003;31:960–967.
36. Amantini A, Fossi S, Grippo A, et al. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. 2009;39:85–93.
37. Houlden DA, Taylor AB, Feinstein A, et al. Early somatosensory evoked potential grades in comatose traumatic brain injury patients predict cognitive and functional outcome. *Crit Care Med* 2010;38:167–174.
38. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW, et al. Estimating the false positive rate of absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest prognostication. *Crit Care Med* 2018;46:e1213–e1221.
39. Barbella G, Novy J, Marques-Vidal P, Oddo M, Rossetti AO. Added value of somato-sensory evoked potentials amplitude for prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 2020;149:17–23.
40. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med* 2014;42:1340–1347.
41. Madl C, Kramer L, Domanovits H, et al. Improved outcome prediction in unconscious cardiac arrest survivors with sensory evoked potentials compared with clinical assessment. *Crit Care Med* 2000;28:721–726.
42. Zandbergen EGJ, Koelman JHTM, de Haan RJ, Hijdra A. SSEPs and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? *Neurology* 2006;67:583–586.
43. Cruse D, Norton L, Gofton T, Young GB, Owen AM. Positive prognostication from median-nerve somatosensory evoked cortical potentials. 2014;21:238–244.
44. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1615–1627.
45. Mahajan Y, Peter V, Sharma M. Effect of EEG referencing methods on auditory mismatch negativity. *Front Neurosci* 2017;11:560.
46. Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer JC. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure [1]. *Clin Neurophysiol* 2005;116:988–989.
47. Luauté J, Fischer C, Adeleine P, Morlet D, Tell L, Boisson D. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:917–923.
48. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* (London, England) 1975;1:480–484.
49. Wijnen VJM, van Boxtel GJM, Eilander HJ, de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007;118:597–605.
50. Rossetti A, Tzovara A, Murray M, Lucia M, Oddo M. Automated auditory mismatch negativity paradigm improves coma prognostic accuracy after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:356–361.
51. Wang XY, Wu HY, Lu HT, Huang TT, Zhang H, Zhang T. Assessment of mismatch negativity and P300 response in patients with disorders of consciousness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:4896–4906.
52. Azabou E, Rohaut B, Porcher R, et al. Mismatch negativity to predict subsequent awakening in deeply sedated critically ill patients. 2018;121:1290–1297.
53. Pfeiffer C, Nguissi NAN, Chytiris M, et al. Somatosensory and auditory deviance detection for outcome prediction during postanoxic coma. *Ann Clin Transl Neurol* 2018;5:1016–1024.
54. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150:1187–1188.
55. Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 1976;193:1142–1146.
56. Escera C, Alho K, Winkler I, Näätänen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change. *J Cogn Neurosci* 1998;10:590–604.
57. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011;70:200–227.
58. Wijnen VJM, Eilander HJ, de Gelder B, van Boxtel GJM. Repeated measurements of the auditory oddball paradigm is related to recovery from the vegetative state. *J Clin Neurophysiol* 2014;31:65–80.
59. Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:1672–1677.
60. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al. Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 2012;50:403–418.
61. Tzovara A, Simonin A, Oddo M, Rossetti AO, De Lucia M. Neural detection of complex sound sequences in the absence of consciousness. *Brain* 2015;138:1160–1166.
62. Wood N, Cowan N. The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1995;21:255–260.
63. Berlad I, Pratt H. P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:472–474.
64. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 2006;63:562–569.
65. Li R, Song W, Du J, Huo S, Shan G. Electrophysiological correlates of processing subject's own name. *Neuroreport* 2015;26:937–944.
66. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224–2230.
67. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev* 2001;25:355–373.
68. Holeckova I, Fischer C, Giard MH, Delpuech C, Morlet D. Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Res* 2006;1082:142–152.
69. Castro M, Tillmann B, Luauté J, et al. Boosting cognition with music in patients with disorders of consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29: 734–742.
70. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2007;118:606–614.

71. Cavinato M, Freo U, Ori C, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj* 2009;23:973–980.
72. Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1032–1042.
73. Holeckova I, Fischer C, Morlet D, Delpuech C, Costes N, Mauguière F. Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study. *Brain Res* 2007;1189:152–165.
74. Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review. *Brain Topogr* 2014;27:467–479.
75. Steppacher I, Eickhoff S, Jordanov T, Kaps M, Witzke W, Kissler J. N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2013;73:594–602.
76. Rohaut B, Faugeras F, Chausson N, et al. Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 2015;66:279–292.
77. Steppacher I, Fuchs P, Kaps M, Nussbeck FW, Kissler J. A tree of life? Multivariate logistic outcome-prediction in disorders of consciousness. *Brain Inj* 2020;34:399–406.
78. Kotchoubey B, Pavlov YG. A systematic review and meta-analysis of the relationship between brain data and the outcome in disorders of consciousness. *Front Neurol* 2018;9:315.

b) *Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge* (S. Benghanem, E. Pruvost-Robieux, et al, Annals of Intensive Care 2022)

Les troubles de la conscience d'étiologie post-anoxique ont été beaucoup étudiés, tant sur le plan de leur physiopathologie (Perkins et al., 2021; Sandroni et al., 2021) que sur le plan de la neuropronostication (Cronberg et al., 2020; Kondziella et al., 2020; Nolan et al., 2021). Cette étiologie, en raison de sa physiopathologie assez uniforme entre les patients (par opposition aux troubles de conscience d'étiologie post-traumatique par exemple) et par le problème de santé publique qu'elle représente (environ 50 % des patients survivants à leur arrêt cardio-respiratoire présentent un état de conscience altéré à 72h de leur prise en charge, Perkins et al., 2021), revêt un intérêt particulier en termes de neuropronostication. Pour cette raison, nous avons effectué (avec ma collègue réanimatrice le Dr Sarah Benghanem) ce deuxième travail de revue de la littérature qui se concentre sur l'apport de la neurophysiologie (en termes d'électroencéphalographie et de potentiels évoqués) dans la neuropronostication post-arrêt cardiaque.

Après une brève introduction sur la physiopathologie de l'encéphalopathie hypoxo-ischémique et les définitions des différents états d'altération de la conscience, nous avons consacré une discussion conséquente sur les limites des outils neuro-pronostiques. En effet, la connaissance de ces limites nous semblait être un prérequis indispensable à leur bonne utilisation.

- Chaque outil pronostique a été "testé et validé" pour prédire un certain "pronostic" qui varie selon les études. Cherchons-nous à prédire l'éveil du patient? la sortie de l'état d'éveil non répondant? un meilleur pronostic neurologique fonctionnel? Ces questions, qui sont directement liées à des considérations éthiques, mènent à l'utilisation de différentes échelles neuro-pronostiques selon les études. Certaines sont connues pour leur utilisation largement répandue, telle que l'échelle *Cerebral Performance Categories* ou "CPC" (Edgren et al., 1994) qui classe les devenir neurologiques en 5 catégories allant d'un bon état neurologique (sujet conscient, capable de travailler ou avec un léger handicap neurologique ou psychologique jusqu'à l'état de mort cérébrale); d'autres parce qu'elles apportent une plus grande précision sur le devenir neurologique fonctionnel telles que la Glasgow Outcome Scale (GOS) ou le score de Rankin (Jennett et al., 1981; Rankin, 1957). Il est dans tous les cas important de savoir selon quelle échelle tel ou tel marqueur neuro-pronostique a été validé.

- Le contexte dans lequel l'outil neuro-pronostique a été testé est également important. Ce contexte inclut le délai d'évaluation de l'outil neuro-pronostique par rapport à l'instauration du trouble de conscience (phase aiguë? subaiguë? chronique?) qui est effectivement très variable selon les études. Or il est important de savoir que dans le contexte post-anoxique, certaines évolutions de conscience ont pu être constatées 6 mois après l'arrêt cardio-respiratoire (Arrich et al., 2009). Par ailleurs, il faut connaître l'influence des facteurs confondants éventuels liés à la prise en charge du patient (sédation résiduelle?) sur les résultats des outils neuro-pronostiques (André-Obadia et al., 2018).
- Enfin, les études neuro-pronostiques ont, pour la plupart, été menées dans des pays autorisant les limitations ou arrêts des thérapeutiques actives. Ces décisions peuvent influencer les résultats du marqueur neuro-pronostique étudié si les médecins qui décident de ces limitations ne sont pas en aveugle des résultats du marqueur neuro-pronostique à l'étude. Pour limiter ce biais, toutes les recommandations insistent sur la nécessité d'une approche multimodale, combinant plusieurs techniques neuro-pronostiques pour décider ou non d'une limitation ou d'un arrêt des thérapeutiques actives (André-Obadia et al., 2018; Kondziella et al., 2020; Nolan et al., 2021).

La suite de l'article aborde, méthode par méthode, l'apport de l'électroencéphalographie, des potentiels évoqués somesthésiques et des potentiels évoqués auditifs dans le contexte de la neuropronostication post-arrêt cardio-respiratoire.

REVIEW

Open Access



Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge

Sarah Benghanem^{1,2,5,7*}, Estelle Pruvost-Robieux^{2,4,7}, Eléonore Bouchereau^{3,7}, Martine Gavaret^{2,4,7} and Alain Cariou^{1,2,5,6}

Abstract

About 80% of patients resuscitated from CA are comatose at ICU admission and nearly 50% of survivors are still unawake at 72 h. Predicting neurological outcome of these patients is important to provide correct information to patient's relatives, avoid disproportionate care in patients with irreversible hypoxic–ischemic brain injury (HIBI) and inappropriate withdrawal of care in patients with a possible favorable neurological recovery. ERC/ESICM 2021 algorithm allows a classification as “poor outcome likely” in 32%, the outcome remaining “indeterminate” in 68%. The crucial question is to know how we could improve the assessment of both unfavorable but also favorable outcome prediction. Neurophysiological tests, i.e., electroencephalography (EEG) and evoked-potentials (EPs) are a non-invasive bedside investigations. The EEG is the record of brain electrical fields, characterized by a high temporal resolution but a low spatial resolution. EEG is largely available, and represented the most widely tool use in recent survey examining current neuro-prognostication practices. The severity of HIBI is correlated with the predominant frequency and background continuity of EEG leading to “highly malignant” patterns as suppression or burst suppression in the most severe HIBI. EPs differ from EEG signals as they are stimulus induced and represent the summated activities of large populations of neurons firing in synchrony, requiring the average of numerous stimulations. Different EPs (i.e., somatosensory EPs (SSEPs), brainstem auditory EPs (BAEPs), middle latency auditory EPs (MLAEPs) and long latency event-related potentials (ERPs) with mismatch negativity (MMN) and P300 responses) can be assessed in ICU, with different brain generators and prognostic values. In the present review, we summarize EEG and EPs signal generators, recording modalities, interpretation and prognostic values of these different neurophysiological tools. Finally, we assess the perspective for futures neurophysiological investigations, aiming to reduce prognostic uncertainty in comatose and disorders of consciousness (DoC) patients after CA.

Keywords: Cardiac arrest, Coma, Disorder of consciousness, Electroencephalogram EEG, Evoked potentials EP, Neuroprognostication

Introduction

The vast majority of patients resuscitated from cardiac arrest (CA) will unfortunately not survive beyond the first days and weeks. Cerebral lesions caused by circulatory

interruption and subsequent reperfusion are the main cause of these early deaths [1]. These early deaths remain mainly due to withdrawal-of-life-sustaining-treatments (WLST), presumably secondary to an irreversible hypoxic ischemic brain injury (HIBI). Most often, the severity of these lesions can only be accurately assessed after an observation phase allowing prognostic investigations to be carried out. Among the tools available to clinicians, neurophysiological investigations already occupy

*Correspondence: sarah.benghanem@aphp.fr

¹ Medical ICU, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

a major place. Neurophysiology will probably become even more important in the next future given the progress underway in different directions. In the present review, we aim to present an overview of established data and recent advances coming from neurophysiology in the particular setting of post-cardiac arrest phase.

Pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury

Cerebral damages caused by cardiac arrest are complex and polymorphic, whose the HIBI constitutes the pathophysiological process. Experimental models as well as clinical observation show that injuries leading to HIBI are initiated by circulatory interruption (sudden anoxo-ischemia), but that these primary damages worsen during the first hours (ischemia–reperfusion), thus offering a time-window for therapeutic interventions aiming to limit these phenomena. The mechanisms that lead to the creation of the initial lesions combine to varying degrees dysfunction of the cell membranes, local and systemic inflammation, increase in local excitotoxicity, microvascular abnormalities (associating damage to the endothelium and alteration of vaso-reactivity), alteration of the blood–brain barrier and edematous reactions. The loss of cerebral homeostasis aggravates these lesions, which can be worsened due to various aggressions of systemic origin (abnormalities in blood pressure, arterial oxygen and carbon dioxide content, fever, electrolytic or glyce-mic disorders). Importantly, some brain regions have an increased susceptibility to these different phenomena. In the extreme, all structures can be potentially affected, explaining the very broad spectrum of clinical manifestations described in patients with HIBI, ranging from transient and totally reversible loss of consciousness to unreactive coma, and even brain death [2, 3].

Disorders of consciousness after cardiac arrest

Most patients with favorable neurological outcome after CA begin recovering consciousness a few hours after cessation of sedation, awakening being usually defined as a reproducible response to verbal command using the Glasgow Coma Scale (GCS) with a motor score of 6 [2, 4]. Despite this, 80% of patients resuscitated from CA are comatose at ICU admission and nearly 50% of survivors are still unawake at 72 h [2, 3]. Delayed awakening is not rare after sedation weaning and in some situations, awakening may be observed up to 12–25 days after ROSC [5]. Recognized risk factors for delayed awakening are post-resuscitation shock, renal insufficiency, older age, and use of long (i.e., midazolam) vs. short-acting (i.e., propofol) sedative agents [6–8]. Neurological state of consciousness and awareness after CA is highly heterogeneous and subject to time variations [9]. A complete physical examination using adapted scales and rigorous definitions is

recommended (see Table 1), first to assess the neurological state as accurately as possible and second to predict consciousness recovery [9, 10]. Coma is defined as a state of unresponsiveness, in which the patient lies with eyes closed and cannot be aroused to respond appropriately to vigorous stimulation [11]. Secondly, patients may regain arousal (eyes opened) without awareness (pragmatically defined as no reproducible response to command), defining disorders of consciousness (DoC). These DoC entities include vegetative state (VS, also called unresponsive wakefulness syndrome (UWS)) and minimally conscious state (MCS, also called cortically mediated state (CMS)). Both VS and MCS are mainly related to a preservation of brainstem arousal functions with persistent impairment of supratentorial networks implicated in consciousness [9, 10]. The distinction between these different patterns of DoC is a key point, as MCS patients are more prone to evolve toward consciousness recovery than VS patients [12–14]. Other DoC and behavioral impairments (as cognitive-motor dissociation (CMD) and delirium) are described in Table 1. Predicting neurological outcome of these patients is important to provide correct information to the patient's relatives, to avoid disproportionate care in patients with irreversible HIBI, and to avoid inappropriate withdrawal of care in patients with a possible favorable neurological recovery.

The challenge of neuro-prognostication

To date, most of the studies exploring indicators of prognosis after CA have focused on unfavorable outcome (UFO) prediction. The challenge is to identify markers with the highest specificity and the lowest false positive rate (FPR), to minimize the possibility of wrong prediction [4]. However, these studies presented several risks of bias. First, the lack of blinding could induce self-fulfilling prophecy, as test results are used for decisions of WLST. To limit this risk, the current guidelines are based on the most robust indicators, which are also combined with each other (i.e., never used in isolation). Another potential bias is the use of different scales to assess neurological outcome according to studies. The most employed scale is the Cerebral Performance Categories (CPC). The CPC is directly adapted from the Glasgow Outcome Scale (GOS), although the GOS only considers disabilities related to brain injury. The CPC ranges from CPC 1 (no or minimal disability) to CPC 5 (death), CPC 1–2 being usually considered as favorable outcome [15]. Despite its widespread use, the CPC scale has a limited accuracy for discrimination of mild and moderate disabilities and does not assess psycho-cognitive functions. The CPC also does not discriminate neurological from non-neurological causes of death, although a large multi-center study suggested that in-ICU death after awakening

Table 1 Definitions and scales for disorders of consciousness assessment by the intensivist

Behavioral criteria	Definitions and pragmatic criteria for diagnosis	Scales and/or scores
Coma [11]	No wakefulness/arousal (no spontaneous eye opening) No awareness of self or environment	Glasgow coma scale [17] Four score or RASS in mechanical ventilated patients [155, 156]
VS also known as UWS [9, 17, 157]	Wakefulness/arousal preserved (spontaneous eye opening) No awareness of self or environment No sustained, reproducible, purposeful behavioral responses to external stimuli No language comprehension or expression Could presented reflex behavioral signs as sound localization Relatively preserved hypothalamic/brainstem autonomic functions Variably preserved cranial-nerve and spinal reflexes	CRS-r [158]
MCS also called CMS [157, 159]	Wakefulness/arousal preserved (spontaneous eye opening) Fluctuating awareness with reproducible, purposeful behavioral responses to external stimuli as visual pursuit, reaching for objects, contingent behavior or orientation to noxious stimulation Does not necessary correspond to “residual consciousness” but at least demonstrates contribution of cortical networks in the behavioral responses (CMS)	CRS-r [158]
Emergence from MCS (E-MCS) [9, 17, 157]	Wakefulness/arousal preserved (spontaneous eye opening) Sign of awareness: following commands, intelligible verbalization or intentional communication	CRS-r [158]
Cognitive-motor dissociation [93]	Wakefulness/arousal preserved (spontaneous eye opening) No or very limited behavioral evidence of awareness but empirical evidence of command-following via fMRI, qEEG or similar indirect measurements of brain response to spoken language	Dissociation between behavioral motor dysfunction and the preserved higher cognitive functions only measurable by functional techniques [89, 92, 92, 160]
Delirium [161]	Acute and fluctuating disturbance of consciousness: attention and impairment of cognition associated with motor hyperactivity or hypoactivity	CAM-ICU and/or ICD-SC [161–163]

Pragmatic criteria of DoC assessment for the intensivist are shown in bold.

CAM-ICU Confusion Assessment Method in the ICU, CMS Cortically mediated state, CRS-r Coma Recovery Scale-revised, DoC disorders of consciousness, E-MCS emergence from minimally conscious state, fMRI functional magnetic resonance imaging, ICD-SC Intensive Care Delirium Screening Checklist, MCS minimally conscious state, qEEG quantitative EEG, RASS Richmond Agitation-Sedation Scale, UWS unresponsive wakefulness syndrome, VS vegetative state

is observed in 4.2% of CA patients who are misclassified in the CPC 5 level. The use of the «best CPC» observed during the hospital stay (and not the CPC at discharge) could further limit this bias [16]. In several recent studies, more accurate scales are used, such as the Glasgow Outcome Scale-Extended (GOS-E, ranging from 1 to 8) or the modified Rankin scale (mRS, from 0 to 6) [17, 18]. Third, the timing of neurological assessment is another major bias as it differs widely among studies, although neurological outcome may further improve over time. In a large prospective study examining ICU survivors, the CPC level at hospital discharge improved in 14.5% of subjects at 6 months, mainly due to patients who were initially CPC 3 and who then evolved to CPC 2 [19],

highlighting that the neurological function should not be assessed too early [20]. Finally, an important source of bias for prognostication is the remaining effect of sedatives and analgesia drugs. Sedation is mainly used to permit post-resuscitation care (mechanical ventilation, invasive procedures, temperature management) but it may alter prognostication in different ways [21, 22]. Sedation may delay awakening [2, 6], confound clinical examination (i.e., pupillary and corneal reflexes, that are both robust markers of poor outcome) and alter some neurophysiological markers (Table 2) [23]. These different points encourage the use of light-to-moderate dose of sedation with short-acting drugs (i.e., propofol) [24]. To minimize the risk of a falsely pessimistic prediction,

Table 2 Light-to-moderate sedation (< 3 mg/kg/h of propofol or midazolam equivalent) effect and recommended timing of EEG and EPs assessments [9, 30, 31, 46]

	Light-to-moderate sedation effect on EEG and EPs	Recommended timing of EEG and EPs assessment
EEG	Decrease frequency: slow background Decrease amplitude: low voltage Fast rhythms (mainly with benzodiazepines)	Performed at 72 h after CA Could be performed earlier, at 24 h after CA (if possible, without sedation) Use cEEG monitoring if available in ICU
SSEP	N20: poorly affected by sedation Decrease SSEP N20–P25 amplitudes	Performed at 72 h after CA Could be performed under sedation if needed (do not use amplitudes results)
BAEP	BAEP: no influence of sedation BAEP latencies: increased by sedation	Performed at 72 h after CA Could be performed under sedation if needed
MMN	Risk of false negative if performed under sedation Need sedative drugs elimination	Performed at 72 h after CA Performed 48 h after sedation weaning
P300	Risk of false negative if performed under sedation Need sedative drugs elimination	Performed at 72 h after CA Performed 48 h after sedation weaning

BAEP brainstem auditory evoked potentials; EEG electroencephalogram; ERP event-related potentials; MMN mismatch negativity; SSEP somato-sensory evoked potential. ICU intensive care unit

recent guidelines recommend a multimodal approach for prediction of UFO, using at least two markers among: loss of pupillary and corneal reflexes, clinical status myoclonus, highly malignant electroencephalogram (EEG), bilateral abolition of N20 on somato-sensory evoked potential (SSEP), high release of biomarkers (neuron-specific-enolase (NSE) > 60 µg/L at 48 or 72 h) and identification of specific damages using brain imaging [4]. However, a recent study highlighted that this algorithm allows a classification as “poor outcome likely” in 32%, the outcome remaining “indeterminate” in 68% [25].

The crucial question is now to know how we could improve the assessment of both poor but also favorable outcome prediction [26]. This review proposes an overview of neurophysiological markers potentially interesting to reduce prognostic uncertainty in comatose and DoC patients after CA.

Methods

Regarding prognostic value assessment, we considered for inclusion only clinical studies, published as full text articles between 1995 and 2022, filtered by “English language” and “humans”. We excluded case reports, commentaries, publications with less than 10 patients, abstracts, editorials, or letters. We included studies on adult patients (> 18 years old) presenting a comatose state or a DoC after CA. Search strategy included MEDLINE via Pubmed database. We assessed separately the following neurophysiological indicators: “EEG”, “SSEP”, “brainstem auditory evoked potential (BAEP)”, “middle latency auditory evoked potential (MLAEP)”, “event-related potential (ERP)” or “cognitive evoked potential”, “P300”, “P3” and “mismatch negativity (MMN)”.

Electroencephalography

EEG signal generator

The EEG is the record of brain electrical fields. It is characterized by a high temporal resolution but a low spatial resolution. EEG signals are mainly explained by the post-synaptic activities (excitatory and inhibitory) of synchronously activated neurons that generate open electrical fields within the extracellular space [27, 28]. To reach the scalp, brain electrical signals must pass several layers of tissues with different electrical properties. This implies that what is recorded using surface EEG is an attenuated and transformed image of brain sources. The spatial EEG sampling is represented by the number of surface electrodes, while the temporal sampling corresponds to the sampling rate (usually around 256 Hz). It is possible to enhance the number of surface electrodes (up to 256), the sampling rate (up to 2000–3000 Hz) to perform high resolution EEG [29, 30].

EEG is sensitive for both radial and tangential components. Neuronal assemblies that are functionally interconnected constitute a functional brain workspace. In general, the neurons that constitute those assemblies are interconnected by feedforward and feedback loops. Traditionally, EEG signals are described in terms of frequency bands: infra-slow (< 0.2 Hz), δ (0.2–3.5 Hz), θ (4–7.5 Hz), α (8–13 Hz), β (14–30 Hz), γ (30–90 Hz) and high-frequency oscillations (> 90 Hz). In normal brain are thus observed an alpha rhythm (between thalamic basal ganglia and posterior cortex areas), a mu rhythm (between thalamic and central areas), and spindles during slow waves sleep (between thalamic and large cortical areas). A predominant posterior alpha rhythm is usually observed in awake and resting normal condition [28, 31].

In comatose patients after CA, EEG background may display a large spectrum of abnormalities. The severity of HIBI is correlated with the predominant frequency but also with background continuity. For example, burst suppression is defined as a pattern of suppression background (during 50–99% of the record) that alternates with higher voltage activities (called “burst”, with two sub-types according to the identical or non-identical bursts characteristics) (Fig. 1) [32]. Source analysis and animal models support the theory that a deafferentation between cortical and subcortical structures exists in suppression period compared to burst phases. Indeed, brainstem “arousal system” (i.e., ascending reticular activating system) projections toward the thalamus and then cortical areas provide a key coupling for arousal, awareness and cognitive processing [33]. The central thalamus (intra laminar and para laminar nuclei) also receives upward projections from the brainstem that control the activity of many cortical and thalamic neurons. These projections are present only during the burst phases, whereas there is no coherence or interaction between cortical and subcortical structures during suppression periods [34, 35]. In DoC patients after CA, visual EEG analysis is usually not

sufficient to discriminate between VS and MCS [9, 36]. Despite this, recent studies suggest that all stages of sleep (with reliable neurophysiological features, such as periods of consolidated slow wave sleep spindles and rapid eye movements) are only observed in MCS. These results suggest that sleep spindles reflect a relative preservation of thalamo-cortical connectivity, although the prognostic value of these patterns for recovery of consciousness prediction remains unknown [9, 37].

EEG recording modalities

Recent surveys examining current neuro-prognostication practices after CA reveal that EEG is the most widely used tool for assessing the severity of HIBI, both in Europe (63%) and United States (94.4%) [38, 39]. The timing of EEG recording remains largely heterogeneous among studies, ranging from 12 h (i.e., under sedation) to 7 days after CA [26, 40, 41]. As the EEG reflects the “real time” cortical activity, the pattern evolution over time could be an interesting prognostic information, particularly for EEG patterns predictive of UFO which may disappear over time [42–45]. Moreover, the prognostic value of EEG patterns could differ

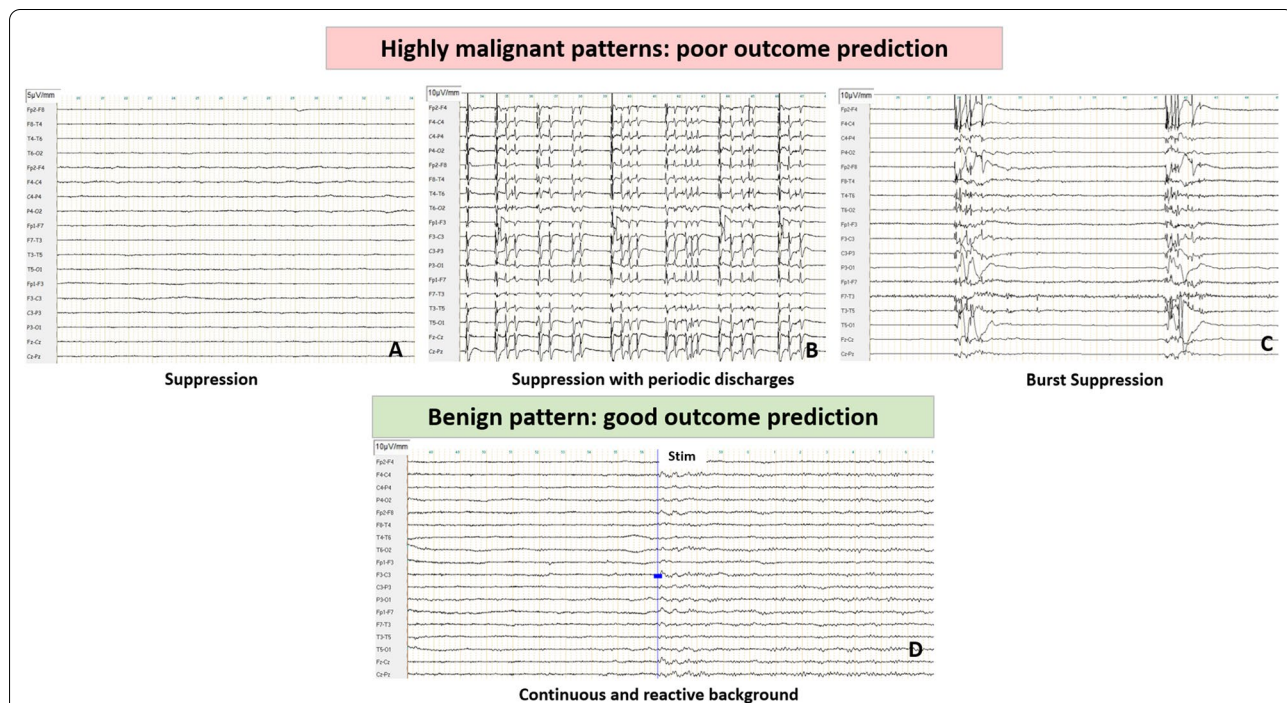


Fig. 1 Highly malignant and benign EEG patterns (adapted from Westhall et al. [58] and ACNS terminology [32]). **A, B, C** Figures represented EEG longitudinal montage showing highly malignant patterns. **A** Suppression, defined as suppressed EEG background (amplitude < 10 μ V all the time of the recording) without discharges. **B** Suppression with periodic discharges, defined as a suppressed EEG background with continuous periodic discharges (spikes, poly-spikes, sharp or waves). **C** Burst suppression, defined as suppression periods (< 10 μ V) constituting > 50% of the recording with “burst”. **D** EEG longitudinal montage showing benign EEG, defined as the absence of a malignant or highly malignant features namely continuous or nearly continuous and reactive EEG background. Blue line indicated the nociceptive stimulus (nail pressure), inducing amplitude and frequency modifications and defining reactivity when reproducible

according to the timing of assessment and recent studies suggest that prognostic value of early EEG (obtained 12 to 24 h after CA) may be better than later recordings (see below). These results suggest that physicians should carry out EEG recording at 24 h and at 48–72 h after CA [31]. Importantly, neuro-prognostication issue should only be addressed in unresponsive state patients 72 h after CA and 48 h after sedation weaning. It suggests that early EEG recorded at 24 h after CA could be secondarily integrated into this neuro-prognostication process [4].

Routine discontinuous video-EEG recording is performed using 21 electrodes (minimum of 9 electrodes) including central–medial (Cz) electrode, during 20 min and coupled with a video recording [31, 46]. Recent data encourage the use of continuous EEG (cEEG) or reduced montages EEG devices [30, 47]. Whether cEEG is superior to routine intermittent EEG remains debated. In two large prospective studies, cEEG does not confer any advantage over two intermittent EEG regarding neurological outcome or time to death [48–51]. Despite this, international guidelines suggest that cEEG should be performed if available for

seizure detection, treatment monitoring and prognostic assessment of HIBI [9, 30, 31]. Otherwise, the use of a limited-channel cEEG monitoring (4 or 6 frontal electrodes) could detect the most common EEG patterns associated with poor and good outcome [52, 53], although eye movement artifacts over bi-frontal electrodes could induce false positive detection of periodic discharges [52].

EEG interpretation and classification

Analysis of EEG is a complex task, requiring standardization in interpretation and classification. Concerning interpretation, EEG findings are typically categorized according to four determinants: background, sporadic epileptiform features (also called rhythmic or periodic patterns (RPPs)), electroencephalographic seizures and reactivity (Figs. 1, 2). Regarding background activity, the severity of HIBI is correlated with the predominant frequency, amplitude and continuity, ranging from slow background (delta or theta frequency), low voltage (amplitude <20 μV), discontinuous (amplitude <10 μV during 10–49% of the EEG recording), burst suppression (<10 μV during >50% and <99%, with identical

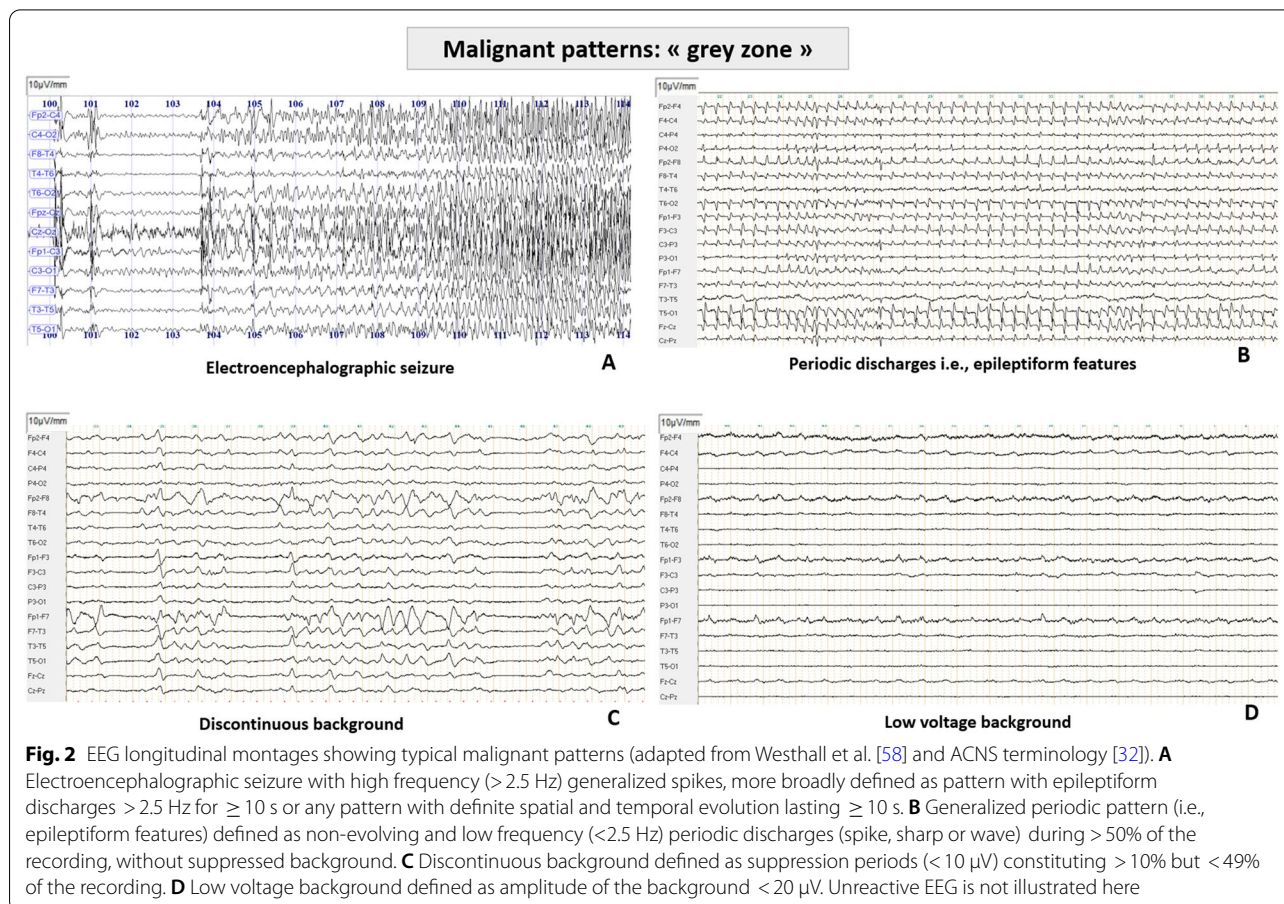


Fig. 2 EEG longitudinal montages showing typical malignant patterns (adapted from Westhall et al. [58] and ACNS terminology [32]). **A** Electroencephalographic seizure with high frequency (> 2.5 Hz) generalized spikes, more broadly defined as pattern with epileptiform discharges > 2.5 Hz for ≥ 10 s or any pattern with definite spatial and temporal evolution lasting ≥ 10 s. **B** Generalized periodic pattern (i.e., epileptiform features) defined as non-evolving and low frequency (<2.5 Hz) periodic discharges (spike, sharp or wave) during > 50% of the recording, without suppressed background. **C** Discontinuous background defined as suppression periods (< 10 μV) constituting > 10% but < 49% of the recording. **D** Low voltage background defined as amplitude of the background < 20 μV. Unreactive EEG is not illustrated here

or non-identical bursts) or suppression background (<10 μV all the time). Sporadic epileptiform discharges, electroencephalographic seizures and unreactive EEG could also reflect HIBI, with different degrees of severity.

Concerning classification, Young and Synek classifications were historically proposed for all critically ill patients [54, 55]. More recently, the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) critical care EEG terminology [32] was adapted by Hofmeijer et al. [56], Gaspard et al. [57] and Westhall et al. [58], resulting in three main categories: highly malignant, malignant and benign EEG [58], 56 (Figs. 1, 2) (Table 3). This ACNS terminology is now the most employed classification for prognostication after CA [1, 26, 45], although it does not describe pathophysiological mechanisms of EEG abnormalities [59, 60]. Nevertheless, using this classification could help to standardize interpretation, and may facilitate collaboration between intensivists and neurophysiologists.

ACNS classification definition and prognostic value

Table 3 displays the ACNS terminology adapted by Westhall et al. and the prognostic value for each pattern [32, 58]:

- **Highly malignant patterns** correspond to three main patterns: suppression, suppression with periodic discharges and burst suppression. These patterns are recognized as robust markers of UFO (i.e., FPR close to 0% confidence interval CI95%(0–22.1), sensitivity 47–97%) [41, 42, 61–65]. Consequently, these patterns are considered as one of the six prognostic markers for poor outcome prediction in the last 2021 ERC/ESICM recommendations [4].
- **Malignant patterns** include five different aspects: 1/Abundant rhythmic or periodic discharges (RPPs) (also called epileptiform features); 2/electroencephalographic seizures or status epilepticus (SE); 3/discontinuous background; 4/low voltage (<20 μV); 5/unreactive EEG (Fig. 2). Prognostic value of malignant EEG remains very heterogeneous among the different patterns. Most studies assess the prognostic value of these different patterns all together and not their individual performance [41, 66]. Early (<24 h after CA) non-evolving and low frequency (0.5–2.5 Hz) generalized periodic or rhythmic discharges appear to be the most robust predictors of UFO, with an FPR 0–3% despite a large CI95%(0–34.8) [62, 65, 67, 68]. Importantly, a recent multicentric randomized study highlighted that an aggressive anti-epileptic treatment of these epileptiform features does not improve neurological recovery, as compared with standard of care (CPC3–5 in 90% and 92%, respectively) [43]. To note, a minority of patients

with « late » epileptiform patterns (i.e., appearing after sedation weaning ≥ 24 h after CA) may present a favorable outcome if subsequently treated [69, 70], suggesting that early epileptiform features (<24 h) could be associated with a worse neurological outcome [63]. It is of importance to underline that these “epileptiform patterns” (i.e., periodic or rhythmic discharges) must be well-differentiated from electroencephalographic seizures, as seizures are defined as high frequency (>2.5 Hz) epileptiform discharges for ≥ 10 s or any pattern with a temporo-spatial evolution of the discharges lasting ≥ 10 s [32]. Electroencephalographic seizures and SE are mainly associated with UFO (FPR 0–17.4%, CI95%(0–26.7)) [43, 63, 68, 71, 72]. Importantly, two studies report a favorable outcome in patients with SE, these patients presenting no other markers of unfavorable outcome [73, 74]. These results suggested that isolated SE is probably not sufficient to accurately predict a poor outcome. Others malignant features and prognostic values are described in Table 3. Ultimately, malignant patterns are associated with UFO but with high FPR and large CIs. Consequently, these markers could only be considered as « minor criteria » of severe HIBI (Fig. 2).

- **Benign patterns** are defined as continuous or nearly continuous and normal voltage background without any discharges. These patterns are predictive of good outcome with a moderate to high specificity (56.5–100%) and a variable sensitivity (29.6–97.9%) among studies [44, 56, 58, 61].

EEG prognostic value according to sedation, hypothermia and timing of recording

About prognostic value of EEG patterns, a major and already debated point remains the potential confounding effect of sedation. Most sedative drugs have similar effects on EEG spectrum, namely, decreasing frequency and amplitude. More specifically, light-to-moderate dose of benzodiazepines as midazolam lead to diffuse fast rhythms, whereas both high dose of midazolam and propofol generates discontinuous or even burst suppression patterns, which are both an important predictor of UFO [4, 75]. It is of importance to underline that burst suppression is usually observed with higher doses than those generally used for the management of post-CA patients [42, 76, 77]. A large post hoc analysis of a prospective multicentric study highlights that light-to-moderate sedation (i.e., maximum doses of 3.0 to 3.5 mg/kg/h of propofol and 63 to 68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ of midazolam) does not affect the prognostic value of EEG, despite an effect on amplitude reduction, dominant frequency

Table 3 Definitions and prognostic value of each EEG patterns, adapted from ACNS terminology and Westhall et al. classification [32, 58]

EEG	Patterns	Definition	False positive rate (%) CI95(% for poor outcome prediction (CPC 3–4–5)	
Highly malignant ≥ 24 h after CA	Suppression	Suppressed background (< 10 μV) during all the recording No discharge	0% CI95(0–11.7) [41, 42, 58, 61–63, 65, 123]	
	Suppressed background + periodic discharges	Suppressed background (< 10 μV) during all the recording, with periodic discharges	0% CI95(0–23.1) [41, 42, 58, 63]	
	Burst suppression	Alternance of: - Suppressed background (suppression period > 50% and < 99% of the recording) with identical burst Or alternance of: - Suppressed background (suppression period > 50% and < 99% of the recording) with non-identical burst	Suppressed with identical burst: 0% CI95(0–20.6) [41, 42, 58, 61–63, 65, 123] Suppressed with non-identical burst: 0–1.4% CI95(0–3.1) [42]	
Malignant ≥ 12 h after CA	Malignant periodic or rhythmic patterns	Periodic discharges Also called epileptiform features	False positive rate (%) CI95(% for poor outcome prediction (CPC 3–4–5)) Early (< 24 h after CA): 0–3% CI95(0–34.8) [62, 65, 67–69, 164, 165] Late (≥ 24 h after CA): 0–33.3% CI95(0–70.1) [42–44, 61, 166]	
	Rhythmic discharges Also called epileptiform features	Abundant non-evolving* and low frequency (0.5–2.5 Hz) periodic discharges (spike, sharp or wave) during > 50% of the recording No suppressed background	Early (< 24 h after CA): 0–3% CI95(0–34.8) [62, 65, 67–69, 164, 165] Late (≥ 24 h after CA): 0–33.3% CI95(0–70.1) [42–44, 61, 166]	
	Unequivocal electrographic seizure or electrographic status epilepticus	Abundant non-evolving* rhythmic discharges during > 50% of the recording No suppressed background	0–17.4% CI95(0–26.7) [41, 43, 50, 71, 74, 167–169]	
	Malignant background	Discontinuous background	Epileptiform discharges > 2.5 Hz for ≥ 10 s or Any pattern with definite temporo-spatial evolution and lasting ≥ 10 s	0–13.8% CI95(0.1–48.2) [42, 62, 82][65]
		Low voltage background	Electrographic seizures for ≥ 10 continuous minutes or for a total duration of ≥ 20% of any 60-min period of recording	0–12.1% CI95(0–29.2) [42, 58, 63, 76, 170]
		Unreactive background	Suppression periods (< 10 μV) constituting > 10% but < 49% of the recording Amplitude < 20 μV Absence of reproducible modification for both sound, visual and sensory stimuli	0–50% CI95(0–70.9) [41, 58, 61, 67, 71, 76, 84, 86, 166]

Table 3 (continued)

EEG	Patterns	Definition	False positive rate (%) CI95(%) for poor outcome prediction (CPC 3–4–5)
Benign \geq 12 h after CA	Continuous normal-voltage background or nearly continuous normal-voltage background without discharges and reactive EEG	Continuous background during all the recording Nearly-continuous: Suppression periods ($< 10 \mu\text{V}$) constituting $< 10\%$ of the recording reactive EEG: Change in cerebral EEG activity to stimulation, include change in voltage or frequency (including attenuation of activity)	Specificity (%) CI95(%) for good outcome prediction (CPC1–2) Continuous or nearly continuous EEG: 56.5–100% CI95(45.3–100) [26, 44, 56, 58, 61, 78] Reactive EEG: 57.1–85% CI95(37.2–93) [26, 42, 44, 78, 86, 105, 171]

* non-evolving: no temporal or spatial evolution.
CI confidence interval, EEG electroencephalogram

and background continuity. Interestingly, patients who displayed a continuous background were sedated with higher median doses (2.67 mg/kg/h) compared to patients with burst suppression or suppression patterns (2.07 mg/kg/ and 1.94 mg/kg/h, respectively) [42]. Finally, more and more studies suggest that light-to-moderate sedation (i.e., for temperature management) does probably not significantly impair the prognostic accuracy of the early EEG (i.e., 24 h after CA) compared to recordings carried out after 48–72 h [42, 75, 76, 78]. Caution is needed when patients required deep sedation or the use of two different drugs, as the association of midazolam and propofol decreased the probability to detect benign EEG patterns [42]. Regarding temperature effect on EEG, it must be recognized that its own effect remains difficult to assess independently from the effect of sedation, as sedative drugs are almost systematically used during the first 24 h of target temperature management (TTM) after CA. Indeed, EEG could be sensitive to hypothermia, inducing a decrease of the amplitude and frequency of the EEG background (around 33 °C), a burst suppression (between 33 and 31 °C) or an isoelectric pattern (at 22 °C) [79]. These different levels of hypothermia remain lower than those currently recommended for TTM management [24, 80]. Furthermore, temperature management at 36 °C does not lead to significant EEG change [31].

Prognostic value of EEG pattern could also differ according to the timing of EEG assessment [45]. About poor outcome prediction, large prospective studies suggest that a highly malignant pattern 24 h after CA is highly correlated with severe HIBI (FPR = 0%), leading to a reduced length of ICU stay and a small cost reduction [81]. Regarding prediction of good outcome, a benign EEG recorded between 12 and 24 h after CA seems to be strongly associated with favorable outcome, with a higher specificity (between 86% and 95%) [42, 56, 67] compared to a benign EEG observed at 72 h (specificity between 65% and 78%) [42, 67]. Finally, more and more studies suggest that an early EEG recording 24 h after CA might carry a higher prognostic value compared to later recordings (i.e., after 48 h), at least when a highly malignant or benign pattern is observed, even under “light-to-moderate” dose of sedation [42, 82].

EEG reactivity

EEG reactivity (EEG-r) is defined as a transient reproducible amplitude or frequency change in response to stimulation [32]. Examination of EEG-r requires integrity of peripheral (sensory receptors) to central structures (medullar, brainstem, sub cortical and cortical networks) [33]. Modalities of stimulation usually include auditory, visual and tactile stimuli, although nature and strength

protocols may differ [44, 83]. Visual inspection of EEG tracing allows to classify the background as reactive or unreactive to the stimulation. Muscle activities, eye blinks and stimulus-induced rhythmic or periodic discharges (SIRPIDS) are usually not qualified as reactivity [84, 85].

Regarding its prognostic value, loss of EEG-r tends to be associated with UFO, regardless of concomitant sedation [33, 86]. However, the FPR remain heterogeneous across studies (FPR = 0–50% CI95% (0–70.9)) limiting the use of this criteria as a robust marker of UFO. Otherwise, presence of EEG-r is associated with favorable outcome, with a specificity between 57.1% and 85% and a sensitivity between 40% and 91% [42, 44, 67, 78, 86]. Two large prospective studies also suggest that timing of assessment is of importance, as an early (12 h after CA) reactive background seems to be more specific of good outcome as compared to late assessment (48–72 h after CA) (predictive positive value PPV = 88.9% vs 55.6%, respectively [78]). At that time, the use of EEG-r is limited in different ways. First, the protocol of stimulation for EEG-r recording (stimulus type, duration and number of stimulation) is not standardized [87, 88]. Second, EEG-r interpretation is subject to inter-rater variability [44]. Admiraal et al. propose a new definition of EEG-r as any of five stimuli (sternal rub, clapping, calling patient name, nasal tickle and eye opening) induced a change in EEG at least twice out of the three stimuli applications [44, 83]. All together, these different limitations suggest that an unreactive background is associated with UFO but should not be used alone, as it is a “minor criteria” of severe HIBI [41].

EEG quantitative analyses

Considering that visual analysis remains subjective, quantitative analyses of the EEG signals (qEEG) using machine learning have been recently developed [89]. These qEEG modalities may be broadly categorized into spectral and connectivity analyses [90].

Spectral analyses are based on the partition of the EEG signal into different frequency bands of interest using fast Fourier transformation. The power spectral density, which corresponds to the relative distribution of the different frequency bands, is used to characterize the EEG spectrum over time. This spectral analysis density allows an “automatic” detection of high frequency picks over long time periods of continuous monitoring. As these high frequency picks may reveal seizure or status epilepticus, spectral analysis could be an interesting tool to assess outcome. Regarding prognostic value, low-power spectral values in alpha band (around 10 Hz) recorded on an early EEG seems to be highly specific of UFO (sp = 100%) [91]. These low power spectral values

possibly reflect impairment of cortico-thalamic connections. Recent studies also suggested that power spectral density analyses could help to assess CMD patients, during an active EEG paradigm. This “motor command protocol” compared the EEG responses during (“*keep opening and closing your hand*”) and after (“*stop opening and closing your hand*”) motor commands, EEG signal (in selected frequency ranges) being significantly different between the two commands in CMD patients [89, 92, 93].

Connectivity analyses can be divided into functional and effective connectivity. Functional connectivity refers to a statistical dependence between two signals, which can be assessed by different linear or non-linear measures (i.e., correlation, coherence, phase, power, mutual information), while effective connectivity refers to the causal influence of one neural network over another [94–97]. However, effective connectivity is much more difficult to ascertain and metrics such as Granger causality or transfer entropy can be used with many limitations [94]. EEG connectivity could also be influenced by concomitant sedation. For example, propofol induces a reorganization of neural networks with an increased connectivity in the delta band in posterior regions [99, 100] and a persistent synchronous alpha activity in anterior regions, which is a sign of changes in the dynamic of thalamo-cortical loops [101, 102].

These qEEG analyses have also been integrated into composite prognostic markers combining spectral (i.e., frequency) and connectivity (i.e., entropy) analyses, such as the revised cerebral recovery index (rCRI). Such combination extracted from resting-state EEG has been reported to predict UFO (sp = 100%, se = 66%) [103][98]. Furthermore, automated machine learning algorithms of candidate qEEG reactivity markers have recently shown a higher predictive value for poor and good outcome compared to visual analyses [104, 105]. Despite these different results, qEEG analyses are not widely employed in routine practice, notably because of a lack of availability and also because validation studies in larger cohorts are required.

Evoked potentials

EP signal description

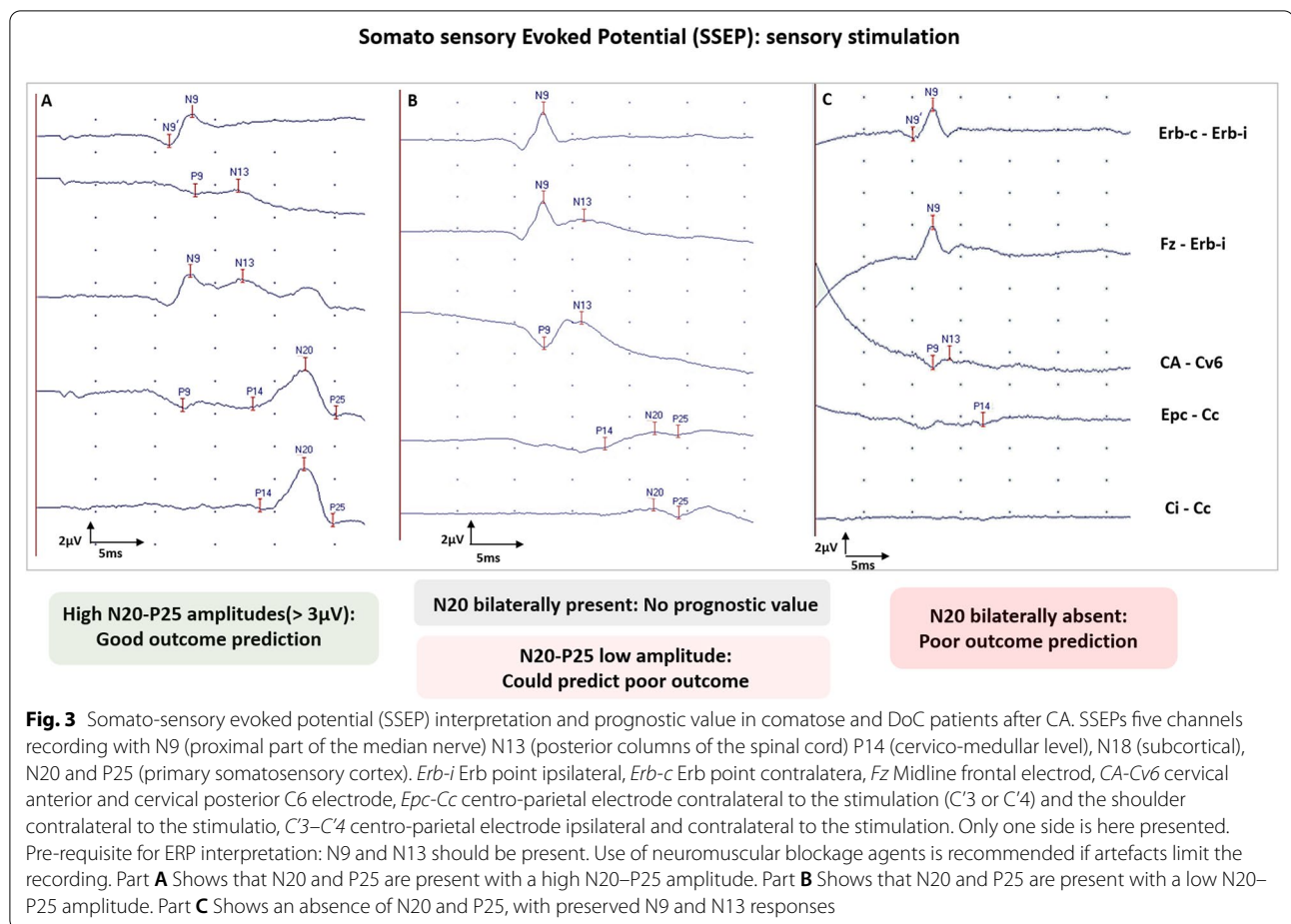
Evoked potentials (EPs) are neural responses time-locked to some stimulus. EPs differ from EEG signals as they are stimulus induced and represent the summated activities of large populations of neurons firing in synchrony, requiring the average of numerous stimulations. EP components are named according to their polarity (“N” for negative; “P” for positive) and their latency from the stimulation (in milliseconds). Different EPs (i.e., SSEPs, BAEPs, MLAEPs and long latency event-related potentials (ERPs) with mismatch negativity (MMN) and P300

responses) can be assessed at bedside in ICU patients, with different brain generators and prognostic values (Figs. 3, 4). A multimodal approach is recommended combining different EPs modalities to reduce the FPR and the risk of self-fulfilling prophecy risk [31, 106] (Fig. 5).

Somato-sensory evoked potentials

Somato-sensory evoked potentials (SSEPs) allow evaluation of functional integrity of the somatosensory pathways [31, 107]. Median nerve SSEPs assess this functional integrity at different main levels: N9, generated by the proximal part of the median nerve; N13, generated by the posterior columns of the spinal cord; P14, generated at the cervico-medullary level; N20, generated by the primary somatosensory cortex. A five-channel device is recommended to record and analyze these distinct components (see Fig. 3 legend). A channel C’3–C’4 scalp electrodes were positioned 2 cm posterior to C3 and C4 (C3 corresponding to the left central and C4 to the right central electrodes, using the standard electrode position nomenclature [108]). This five-channel device is mandatory to differentiate the N20 cortical component from the N18 subcortical component. N20 is identified as the major negative peak (visible on the C’3–C’4 channel), while P25 is identified as the major positive peak following N20 (Fig. 3).

In most studies assessing neuro-prognostication value after CA, SSEPs are mostly recorded in patients still comatose 72 h after ROSC and 48 h after sedation discontinuation. Intravenous sedative drugs have little impact on SSEPs, while hypothermia (<33 °C) and low blood pressure may have a depressant effect. Although SSEPs can be recorded 24 h after CA, expert recommendations suggest waiting 48 h after CA and discontinuing sedation for at least 6 h [31, 109] (Table 2). Concerning recording parameters, upper limbs SSEPs are elicited by electric stimulation of the right and left median nerve using a bipolar surface electrode at the wrist (stimulus duration 0.2–0.3 ms; stimulus intensity adjusted until the obtention of visible thumb twitches or reliable N9 at Erb point; stimulus frequency 3–5 Hz; usually average of three sets of >200 responses). Subdermal needle electrodes are recommended in the ICU environment to improve the quality of the signal. Neuromuscular blockades have no deleterious impact on SSEPs and should be considered to improve the signal to noise ratio, as the noise level should not exceed 0.25 μ V. Interpretation of SSEP should be performed with a sensitivity of at least 1 μ V/cm. Peripheral nerve lesions can lead to the absence of N9 and spinal cord injuries to the absence of N13 [107]. Upper limbs’ SSEPs thus need a documentation of N9 and N13 to eventually document a reliable bilateral N20 abolition.



Inter observer variability seems less important for SSEPs than for EEG except in case of high noise level [110, 111]. N20 amplitude may be important for prognostication (see below), and can be measured as the N20 peak versus baseline or versus P25.

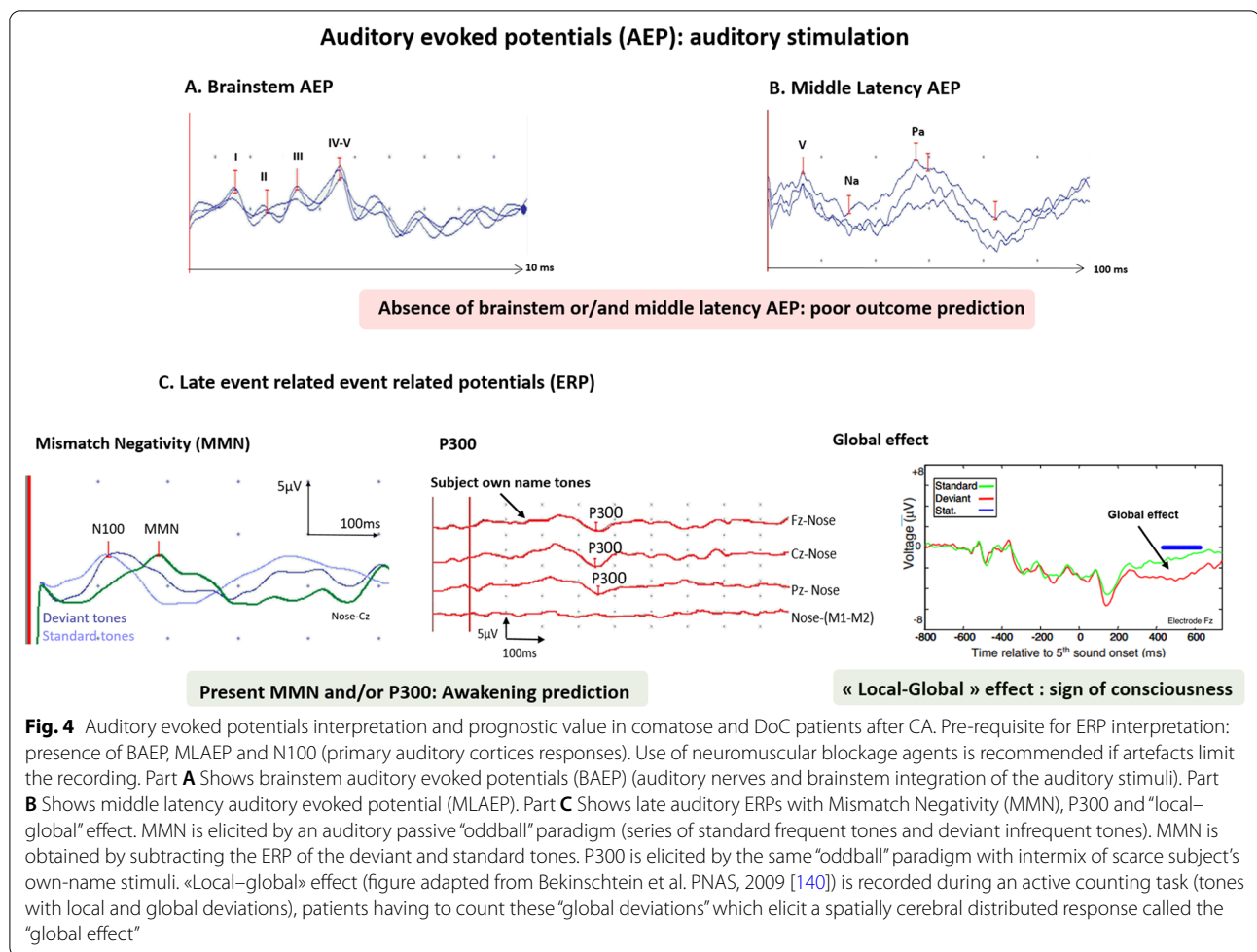
Concerning prognostic value, bilateral absence of N20 is recognized as the most robust marker of poor outcome (FPR 0%, CI95% (0.001–0.047)) [41, 112, 113] including in a population, where WLST was not performed [65]. Bilateral N20 absence probably reflects the severity of HIBI, as all patients with a bilateral N20 absence presented cortical and thalamic injuries [114]. This tool is thus already considered as one of the six prognostic markers of ERC/ESICM algorithm [4, 115].

By contrast, sensitivity of bilaterally absent N20 remains relatively low, around 30% [41, 116]; Moreover, presence of bilateral N20 is not predictive of good neurological outcome (PPV around 50%). To improve the prognostic value of SSEP, recent studies assessed the N20 and P25 amplitudes among patients with a bilateral presence of N20. For poor outcome prediction, a low voltage amplitude (between 0.40 and 1 µV according to studies

[65, 70, 86, 117–120]) improved sensitivity from 30% to 50% compared to bilateral N20 absence, with a high specificity (93–100%). Conversely, a high N20–P25 amplitude (>2.30 to 4 µV) [26, 117–121] predicts a favorable outcome with a high specificity (85–96%) but a moderate sensitivity (30–61%), although one study found no association with outcome [70]. Standardization of the method (i.e., SSEP N20-baseline or N20–P25 peak-to-peak measure) is needed to consider amplitude as a prognostic marker. A recent study highlighted that N20–P25 presented a higher prognostic value (AUC=0.85) compared to N20-baseline (AUC=0.70) [119]. Thus, N20 amplitude could be assessed as a continuum rather than a categorical variable, the underlying concept being that the amplitude of SSEP components could be inversely related to the severity of neurological injury.

Brainstem auditory evoked potentials

Brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) are recorded in response to the listening of monoaural clicks, in the 10 ms following stimulus onset. Five waves are observed, coming from different generators. Main



generators are the distal portion of the auditory nerve (wave “I”), the bulbo-mesencephalic junction (wave “III”) ipsilateral to the stimulation side, and the inferior colliculus (wave “V”) (Fig. 4). BAEPs are poorly affected by sedative drugs, and could be recorded with moderate doses. Transient use of neuromuscular blockades may be useful to limit artefacts [31] (Table 2). BAEP abolition is highly correlated with UFO with a high specificity but a low sensitivity [41, 122–125]. Conversely, BAEPs preservation is not predictive of good outcome [126]. Importantly, BAEPs assessment is essential to confirm the integrity of peripheral and brainstem auditory pathways, to secondarily record middle and late auditory evoked potentials.

Middle latency auditory evoked potentials (MLAEPs)

Middle latency auditory evoked potentials (MLAEPs) are elicited by monoaural clicks and can be recorded simultaneously to BAEPs (Fig. 4). MLAEPs are attenuated by sedative drugs and should be performed 48 h after sedation weaning (Table 2). Responses are expected in the

100 ms following the stimulus onset and is composed of two waves: Na and Pa. Bilateral abolition of Na and Pa responses is associated with UFO with a high specificity (100%) but a low sensitivity (37%) [126]. By contrast, their preservation has no prognostic value although one study found a correlation between MLAEP and ROSC, survival and neurologic outcome [127].

N100 responses

N100 response is an auditory event-related potential (ERP), which reflects the activation of primary auditory cortices. The absence of N100 is considered to be predictive of a UFO, their recording being also an indispensable pre-requisite to record MMN [31].

Long latency event-related potentials (ERPs)

Long latency event-related potentials (ERPs), also called endogenous potentials, are supposed to reflect a cognitive attention task. Accordingly, ERPs may provide relevant markers of cognitive functions in unresponsive

state patients, and thus detect patients who could be in a “recovery process”. As ERPs responses are highly sensitive to the arousal state but also to sedation, ERPs should be performed in case of persistent unresponsive state 48 h after sedation discontinuation (Table 2). Neuromuscular blockades are often useful to limit artefacts. Many auditory paradigms have been described to elicit long latency ERPs but only a few of them are used for neuro-prognostication (Fig. 4).

Mismatch negativity (MMN)

Auditory MMN is elicited by an “*oddball*” paradigm, in which series of standard frequent tones and deviant infrequent tones are played binaurally, without any active participation asked of the patient (i.e., passive paradigm). Standard and deviant tones differ in one of their acoustic characteristics (intensity, frequency, or duration) and their probabilities of occurrence (standard: $\pm 86\%$ of time; deviant: $\pm 14\%$). MMN is obtained by subtracting the ERP of deviant tones from the ERP of standard tones on midline electrodes (Fz, Cz, Pz), between 100 and 250 ms post-stimulation (Fig. 4). According to surface and intracranial EEG, magneto-encephalography (MEG) and fMRI studies, MMN responses involve two main intracranial processes, the first one in the bilateral supratemporal cortices and the second predominantly in the frontal areas [128–131]. This response is supposed to reflect an automatic and pre-attentive detection of auditory violations [128]. Despite this, attention is a necessary prerequisite for consciousness, but possible dissociation between attention and consciousness has been demonstrated [132, 133].

About prognostic value, Fischer et al. assessed 62 DoC patients with ERPs, in a median time of 8 days after CA. In this study, the presence of MMN was a predictive marker of awakening (defined as neither dead nor permanent VS), with a PPV of 100% (CI95% (78–99)) and a negative predictive value (NPV) of 84% (CI95% (71–93)) [109]. These results were confirmed by further studies, including studies performed during therapeutic hypothermia [134–138]. In one study, some patients demonstrated a preserved MMN in a very acute stage (< 24 h after CA during hypothermia) and successively lost this response in a second MMN recording (performed > 24 h after CA, during normothermia) [134]. None of these patients regained consciousness. Finally, MMN predicts awakening but does not exclude mild to severe neurological disability, as this response could be observed in around 35% of MCS patients and has been sometimes described in VS patients [9]. MMN also predicts awakening with an heterogeneous sensitivity (between 27% and 100% among studies [9, 139–141]) emphasizing the need for

additional prognostic markers [9, 141]. Moreover, due to the *oddball* paradigm with a few number of averaged deviant stimuli, MMN responses are sometimes difficult to distinguish from background activities. Accordingly, limited inter-rater agreement has been demonstrated [142]. Some authors proposed automated procedures with statistical validations. However, these procedures displayed contradictory results and should only be used as complementary to the visual analysis [143].

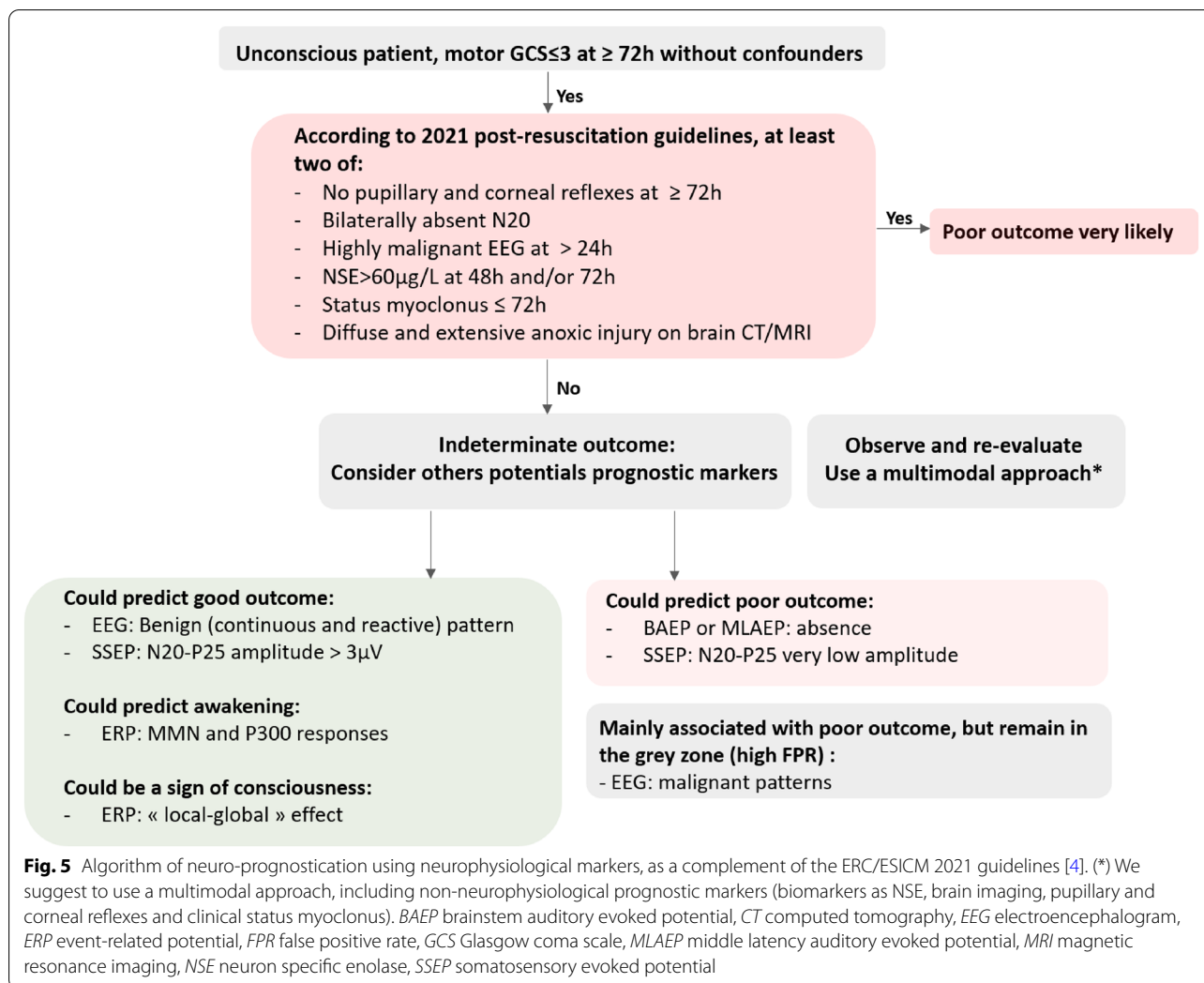
P300 responses evoked by subject’s own name

P300 response is a complex positive response recorded during the oddball paradigm 300 to 350 ms after stimulus, if the patient focuses attention on deviant stimuli [144, 145] (Fig. 4). This response is amplified if the deviant stimulus is relevant for the patient. Thus, some studies demonstrated the effectiveness of the subject own-name stimuli to elicit the P300 response [146, 147]. *Oddball* paradigms have been developed to record simultaneously MMN and P300, also using scarce subject’s own-name for P300 recording [138, 139]. This P300 is supposed to express a brain evaluation of novelty before behavioral reaction [148]. Intracranial EEG and fMRI paradigms identified a widespread network behind the P300 response, from the prefrontal cortex to the inferior parietal areas [149–151].

About prognostic value, a limited cohort study suggested that P300 predicts awakening (defined as neither dead nor permanent VS or MCS) with a PPV of 100% (CI95% (61–100)), and a NPV of 93% (CI95% (66–100)) [138]. It is of importance to underline that P300 has mainly been evaluated in cohorts of sub-acute or chronic DoC patients (in 3 months after CA), the prognostic value of these responses being poorly evaluated at the acute stage of DoC after CA. Accordingly, P300 is an interesting marker for awakening prediction but does not seem to rule out mild to severe cognitive disabilities. Finally, visual interpretation of the P300 response may be sometimes challenging. Recommendations have been made for future statistical validations to be added to clinical practice [31]. These different results about prognostic value of P300 need to be confirmed in larger prospective studies.

Active counting task: the «local–global» auditory paradigm

The «local–global» effect described by Bekinschtein [140] and colleagues is an active counting task, where patients listen to an auditory paradigm including local deviations (i.e., inside a series of five brief tones: all identical or only the last one different) and global deviation (i.e., on a longer time scale, successive series constitute



a global regularity, which is violated by the irruption of 20% of different series). Patients are asked to count these “global deviations” which elicit a spatially cerebral distributed response (called the “global effect”) considered as a reliable marker of consciousness. Absence of “global effect” does not exclude residual consciousness as in healthy subjects, global effect disappeared if subjects are distracted by a visual interference task [140]. The same authors confirmed the high PPV (close to 100%) of this “global effect” to probe consciousness, despite a low NPV [152]. However, Tzovara et al. identified this “global effect” in only 10/24 post-anoxic comatose patients (including 5 sedated patients) [153]. These significant discrepancies from previous studies could be explained firstly by the differences in the timing of DoC assessment (earlier than previous studies), second by the difference in acoustical characteristics of stimuli and third by the difference in EEG analysis and statistic variability

[143, 154]. Further studies are mandatory to evaluate this prognostic marker.

To highlight and summarize the interest of these different tools in patients with “indeterminate neurological outcome” after CA, we propose an algorithm of neuro-prognostication involving these potentials neurophysiological prognostic markers, use as a complement of the ERC/ESICM 2021 guidelines (Fig. 5).

Conclusion

In comatose cardiac arrest patients, recent advances in clinical research now allow a better use of neurophysiological tools, including increased discernment in a multimodal approach. Importantly, their availability currently remains the main limitation to their routine use in intensive care units. Finally, if their efficacy is firmly established for the prediction of an unfavorable neurological evolution, ongoing research will probably make it

possible to use them to better predict a favorable evolution in the next future.

Abbreviations

ACNS: American clinical neurophysiology society; BAEP: Brainstem auditory evoked potentials; CA: Cardiac arrest; cEEG: Continuous EEG; CI: Confidence interval; CMD: Cognitive-motor dissociation; CMS: Cortically mediated state; CPC: Cerebral performance category; DoC: Disorders of consciousness; EEG: Electroencephalogram; EER-r: EEG reactivity; ERP: Event-related potentials; FPR: False positive rate; GCS: Glasgow coma scale; GOS-E: Glasgow outcome scale-Extended; HIBI: Hypoxic ischemic brain injury; ICU: Intensive-care-unit; IQR: Interquartile-range; MCS: Minimal consciousness state; MEG: Magnetoencephalography; MLAEP: Middle latency auditory evoked potentials; MMN: Mismatch negativity; mRS: Modified Rankin Scale; NPV: Negative Predictive Value; NSE: Neuron Specific Enolase; PPV: Positive Predictive Value; qEEG: Quantitative EEG; RASS: Richmond-Agitation-Sedation-Scale; rCRI: Revised cerebral recovery index; ROSC: Return of Spontaneous Circulation; SD: Standard Deviation; SE: Status epilepticus; Se: Sensitivity; SIRPIDS: Stimulus-induced rhythmic or periodic discharges; Sp: Specificity; SSEP: Somatosensory Evoked Potentials; TTM: Targeted Temperature Management; UFO: Unfavorable outcome; VS: Vegetative state; WLST: Withdrawal-of-Life-Sustaining-Treatments; μ V: MicroVolt.

Acknowledgements

We are obliged to the EEG-technicians for their assistance in the EEG and evoked potentials recording. We thank Nancy Kentish Barnes for her help in preparing the manuscript. We thank the reviewers for their relevant comments and propositions.

Author contributions

Concept and design: SB, AC. Drafting of the manuscript: SB, EPR, EB, MG, AC; Critical revision of the manuscript for important intellectual content: all authors have read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

We confirm that the figures are original and have not been published elsewhere.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Medical ICU, Cochin Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France. ²Medical School, University Paris Cité, Paris, France. ³Department of Neurocritical Care, G.H.U Paris Psychiatry and Neurosciences, 1, Rue Cabanis, 75014 Paris, France. ⁴Neurophysiology and Epileptology Department, GHU Psychiatry and Neurosciences, Sainte Anne, 75014 Paris, France. ⁵After ROSC Network, Paris, France. ⁶Paris-Cardiovascular-Research-Center (Sudden-Death-Expertise-Center), INSERM U970, Paris, France. ⁷UMR 1266, Institut de Psychiatrie et, INSERM FHU NeuroVascNeurosciences de Paris-IPNP, 75014 Paris, France.

Received: 29 June 2022 Accepted: 7 November 2022

Published online: 08 December 2022

References

- Cronberg T, Greer DM, Lilja G, Moulart V, Swindell P, Rossetti AO. Brain injury after cardiac arrest: from prognostication of comatose patients to rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2020;19(7):611–22.
- Perkins GD, Callaway CW, Haywood K, Neumar RW, Lilja G, Rowland MJ, et al. Brain injury after cardiac arrest. *Lancet*. 2021;398(10307):1269–78.
- Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med*. 2021;47(12):1393–414.
- 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;47(4):369–421.
- Lee DH, Cho YS, Lee BK, Lee HY, Jeung KW, Jung YH, et al. Late awakening is common in settings without withdrawal of life-sustaining therapy in out-of-hospital cardiac arrest survivors who undergo targeted temperature management. *Crit Care Med*. 2022;50(2):235–44.
- Paul M, Bougouin W, Geri G, Dumas F, Champigneulle B, Legriel S, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry. *Intensive Care Med*. 2016;42(7):1128–36.
- Paul M, Bougouin W, Dumas F, Geri G, Champigneulle B, Guillemet L, et al. Comparison of two sedation regimens during targeted temperature management after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;128:204–10.
- Rey A, Rossetti AO, Miroz JP, Eckert P, Odo M. Late Awakening in survivors of postanoxic coma: early neurophysiologic predictors and association with ICU and long-term neurologic recovery. *Crit Care Med*. 2019;47(1):85–92.
- Comanducci A, Boly M, Claassen J, De Lucia M, Gibson RM, Juan E, et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(11):2736–65.
- Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, et al. European academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741–56.
- Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser*. 1972;10:1–286.
- Giacino JT. Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuro-pathologic features. *Semin Neurol*. 1997;17(2):105–11.
- Luauté J, Maucourt-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75(3):246–52.
- Faugeras F, Rohaut B, Valente M, Sitt J, Demeret S, Bolgert F, et al. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj*. 2018;32(1):72–7.
- Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest BRCT I study group. *Lancet*. 1994;343(8905):1055–9.
- Taccone FS, Horn J, Storm C, Cariou A, Sandroni C, Friberg H, et al. Death after awakening from post-anoxic coma: the “Best CPC” project. *Crit Care*. 2019;23(1):107.
- Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the glasgow outcome scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981;44(4):285–93.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200–15.
- Arrich J, Zeiner A, Sterz F, Janata A, Uray T, Richling N, et al. Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Resuscitation*. 2009;80(8):876–80.
- Geocadin RG, Callaway CW, Fink EL, Golan E, Greer DM, Ko NU, et al. Standards for studies of neurological prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: a scientific statement from the American heart association. *Circulation*. 2019;140(9):e517–42.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2197–206.

22. Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, et al. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2021;384(24):2283–94.
23. Rouche O, Wolak-Thierry A, Destoop Q, Milloncourt L, Floch T, Raclot P, et al. Evaluation of the depth of sedation in an intensive care unit based on the photo motor reflex variations measured by video pupillometry. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):5.
24. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. 2022;48(3):261–9.
25. Bongiovanni F. Standardized EEG analysis to reduce the uncertainty of outcome prognostication after cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05921-6>.
26. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Westhall E, Kamps MJA, et al. Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2022;48(4):389–413.
27. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*. 2013;80(5):1112–28.
28. Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(6):407–20.
29. Gavaret M, Maillard L, Jung J. High-resolution EEG (HR-EEG) and magnetoencephalography (MEG). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2015;45(1):105–11.
30. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1337–51.
31. André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur JP, Azabou E, Boulogne S, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin*. 2018;48(3):143–69.
32. Hirsch LJ, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(1):1–29. <https://doi.org/10.1097/WNP0000000000000806>.
33. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl*. 2020;24(1):5.
34. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;90(1):1–16.
35. Japaridze N, Muthuraman M, Reinicke C, Moeller F, Anwar AR, Mideksa KG, et al. Neuronal networks during burst suppression as revealed by source analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0123807.
36. Lehembre R, Gosseries O, Lugo Z, Jedidi Z, Chatelle C, Sadzot B, et al. Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol*. 2012;150(2–3):122–39.
37. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain J Neurol*. 2011;134(Pt 8):2222–32.
38. Maciel CB, Barden MM, Youn TS, Dhakar MB, Greer DM. Neuroprognostication practices in postcardiac arrest patients: an international survey of critical care providers. *Crit Care Med*. 2020;48(2):e107–14.
39. Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, Duranteau J, Horn J, Oddo M. Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2015;90:158–62.
40. Kim YJ, Kim MJ, Kim YH, Youn CS, Cho IS, Kim SJ, et al. Background frequency can enhance the prognostication power of EEG patterns categories in comatose cardiac arrest survivors: a prospective, multicenter, observational cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 2021;25(1):398.
41. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Kamps MJA, Oddo M, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1803–51.
42. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1263–70.
43. Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, Tromp SC, et al. Treating rhythmic and periodic EEG patterns in comatose survivors of cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2022;386(8):724–34.
44. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J, Hoedemaekers CWE, van Kaam CR, Keijzer HM, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: a multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol*. 2019;86(1):17–27.
45. Beuchat I, Solari D, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation*. 2018;126:143–6.
46. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. French guidelines on electroencephalogram. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2014;44(6):515–612.
47. Battaglini D, Pelosi P, Robba C. The Importance of neuromonitoring in non brain injured patients. *Crit Care Lond Engl*. 2022;26(1):78.
48. Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation*. 2018;132:29–32.
49. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs routine electroencephalogram in critically ill adults with altered consciousness and no recent seizure: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(10):1225–32.
50. Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO. Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(5):R190.
51. Urbano V, Novy J, Alvarez V, Schindler K, Rüegg S, Rossetti AO. EEG recording latency in critically ill patients: impact on outcome. an analysis of a randomized controlled trial (CERTA). *Clin Neurophysiol*. 2022;139:23–7.
52. Pati S, McClain L, Moura L, Fan Y, Westover MB. Accuracy of limited-montage electroencephalography in monitoring postanoxic comatose patients. *Clin EEG Neurosci*. 2017;48(6):422–7.
53. Touchard C, Cartailier J, Vellieux G, de Montmollin E, Jaquet P, Wanono R, et al. Simplified frontal EEG in adults under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):76.
54. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol*. 1988;5(2):161–74.
55. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci*. 1997;24(4):320–5.
56. Hofmeijer J, Beernink TMJ, Bosch FH, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. *Neurology*. 2015;85(2):137–43.
57. Gaspard N, Hirsch LJ, LaRoche SM, Hahn CD, Westover MB, Critical Care EEG Monitoring Research Consortium. Interrater agreement for critical care EEG terminology. *Epilepsia*. 2014;55(9):1366–73.
58. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, Wesenberg Kjaer T, Horn J, Ullén S, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016;86(16):1482–90.
59. Gaspard N. ACNS critical care EEG terminology: value, limitations, and perspectives. *J Clin Neurophysiol*. 2015;32(6):452–5.
60. De Stefano P, Seeck M, Rossetti AO. Critical care EEG standardized nomenclature in clinical practice: strengths, limitations, and outlook on the example of prognostication after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract*. 2021;6:149–54.
61. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ, Kvaløy MB, Grejs AM, Jeppesen AN, et al. Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;135:145–52.
62. Lamartine Monteiro M, Taccone FS, Depondt C, Lamanna I, Gaspard N, Ligtot N, et al. The prognostic value of 48-h continuous EEG during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):153–62.
63. Backman S, Cronberg T, Friberg H, Ullén S, Horn J, Kjaergaard J, et al. Highly malignant routine EEG predicts poor prognosis after cardiac arrest in the target temperature management trial. *Resuscitation*. 2018;131:24–8.
64. Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, van Rootselaar AF, Kjaer TW, Horn J, et al. Electroencephalography (EEG) for neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management; rationale and study design. *BMC Neurol*. 2014;14:159.

65. Scarpino M, Carrai R, Lolli F, Lanzo G, Spalletti M, Valzania F, et al. Neurophysiology for predicting good and poor neurological outcome at 12 and 72 h after cardiac arrest: the ProNeCA multicentre prospective study. *Resuscitation*. 2020;147:95–103.
66. Nadjar Y, Levy P, Nguyen-Michel VH, Luyt CE, Puybasset L, Navarro V. Prognostic value of electroencephalographic paroxysms in post-anoxic coma: a new regularity EEG-based score. *Neurophysiol Clin*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.03.007>.
67. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):597–609.
68. Sadaka F, Doerr D, Hindia J, Lee KP, Logan W. Continuous electroencephalogram in comatose postcardiac arrest syndrome patients treated with therapeutic hypothermia: outcome prediction study. *J Intensive Care Med*. 2015;30(5):292–6.
69. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L, Kaplan PW. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology*. 2009;72(8):744–9.
70. Barbella G, Novy J, Marques-Vidal P, Oddo M, Rossetti AO. Added value of somato-sensory evoked potentials amplitude for prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;149:17–23.
71. Amorim E, Rittenberger JC, Zheng JJ, Westover MB, Baldwin ME, Callaway CW, et al. Continuous EEG monitoring enhances multimodal outcome prediction in hypoxic-ischemic brain injury. *Resuscitation*. 2016;109:121–6.
72. Youn CS, Callaway CW, Rittenberger JC, Post Cardiac Arrest Service. Combination of initial neurologic examination, quantitative brain imaging and electroencephalography to predict outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;110:120–5.
73. Legriel S, Bruneel F, Sediri H, Hilly J, Abbosh N, Lagarrigue MH, et al. Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care*. 2009;11(3):338–44.
74. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, Zanchi C, Carone D, Stabile A, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology*. 2018;91(23):e2153–62.
75. Drohan CM, Cardi AI, Rittenberger JC, Popescu A, Callaway CW, Baldwin ME, et al. Effect of sedation on quantitative electroencephalography after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2018;124:132–7.
76. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, Stevens A, Rampal N, Moeller JJ, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med*. 2015;41(7):1264–72.
77. Huotari AM, Koskinen M, Suominen K, Alahuhta S, Remes R, Hartikainen KM, et al. Evoked EEG patterns during burst suppression with propofol. *Br J Anaesth*. 2004;92(1):18–24.
78. Admiraal MM, Horn J, Hofmeijer J, Hoedemaekers CWE, van Kaam CR, Keijzer HM, et al. EEG reactivity testing for prediction of good outcome in patients after cardiac arrest. *Neurology*. 2020;95(6):e653–61.
79. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology*. 2013;80(4):339–44.
80. Nolan JP, Soar J. Temperature control after cardiac arrest: friend or foe. *Curr Opin Crit Care*. 2022;28(3):244–9.
81. Sondag L, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, Beishuizen A, Bosch FH, van Til JA, et al. Early EEG for outcome prediction of postanoxic coma: prospective cohort study with cost-minimization analysis. *Crit Care Lond Engl*. 2017;21(1):111.
82. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012;78(11):796–802.
83. Admiraal MM, van Rookselaar AF, Horn J. International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: towards standardization. *Resuscitation*. 2018;131:36–41.
84. Alvarez V, Oddo M, Rossetti AO. Stimulus-induced rhythmic, periodic or ictal discharges (SIRPIDs) in comatose survivors of cardiac arrest: characteristics and prognostic value. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(1):204–8.
85. Caporin M, Rossetti AO, Seiler A, Kustermann T, Nguenpjo Nguissi NA, Pfeiffer C, et al. Electromyographic reactivity measured with scalp-EEG contributes to prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;138:146–52.
86. Benghanem S, Paul M, Charpentier J, Rouhani S, Ben Hadj Salem O, Guillemet L, et al. Value of EEG reactivity for prediction of neurologic outcome after cardiac arrest: insights from the Parisian registry. *Resuscitation*. 2019;142:168–74.
87. Tsetsou S, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. EEG reactivity to pain in comatose patients: importance of the stimulus type. *Resuscitation*. 2015;97:34–7.
88. Fantaneanu TA, Tolchin B, Alvarez V, Friolet R, Avery K, Scirica BM, et al. Effect of stimulus type and temperature on EEG reactivity in cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2016;127(11):3412–7.
89. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, Foreman B, Gaspard N, Gilmore EJ, et al. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med*. 2022. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06854-3>.
90. Asgari S, Moshirvaziri H, Scalzo F, Ramezan-Arab N. Quantitative measures of EEG for prediction of outcome in cardiac arrest subjects treated with hypothermia: a literature review. *J Clin Monit Comput*. 2018;32(6):977–92.
91. Kustermann T, Nguenpjo Nguissi NA, Pfeiffer C, Haenggi M, Kurmann R, Zubler F, et al. Electroencephalography-based power spectra allow coma outcome prediction within 24 h of cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;142:162–7.
92. Claassen J, Doyle K, Matory A, Couch C, Burger KM, Velazquez A, et al. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2497–505.
93. Schiff ND. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*. 2015;72(12):1413–5.
94. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*. 2011;1(1):13–36.
95. Sakkalis V. Review of advanced techniques for the estimation of brain connectivity measured with EEG/MEG. *Comput Biol Med*. 2011;41(12):1110–7.
96. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kähkönen S. Functional connectivity in the brain—is it an elusive concept? *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;28(8):827–36.
97. Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*. 2003;19(2 Pt 1):466–70.
98. Zubler F, Steimer A, Kurmann R, Bandarabadi M, Novy J, Gast H, et al. EEG synchronization measures are early outcome predictors in comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(4):635–42.
99. Lee M, Sanders RD, Yeom SK, Won DO, Seo KS, Kim HJ, et al. Network properties in transitions of consciousness during propofol-induced sedation. *Sci Rep*. 2017;7(1):16791.
100. Numan T, Slooter AJC, van der Kooi AW, Hoekman AML, Suyker WJL, Stam CJ, et al. Functional connectivity and network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(6):914–24.
101. Ching S, Cimenser A, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical model for a propofol-induced alpha-rhythm associated with loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(52):22665–70.
102. Ghassemi MM, Amorim E, Alhanai T, Lee JW, Herman ST, Sivaraju A, et al. Quantitative electroencephalogram trends predict recovery in hypoxic-ischemic encephalopathy. *Crit Care Med*. 2019;47(10):1416–23.
103. Nagaraj SB, Tjepkema-Cloostermans MC, Ruijter BJ, Hofmeijer J, van Putten MJAM. The revised Cerebral recovery index improves predictions of neurological outcome after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(12):2557–66.
104. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, Ghassemi MM, Jing J, O'Reilly UM, et al. Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(10):1908–16.
105. Admiraal MM, Ramos LA, Delgado Olabarriaga S, Marquering HA, Horn J, van Rookselaar AF. Quantitative analysis of EEG reactivity for neurological prognostication after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(9):2240–7.
106. Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, Bouchereau E, Gavaret M. Evoked and event-related potentials as biomarkers of consciousness state and recovery. *J Clin Neurophysiol*. 2022;39(1):22–31.

107. Morizot-Koutlidis R, André-Obadia N, Antoine JC, Attarian S, Ayache SS, Azabou E, et al. Somatosensory evoked potentials in the assessment of peripheral neuropathies: commented results of a survey among French-speaking practitioners and recommendations for practice. *Neurophysiol Clin*. 2015;45(2):131–42.
108. Acharya JN, Hani AJ, Cheek J, Thirumala P, Tsuchida TN. American clinical neurophysiology society guideline 2: guidelines for standard electrode position nomenclature. *Neurodiagnostic J*. 2016;56(4):245–52.
109. Fischer C, Luauté J, Némoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1520–4.
110. Pfeifer R, Weitzel S, Günther A, Berrouschot J, Fischer M, Isenmann S, et al. Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation*. 2013;84(10):1375–81.
111. Zandbergen EGJ, Hijdra A, de Haan RJ, van Dijk JG, Ongerboer de Visser BW, Spaans F, et al. Interobserver variation in the interpretation of SSEPs in anoxic-ischaemic coma. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(7):1529–35.
112. Robinson LR, Micklesen PJ, Tirschwell DL, Lew HL. Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma. *Crit Care Med*. 2003;31(3):960–7.
113. Kamps MJA, Horn J, Oddo M, Fugate JE, Storm C, Cronberg T, et al. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Med*. 2013;39(10):1671–82.
114. van Putten MJAM, Jansen C, Tjepkema-Cloostermans MC, Beernink TMJ, Koot R, Bosch F, et al. Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma. *Resuscitation*. 2019;134:26–32.
115. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2006;67(2):203–10.
116. van Putten MJAM. The N20 in post-anoxic coma: are you listening? *Clin Neurophysiol*. 2012;123(7):1460–4.
117. Endisch C, Storm C, Ploner CJ, Leithner C. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: a prospective cohort study. *Neurology*. 2015;85(20):1752–60.
118. Glimmerveen AB, Keijzer HM, Ruijter BJ, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Relevance of somatosensory evoked potential amplitude after cardiac arrest. *Front Neurol*. 2020;11:335.
119. Benghanem S, Nguyen LS, Gavaret M, Mira JP, Pène F, Charpentier J, et al. SSEP N20 and P25 amplitudes predict poor and good neurologic outcomes after cardiac arrest. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):25.
120. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, Carrai R, Spalletti M, Valzania F, et al. SSEP amplitude accurately predicts both good and poor neurological outcome early after cardiac arrest; a post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*. 2021;163:162–71.
121. Oh SH, Park KN, Choi SP, Oh JS, Kim HJ, Youn CS, et al. Beyond dichotomy: patterns and amplitudes of SSEPs and neurological outcomes after cardiac arrest. *Crit Care*. 2019;23(1):224.
122. Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, Zobel C, Haupt WF, Dohmen C, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2014;20(3):358–66.
123. De Santis P, Lamanna I, Mavroudikis N, Legros B, Vincent JL, Creteur J, et al. The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2017;120:119–24.
124. Elmer J, Steinberg A. Auditory evoked responses have limited utility after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;154:115–6.
125. Tiainen M, Kovala TT, Takkanen OS, Roine RO. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1736–40.
126. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1615–27.
127. Tsurukiri J, Mishima S, Ohta S. Initial middle latency auditory evoked potentials index helps to predict resuscitated outcomes in patients with cardiac arrest. *Am J Emerg Med*. 2013;31(6):895–9.
128. Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, Shafer VL. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr*. 2014;27(4):451–66.
129. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*. 1995;16(1):38–51.
130. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liégeois C, Chauvel P, et al. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;94(3):191–220.
131. Rinne T, Degerman A, Alho K. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *Neuroimage*. 2005;26(1):66–72.
132. Mashour GA, Roelfsema P, Changeux JP, Dehaene S. Conscious processing and the global neuronal workspace hypothesis. *Neuron*. 2020;105(5):776–98.
133. Madl T, Baars BJ, Franklin S. The timing of the cognitive cycle. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e14803.
134. Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, Grivel J, Murray MM, Oddo M, et al. Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma. *Brain J Neurol*. 2013;136(Pt 1):81–9.
135. Rossetti AO, Tzovara A, Murray MM, De Lucia M, Oddo M. Automated auditory mismatch negativity paradigm improves coma prognostic accuracy after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *J Clin Neurophysiol*. 2014;31(4):356–61.
136. Rodriguez RA, Bussiére M, Froeschl M, Nathan HJ. Auditory-evoked potentials during coma: do they improve our prediction of awakening in comatose patients? *J Crit Care*. 2014;29(1):93–100.
137. Pfeiffer C, Nguissi NAN, Chytiris M, Bidlingmeyer P, Haenggig M, Kurmann R, et al. Auditory discrimination improvement predicts awakening of postanoxic comatose patients treated with targeted temperature management at 36°C. *Resuscitation*. 2017;118:89–95.
138. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(10):2224–30.
139. Fischer C, Luauté J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(7):1032–42.
140. Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(5):1672–7.
141. Liu Y, Huang H, Su Y, Wang M, Zhang Y, Chen W, et al. The combination of N60 with mismatch negativity improves the prediction of awakening from coma. *Neurocrit Care*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01308-y>.
142. Azabou E, Rohaut B, Porcher R, Heming N, Kandelman S, Allary J, et al. Mismatch negativity to predict subsequent awakening in deeply sedated critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2018;121(6):1290–7.
143. Gabriel D, Muzard E, Henriques J, Mignot C, Pazart L, André-Obadia N, et al. Replicability and impact of statistics in the detection of neural responses of consciousness. *Brain J Neurol*. 2016;139(Pt 6):e30.
144. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*. 1965;150(3700):1187–8.
145. Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science*. 1976;193(4258):1142–6.
146. Berlad I, Pratt H. P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995;96(5):472–4.
147. Li R, Song W, Du J, Huo S, Shan G. Electrophysiological correlates of processing subject's own name. *NeuroReport*. 2015;26(16):937–44.
148. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001;25(4):355–73.

149. Mulert C, Pogarell O, Juckel G, Rujescu D, Giegling I, Rupp D, et al. The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254(3):190–8.
150. Horn H, Syed N, Lanfermann H, Maurer K, Dierks T. Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253(3):154–9.
151. Linden DEJ. The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*. 2005;11(6):563–76.
152. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein T, Galanaud D, Puybasset L, et al. Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia*. 2012;50(3):403–18.
153. Tzovara A, Simonin A, Oddo M, Rossetti AO, De Lucia M. Neural detection of complex sound sequences in the absence of consciousness. *Brain J Neurol*. 2015;138(Pt 5):1160–6.
154. Naccache L, Sitt J, King JR, Rohaut B, Faugeras F, Chennu S, et al. Reply: replicability and impact of statistics in the detection of neural responses of consciousness. *Brain J Neurol*. 2016;139(Pt 6):e31.
155. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol*. 2005;58(4):585–93.
156. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The richmond agitation-sedation scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–44.
157. Rohaut B, Eliseyev A, Claassen J. Uncovering consciousness in unresponsive ICU patients: technical, medical and ethical considerations. *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(1):78.
158. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(12):2020–9.
159. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain J Neurol*. 2018;141(4):949–60.
160. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(3):135–56.
161. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, et al. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703–10.
162. Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(7):1513–20.
163. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten societies. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):1020–2.
164. Westhall E, Rosén I, Rundgren M, Bro-Jeppesen J, Kjaergaard J, Hassager C, et al. Time to epileptiform activity and EEG background recovery are independent predictors after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(8):1660–8.
165. Barbella G, Lee JW, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Beers L, et al. Prediction of regaining consciousness despite an early epileptiform EEG after cardiac arrest. *Neurology*. 2020;94(16):e1675–83.
166. Benarous L, Gavaret M, SodaDiop M, Tobarías J, de BourmontdeGhaisne S, Allez C, et al. Sources of interrater variability and prognostic value of standardized EEG features in post-anoxic coma after resuscitated cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Pract*. 2019;4:20–6.
167. Rundgren M, Westhall E, Cronberg T, Rosén I, Friberg H. Continuous amplitude-integrated electroencephalogram predicts outcome in hypothermia-treated cardiac arrest patients. *Crit Care Med*. 2010;38(9):1838–44.
168. Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav*. 2015;49:173–7.
169. Legriel S. Electroencephalographic monitoring in comatose survivors of cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl*. 2013;17(6):1010.
170. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJAM. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2867–75.
171. Liu G, Su Y, Jiang M, Chen W, Zhang Y, Zhang Y, et al. Electroencephalography reactivity for prognostication of post-anoxic coma after cardiopulmonary resuscitation: a comparison of quantitative analysis and visual analysis. *Neurosci Lett*. 2016;626:74–8.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

Suite à ces deux travaux de revue de la littérature, j'ai également participé à la rédaction de deux publications pédagogiques sur ce thème (neurophysiologie et neuropronostication en réanimation) à destination des réanimateurs dans la revue "Médecine Intensive Réanimation" (MIR). Ces deux publications sont reproduites ci-dessous, la première est en cours de relecture, la deuxième a été acceptée pour publication.

- i) Comprendre l'EEG quantitatif et les potentiels évoqués en soins critiques
- ii) L'EEG en réanimation : quel intérêt? Comment l'interpréter?

Comprendre l'EEG quantitatif et les potentiels évoqués en soins critiques

Understanding quantitative EEG and evoked potentials for the intensive care use

Sarah Benghanem^{1,2,3}, Estelle Pruvost Robieux^{1,3,4} et Bertrand Hermann^{1,3,5}

¹INSERM UMR 1266, IPNP (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris), Paris, France ; ²Médecine Intensive Réanimation, Cochin, AP-HP, Paris, France ; ³Université Paris Cité, Paris, France ; ⁴Département de neurophysiologie et épileptologie, GHU Psychiatrie & Neurosciences, Sainte Anne, Paris, France ; ⁵Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris, France

Pour la commission de la recherche translationnelle (CRT) de la SRLF, 48 Avenue Claude Vellefaux, F-75010 Paris, France

Correspondante : Dr Sarah Benghanem

MIR – Cochin APHP - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Tel: +33.1.58.41.25.01

Fax: +33.1.58.41.25.05

sarah.benghanem@aphp.fr

Institution: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Conflit d'intérêt : S.B, E.P et B.H déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt

Phrase d'accroche réseau sociaux : « Comprendre l'EEG quantitatif et les potentiels évoqués en soins critiques »

Catégorie de publication : Neurologie

Image :



Résumé

Différents outils de neurophysiologie sont utilisables au lit du patient, mais deux examens sont principalement utilisés en réanimation : l'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués (PE). L'EEG permet l'enregistrement en temps réel de l'activité cérébrale. Il est principalement utilisé en réanimation à visée diagnostique (crises d'épilepsie, état de mal épileptique, encéphalopathie, mort encéphalique) ou pronostique (trouble de conscience chez le patient cérébrolésé). L'analyse visuelle étant sujette à une certaine variabilité inter-observateur et nécessitant une expertise neurophysiologique prenant du temps, des analyses quantitatives des signaux EEG (qEEG) ont été récemment développées. Les PE sont quant à eux des réponses cérébrales évoquées par des stimulations répétées. Le moyennage de l'EEG par rapport à ces stimulations permet de mettre en évidence les activités induites par ces stimuli (par opposition aux activités neuronales spontanées non liées à ces stimulations). Différents types de PE sont enregistrables en réanimation, les PE somesthésiques et PE auditifs, qui dépendent du type de stimulations. Ils sont principalement utilisés à visée pronostique chez les patients cérébrolésés présentant un trouble de la conscience persistant. Le développement de ces différentes techniques en réanimation justifie ainsi la formation de l'intensiviste aux modalités

d'enregistrement, d'analyses et d'interprétation, ainsi qu'aux limites de ces techniques.

Abstract

Different neurophysiological tools can be used at the patient's bedside, but two are mainly used in the intensive care unit (ICU): the electroencephalogram (EEG) and the evoked potentials (EP). EEG allows real-time recording of brain activity. It is mainly used in ICU for diagnostic purposes (epileptic seizures, status epilepticus, encephalopathy, brain death) or prognostic (disorder of consciousness in brain-injury patient). Since visual analysis is subject to some inter-observer variability and requires time-consuming neurophysiological expertise, quantitative analyzes of EEG (qEEG) signals have recently been developed. Otherwise, EPs are brain responses evoked by repeated stimulation. The average the stimulations responses on EEG highlight the activities induced by these stimuli (as opposed to the spontaneous neuronal activities unrelated to these stimulations). Different types of EP can be recorded in ICU, namely somato-sensory and auditory EP, which depend on the stimuli. These responses are mainly used for prognostication in brain-injury patient with persistent disorder of consciousness. The development of these different techniques in ICU requires knowledge of the intensivist regarding methods of recording, analysis and interpretation.

Mots clés : Electroencéphalogramme (EEG), EEG quantifié, potentiels évoqués, pronostic, arrêt cardiaque

Key words : quantitative electroencephalogram, evoked potentials, encephalopathy, status epilepticus, prognosis

L'EEG, un enregistrement en temps réel de l'activité neuronale

Le signal EEG est le reflet direct de l'activité de réseaux neuronaux corticaux, eux-mêmes influencés par les structures sous-corticales (principalement le thalamus et le tronc cérébral). L'interaction de ces différentes régions génère une activité oscillatoire fonctionnellement reliée à la cognition et à différents états de conscience physiologiques (éveil, stades du sommeil) ou pathologiques (anesthésie générale, coma et autres troubles de conscience). Tout signal EEG, est une série temporelle des valeurs de différences de potentiel électrique entre une électrode et une « référence » (une autre électrode ou la moyenne du signal enregistré sur plusieurs électrodes) à une certaine fréquence d'échantillonnage (le plus souvent 256 Hz, soit une précision d'environ 4 ms). Cette haute résolution temporelle, du même ordre de grandeur que celle des processus cognitifs, est la principale force de l'EEG. Sa résolution spatiale, dépendante du nombre d'électrodes, est reconnu comme relativement faible (de l'ordre de plusieurs cm³ soit plusieurs dizaines de millions de neurones). Elle peut toutefois être augmentée en utilisant un nombre important d'électrodes (64 à 256, EEG haute densité) et/ou en utilisant des filtres spatiaux ou des algorithmes de reconstruction de sources[1].

EEG quantifié, un concept non univoque

L'EEG quantifié (qEEG) n'est pas un concept univoque. En effet, sur le plan mathématique, de

nombreuses propriétés de ces séries temporelles peuvent être quantifiées et on utilise le terme qEEG pour désigner toute quantification du signal par opposition à l'analyse qualitative par lecture visuelle. Plusieurs analyses peuvent être réalisées :

1. Amplitude

Le plus simple est la quantification de l'amplitude du signal. En plus de l'amplitude moyenne, maximale et minimale, on peut aussi définir le temps passé en atténuation/hypo-voltage (<20 μ V) ou suppression (<10 μ V) et calculer ainsi ratio de *burst-suppression* sur la totalité du tracé.

2. Puissance spectrale

Selon le théorème de Fourier, tout signal dépendant du temps peut être décomposé en une somme de pures sinusoïdes. On peut ainsi, grâce à la transformée de Fourier ou d'autres méthodes de décomposition, extraire le contenu fréquentiel d'un signal (en Hz) dans chaque bande de fréquence (delta <4 Hz, thêta 4-7 Hz, alpha 8-12 Hz, beta 13-30 Hz, gamma > 30 Hz). On peut également quantifier son intensité (appelée puissance et exprimée en dB ou V²/Hz) ainsi que sa phase (qui correspond au délai précis de l'activité oscillatoire). Le spectre de fréquence global d'un signal (ou spectrogramme) permet ainsi la visualisation tridimensionnelle de la puissance spectrale selon une échelle colorimétrique, dans les différentes fréquences (ordonnée) au cours du temps (abscisse) (**figure 1**). On peut également calculer des indices simples, comme des ratios de fréquences, type alpha/delta ou beta/thêta.

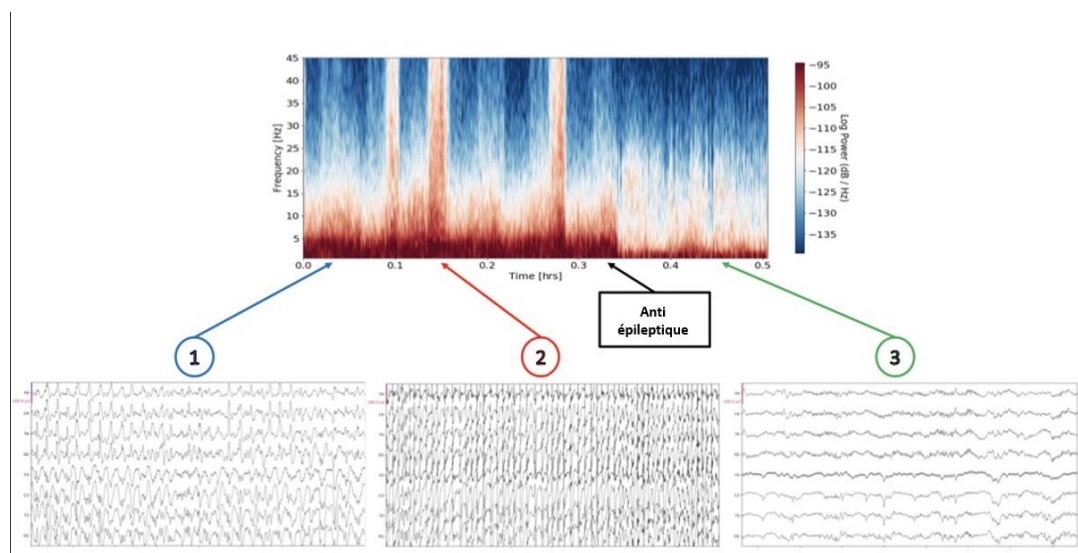


Figure 1. Spectrogramme d'un EEG mettant en évidence un état de mal partiel secondairement généralisé, lié à un hématome sous dural aiguë hémisphérique gauche. Représentation du signal de l'électrode C4 d'un EEG 8 électrodes de 30 minutes. Le temps est en abscisse (heure), la fréquence en ordonnée (Hz) et la puissance spectrale en échelle colorimétrique (dB/Hz). Cette représentation permet l'identification rapide de plusieurs périodes correspondant à des activités cérébrales très différentes, comme illustré par des captures de 20 secondes du tracé brut de l'EEG: (1) Activité continue ralentie dominée par des pointes lentes pseudopériodiques, sans organisation critique. (2) Crise d'épilepsie généralisée caractérisée par des décharges rythmiques de pointes, correspondant à l'aspect caractéristique de « flamme » sur le spectrogramme, et (3) disparition de l'activité épileptique quelques minutes après l'administration du traitement antiépileptique, laissant place à une activité continue dans la bande de fréquence alpha, asymétrique aux dépend de la gauche associée à des pointes lentes paroxystiques prédominantes à gauche.

3. Complexité

On peut également quantifier la complexité du signal. De très nombreuses formalisations mathématiques existent, reposant sur l'entropie du signal, c'est à dire sa prédictibilité, ou d'autres méthodes dérivées des systèmes dynamiques non-linéaires, comme la complexité de Kolmogorov ou encore la fractalité du signal.

4. Connectivité

L'une des qEEG les plus intéressantes sur le plan physiopathologique est probablement la quantification du partage d'information entre deux électrodes, qu'on appelle connectivité. On différencie deux types de connectivité : la connectivité fonctionnelle définie

comme la dépendance statistique entre deux signaux et la connectivité effective qui correspond à l'influence causale d'une population de neurones sur une autre. Cette dernière notion est très complexe à prouver, bien qu'il existe des outils comme la causalité de Granger ou l'entropie de transfert qui permettent théoriquement de l'approximer. Le plus souvent, on mesure la connectivité fonctionnelle entre deux électrodes avec des mesures basées sur la phase du signal ou sur sa puissance. Là encore, il existe plusieurs dizaines d'indices différents, soit linéaires (corrélation, cohérence, décalage de phase) soit non linéaires (information mutuelle par exemple), chacun ayant des conditions d'application particulières (figure 2).

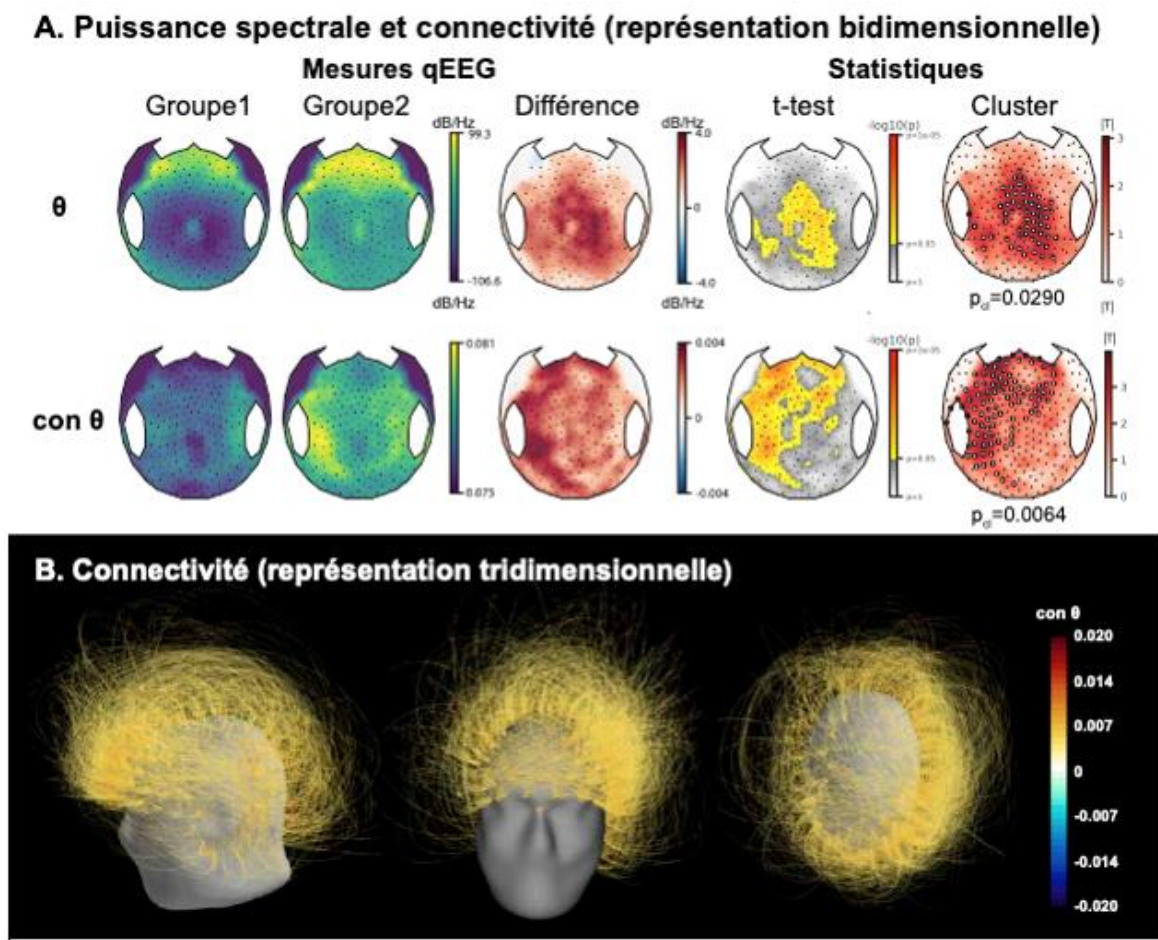


Figure 2. Puissance spectrale et connectivité dans la bande thêta. A. Représentation topographique de scalp de la puissance spectrale dans la bande thêta (θ) et de la connectivité fonctionnelle dans la bande thêta ($\text{con } \theta$) mesurée par EEG de haute densité (256 électrodes) entre deux groupes de patients (à gauche). Différence entre les deux groupes (au centre). Comparaisons statistiques multiples avec un t-test par électrodes et correction pour les comparaisons multiples par la technique du cluster de permutation (à droite). B. Représentation tridimensionnelle de différence de connectivité pour les paires d'électrodes présentant une différence significative entre les deux groupes.

5. Reconnaissance de pattern

On peut enfin rattacher aux qEEG des algorithmes de reconnaissance de pattern, qui permettent l'identification au sein du signal EEG de figures de morphologie spécifique, comme par exemple une pointe possiblement épileptique voir des crises d'épilepsie. De très nombreux algorithmes existent et sont basés pour la plupart sur l'extraction des caractéristiques du signal dans le domaine temporel et fréquentiel dans un premier temps, puis sur une classification supervisée en fonction de seuils prédéfinis ou à partir d'une base de données.

Applications de l'EEG quantifié en réanimation

Il existe une littérature vaste sur l'utilisation des marqueurs qEEG chez les sujets sains et les patients, pour décrire des processus physiopathologiques ou encore pour rechercher des marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques. En réanimation, on peut distinguer deux applications principales :

- Les applications basées sur des qEEG directement accessibles grâce à des dispositifs commercialisés. Ces dispositifs peuvent être disponibles en monitoring en temps réel sur EEG continu, ou utilisables rétrospectivement « offline » à partir de l'EEG enregistré. L'analyse spectrale en temps réel permet par exemple d'indiquer au clinicien la partie du tracé comportant des pic de haute fréquence, qui peuvent révéler l'existence d'une crise épileptique (**figure 1**).
- Les applications qui sont de l'ordre de la recherche, les marqueurs qEEG étant développés à visée diagnostique ou pronostique, dans le cadre de certaines encéphalopathies par exemple.

1. Monitoring de la profondeur de l'anesthésie par le bispectral index (BIS-TM)

Le BIS est un outil développé pour mesurer la profondeur de la sédation lors d'une anesthésie générale. A l'aide de 2 ou 4 électrodes corticales, un indice allant de 100 (sujet éveillé) à 0 (sédation très profonde) est calculé selon un algorithme non public (basé sur des mesures de connectivité, de distribution du spectre de fréquence et de ratio de suppression). L'intérêt démontré du BIS est principalement de réduire la consommation d'hypnotiques de 10 à 40% au bloc opératoire, permettant une réduction significative bien que faible de la durée de réveil sans augmentation de la mémorisation explicite. Il pourrait être pertinent chez les patients de réanimation sous sédation profonde, mais le niveau de preuve reste actuellement incertain[2]. Enfin, le BIS n'est pas conseillé pour détecter des crises d'épilepsie car ses performances sont médiocres dans cette indication[3].

2. Diagnostic et suivi des crises d'épilepsie

La plupart des dispositifs commercialisés d'EEG standard permettent d'afficher des indices d'amplitude, d'asymétrie, des ratios de fréquence ainsi que le

spectrogramme résumant plusieurs dizaines de minutes d'enregistrement sur une seule page. Ces outils facilitent l'identification des crises. Ainsi, un aspect de *solide flame* (augmentation des fréquences hautes sur le spectrogramme, **figure 1**) ou une augmentation brusque de l'amplitude permettent l'identification de crises avec une bonne sensibilité mais une faible spécificité. Cela rend donc indispensable la confirmation de ces potentielles crises par relecture visuelle des périodes identifiées par le qEEG[4]. Ils peuvent toutefois être utilisés par des médecins non-experts et des infirmiers[5]. Il existe par ailleurs des algorithmes entièrement automatisés de détection des crises dont les performances sont proches de la lecture visuelle experte, mais avec un taux de faux positif non négligeable, qui rend également souhaitable une relecture visuelle[6]. Des algorithmes récents (algorithme SpikeNet[7]) ont toutefois atteint des performances supérieures à la lecture visuelle pour l'identification de décharges épileptiques. L'ensemble de ces indices est donc surtout intéressant en monitoring EEG continu, bien que la plupart des études ne mentionne pas explicitement quels marqueurs qEEG sont utilisés pour faciliter la lecture.

3. Détection de l'ischémie cérébrale

L'accident vasculaire cérébral se caractérise par un ralentissement de l'activité de fond focale en analyse visuelle, et donc par une augmentation de la puissance relative de la bande delta en qEEG. Ce marqueur qEEG est assez bien corrélé à la diminution du débit sanguin et du métabolisme cérébral. Le ratio alpha/delta est par exemple associé à la survenue d'une ischémie cérébrale pendant une chirurgie carotidienne, et également au pronostic fonctionnel à un an de l'infarctus cérébral[8]. Dans l'hémorragie méningée, la diminution du ratio alpha/delta ou de la variabilité de l'alpha est également associée à la survenue d'une ischémie retardée, et ce plusieurs heures avant l'apparition de signes cliniques[9].

4. Diagnostic des troubles de la conscience

Le qEEG pourrait également permettre de diagnostiquer de manière plus efficiente les états de consciences altérés (état végétatif et état de conscience minimal) en réanimation, mais également d'évaluer le potentiel de récupération de ces patients. L'état de conscience minimale se caractérise par une relative préservation de la connectivité pré-fronto-pariétale (notamment dans la bande thêta) par rapport à l'état végétatif[10]. La combinaison de différents marqueurs qEEG permet de diagnostiquer ces états avec de bonnes performances (AUC~0.75[11]) et une très bonne validité externe, y compris avec peu d'électrodes[12]. Enfin, l'analyse de l'activité cérébrale pendant une tâche active motrice (« ouvrez/fermez la main ») chez des patients cliniquement non répondants permet de mettre en évidence une réponse à la commande dans 15% (16/104) des cas. Cet état appelé « dissociation cognitivo-motrice » est associé à une meilleure

récupération fonctionnelle à 6 mois (défini par une GOS-E ≥ 4 ; odds ratio à 4.6 [1.2–17.1])[13].

5. Pronostic post-arrêt cardiaque (AC)

Les qEEG ont également démontré un intérêt pour la pronostication après AC. Différents marqueurs ont été évalués : quantification du taux de continuité du rythme de fond (*background continuity index*), de l'amplitude des *burst* (*burst-suppression amplitude ratio*)[14], et combinaison de différents marqueurs de connectivité et de complexité[15]. Ceux-ci sont associés à de bonnes performances pour prédire le pronostic neurologique favorable et défavorable, les meilleures performances étant obtenue avec des algorithmes de *deep learning*[16].

Limites de l'EEG quantifié

Tout comme pour l'analyse qualitative, les qEEG sont impactés par les artéfacts, fréquents en réanimation. Un *pre-processing* manuel ou automatique visant à les minimiser peut-être utilisé, mais la lecture visuelle du tracé brut est toujours conseillée. Les différentes étapes d'analyses (du *pre-processing* au choix de la métrique qEEG et de sa méthode de calcul) impliquent de nombreux paramètres également susceptibles de modifier les résultats, de même que de nombreux facteurs physiologiques, biologiques et médicamenteux. Ces différents points sont des facteurs limitants à la validité externe des études. La standardisation des méthodes d'enregistrement et d'analyse via le développement d'outils commercialisés ou librement accessible est donc un enjeu majeur pour l'utilisation large des qEEG en pratique clinique.

Les potentiels évoqués en réanimation

Les PE sont des réponses cérébrales évoquées par des stimulations répétées de nature sensorielle ou cognitive [1]. Ils sont obtenus par le moyennage du signal EEG par rapport à ces stimulations répétitives ce qui permet de mettre en évidence les activités induites spécifiquement par le stimulus qui sont peu amples (de l'ordre du μV) par rapport aux activités neuronales de fond non liées à ces stimulations. Les composants des PE sont recueillis à différents étages du système nerveux (du système nerveux périphérique au système nerveux central) et sont nommés en fonction de leur polarité ("N" pour négatif ; "P" pour positif) et de leur latence à partir de la stimulation, en millisecondes (N9, N13, P14, N20, P25, N100, P300 etc). La morphologie et les caractéristiques en termes de latence et d'amplitude de PE sont étroitement reliées à la localisation de la source/structure génératrice du potentiel et la disposition des électrodes de recueil. Les PE ont l'avantage d'être facilement réalisables au lit du patient. En réanimation, ces outils sont principalement utilisés pour évaluer le pronostic neurologique de patients cérébrolésés qui présentent un trouble de la conscience persistant. L'étiologie de l'agression cérébrale primaire dans laquelle la valeur pronostique a été le mieux évaluée reste l'encéphalopathie post-

anoxique[17], les données disponibles chez les patients présentant des lésions cérébrales vasculaires ou traumatiques étant plus limitées[18]. Actuellement, la principale limite à l'utilisation des PE est leur accessibilité réduite dans certains services. En effet, deux revues des pratiques Européennes et Américaines de neuro-pronostication récentes révèlent qu'environ 30% des réanimateurs utilisent les PE comme marqueur pronostique en post AC [19, 20].

Différents PE sont enregistrables en pratique [1, 21]:

- **PE somesthésiques (PES)** : réponses des cortex somato sensoriels primaires (N20), générées par stimulations somesthésiques
- **PE auditifs précoces (PEAP)** : réponse du nerf auditif et du tronc cérébral, par stimulations auditives répétées
- **PE auditifs moyenne latence (PEAML)** : réponses Na et Pa (à 15 et 30 ms respectivement), par stimulations auditives répétées
- **PE auditifs tardifs (PEAT) aussi appelés PE cognitifs ou « event related potentials » (ERP)**:
 - **N100** du cortex auditif primaire, générée par stimulations auditives répétées
 - **Mismatch negativity (MMN)** dont les générateurs sont majoritairement frontaux et supra temporaux, obtenue durant un paradigme auditif appelé « *oddball* »
 - **P300**, dont les générateurs sont principalement frontaux et inféro-parietaux, obtenue durant le paradigme « *oddball* »

1. PE somesthésiques

Les PES permettent d'évaluer l'intégrité fonctionnelle des voies somato-sensorielles[1]. Aux membres supérieurs, ils sont induits par la stimulation électrique des nerfs mixtes médians. Les fibres somesthésiques et proprioceptives de gros calibre sont ainsi stimulées, les réponses étant recueillies au niveau des point d'Erb (région du plexus ,2-3 cm au-dessus de la clavicule), des cordons postérieurs médullaires, de la jonction cervico-bulbaire puis du cortex somesthésique primaire (**Figure 3**). En cas d'intégrité des voies somesthésiques, on enregistre des réponses correspondant aux différents étages de la transmission de l'influx nerveux:

- N9, générée par le plexus brachial
- N13, générée par les cordons postérieurs de la moelle épinière
- P14, générée au niveau de la jonction cervico-bulbaire
- N20, générée par le cortex somatosensoriel primaire
- P25, dont les générateurs sont moins bien identifiés

Un appareil à cinq canaux est ainsi recommandé afin d'analyser ces composantes distinctes[22]. Les curares n'ont pas d'effet sur les réponses PES et peuvent être envisagés pour améliorer la qualité d'enregistrement. Les sédations ont peu d'impact sur la présence ou l'absence de N20, alors que l'hypothermie (<33°C) et l'hypotension artérielle peuvent avoir un effet dépresseur sur celle-ci. La N20 est identifiée comme le pic négatif majeur tandis que P25 est le pic positif suivant la N20 (visibles sur le canal centro-pariétal C'3-C'4). La plupart des études évaluant la valeur pronostique de ces réponses en post AC ont été menées chez des patients toujours comateux 72h après AC (>48h d'arrêt des sédations), bien que les PES puissent être enregistrés dès 24h après AC[1]. L'interprétation des PES nécessite la documentation d'une N9 et d'une N13 pour documenter une abolition bilatérale fiable de N20. En effet, des lésions des nerfs périphériques peuvent conduire à l'absence de N9 et des lésions de la moelle épinière à l'absence de N13 ou P14, ce qui induira une absence de N20[23].

Concernant sa valeur pronostique, l'absence bilatérale de N20 en post AC est reconnue comme le

marqueur le plus robuste dans la littérature pour prédire l'évolution neurologique défavorable (taux de faux positif 0 %, IC95%(0,1-4,7)) ([24, 25]. Ce pattern reflète probablement la sévérité de l'encéphalopathie, des données de neuropathologie post mortem révélant des lésions corticales et thalamiques sévères[26]. L'absence des N20 est ainsi déjà considérée comme l'un des six marqueurs pronostiques de l'algorithme proposé par l'European Resuscitation Council (ERC) et l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2021, pour prédire l'évolution défavorable[27]. En revanche, la sensibilité de ce pattern reste faible (30 %)[24, 28]. De plus, la présence d'une réponse N20 bilatérale n'est pas prédictive de l'évolution neurologique favorable (valeur prédictive positive~50 %). Ainsi, des études récentes ont évalué la valeur pronostique de l'amplitude de N20-P25 pour prédire l'évolution défavorable (amplitude < à 0,40 ou 1µV selon les études) ou favorable (>2.30µV, 3µV ou 4µV selon les études [17, 24, 28, 29]).

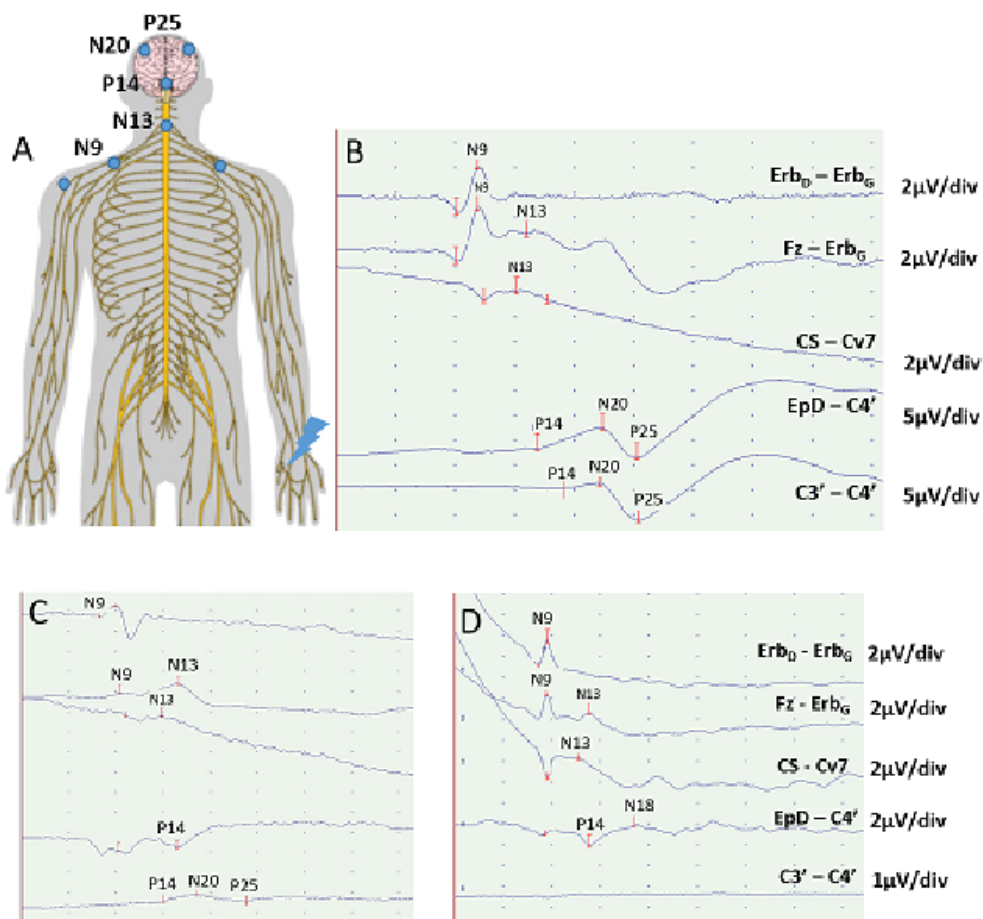


Figure 3 : Potentiels évoqués somesthésiques (PES) des nerfs médians. A. Schéma du montage utilisé pour enregistrer PES du nerf médian gauche. Stimulation électrique délivrée au niveau de la face antérieure du poignet gauche (éclair vert), à un intensité égale au seuil moteur (induisant un mouvement d'adduction du pouce). Les électrodes de recueils sont disposées le long de la voie somesthésique: Au point d'Erb (creux sus-claviculaire) ipsilatéral (Erb droit, ErbD) et controlatéral (Erb gauche, ErbG) pour enregistrer la réponse périphérique N9 ; A l'électrode Fz (selon le *international 10-20 system* de l'EEG) et au point d'Erb controlatéral (ErbG) pour enregistrer la N9 et la réponse de corne postérieure de moelle N13 ; A la 7è vertèbre cervicale (Cv7) et au creux sus-sternal (CS) pour enregistrer la réponse N13 ; Au niveau de C4' (1cm en arrière de C4, montage *10-20* de l'EEG) et de l'épaule controlatérale (EpD), pour enregistrer la réponse P14, la réponse du tronc cérébral N18 et celle du cortex somesthésique primaire N20 ; Au niveau de C3' et C4' pour enregistrer la N20 et la réponse P25. **B. Réponse corticale N20 d'amplitude normale.** **C. Réponse corticale N20 micro voltée.** **D. Réponse corticale N20 abolie malgré la préservation des réponses N9 et N13.**

2. PE auditifs précoces (PEAP) du tronc cérébral

Les PEAP sont enregistrés en réponse à l'écoute de clics mono-auraux, dans les 10ms suivant le début du stimulus. Cinq ondes sont observées, provenant de différents générateurs : la partie distale du nerf auditif (ondes « I et II »), la jonction bulbo-pontique (onde « III ») et le colliculus inférieur (onde « V ») (**figure 4**). Les PEAP ne sont pas affectés par les sédations, et l'utilisation transitoire de curares peut être utile pour limiter les artefacts[1]. L'abolition des PEAP est fortement corrélée au pronostic défavorable, avec une spécificité élevée (~100%) mais une très faible en post AC(10-20%)[30, 31]. À l'inverse, la préservation des PEAP n'est pas prédictive de l'évolution neurologique favorable[32]. Enfin, l'évaluation des PEAP est essentielle pour confirmer l'intégrité des voies auditives

périphériques et du tronc cérébral, afin d'enregistrer secondairement les PEA de moyennes latences (PEAML) et tardifs (PEAT).

3. PE auditifs à latence moyenne (PEAML)

Les PEAML sont enregistrés en même temps que les PEAP (**figure 4**). Ils peuvent être atténués par la sédation et doivent être réalisés idéalement 48h après leur sevrage[17]. Les réponses sont attendues dans les 100 ms suivant le début du stimulus et sont composées de deux ondes appelées Na et Pa, générés par le cortex auditif primaire. L'abolition bilatérale des réponses Na et Pa est associée à l'évolution défavorable avec une spécificité élevée (~100 %) mais une faible sensibilité (~37 %)[30, 32]. En revanche, leur préservation n'a aucune valeur pronostique[33].

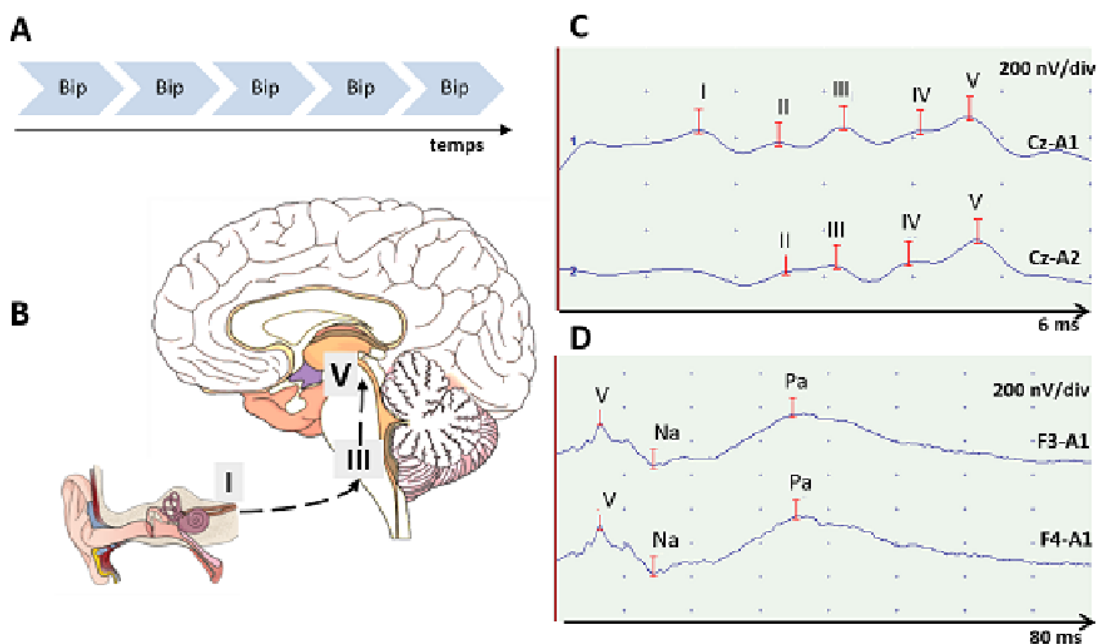


Figure 4 : Potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) et de moyennes latences (PEAML). A. Paradigme auditif de stimulation : clics mono-auraux présentés à une fréquence donnée. B. Schéma du trajet des voies auditives périphériques. La réponse I est émise au niveau du nerf auditif, la réponse III dans le tronc cérébral (bulbo-pontique), la réponse V au niveau des colliculi inférieurs. C. Réponses normales en PEAP par stimulation de l'oreille gauche. Les électrodes d'enregistrement sont disposées sur le vertex (Cz) ou en frontal (Fz) et sur les lobules des oreilles (A1 à gauche, A2 à droite). Seule la réponse I est enregistrée de façon ipsilatérale à la stimulation, dès la réponse II, les réponses sont enregistrées de façon bilatérale. D. Réponses normales en PEAML par stimulation de l'oreille gauche. Les électrodes d'enregistrement sont disposées sur les régions frontales (F3 et F4) et sur le lobule de l'oreille ipsilatéral à la stimulation (A1). La réponse V des PEAP est facilement identifiable. Les réponses des PEAML (Na et Pa) sont enregistrées dans les 100 ms suivant la stimulation.

4. PEA tardifs/cognitifs

Les PEAT sont supposés refléter une tâche d'attention cognitive. Ils peuvent fournir des marqueurs pertinents des fonctions cognitives chez les patients qui semblent être non conscients, et ainsi détecter des signes d'un processus de récupération cognitive. Ces réponses étant très sensibles à l'état d'éveil et à la sédation, celles-ci doivent être recherchées en cas de trouble de la conscience persistant à 48h de l'arrêt des sédations[17]. De nombreux paradigmes auditifs ont été décrits, mais seuls quelques-uns sont utilisés pour l'évaluation pronostique (**figure 5**).

Réponses N100

La réponse N100 survient 100ms après le stimulus auditif et reflète l'activation des cortex auditifs primaires[30]. L'absence de N100 est considérée comme prédictive d'une évolution défavorable[1, 17, 30]. Son enregistrement est également un prérequis indispensable pour interpréter les réponses plus tardives comme la MMN et la P300[1, 30].

Mismatch Negativity (MMN)

La MMN est générée lors d'un paradigme auditif appelé *oddball*, dans lequel des séries de sons surviennent de manière fréquente (sons « standards ») entrecoupés de sons qui surviennent de manière peu fréquente (sons « déviants »). Les tonalités standard et déviantes diffèrent par leurs des caractéristiques acoustiques (intensité, fréquence ou durée du son en millisecondes) et leurs probabilités d'occurrence (standard : $\pm 86\%$ du temps ; déviant : $\pm 14\%$). La MMN est obtenue en soustrayant la courbe de PE générée par les sons « déviants » à la courbe des sons « standards » (électrodes frontale-Fz, centrale-Cz, pariétale-Pz). Cette différence « déviants/standards » est attendue 150 à 250ms après le début du stimulus

auditif. Elle reflète la détection automatique et pré-attentive de la violation de régularité auditive par le patient[34]. La MMN implique deux processus intracrâniens principaux des cortex supra-temporaux bilatéraux et des régions frontales[34–37]. Concernant sa valeur pronostique, la MMN semble être un marqueur prédictif de l'éveil, avec une VPP de 80 à 100 % selon les étiologies[17, 30, 38] et une sensibilité hétérogène (27 à 100 %) [18, 39]. Cependant, la MMN n'exclut pas un handicap neurologique léger à sévère[18]. Enfin, les réponses MMN sont parfois difficiles à identifier, l'accord inter-observateur étant limité[40].

Réponse P300

La réponse P300 est une réponse positive enregistrée pendant le paradigme *oddball*. Elle survient environ 300 à 350ms après le début du stimulus, uniquement si le patient est capable de centrer son attention sur le stimulus déviant[1]. La P300 reflète la réponse cérébrale liée à la détection de la nouveauté acoustique[41], cette réponse est amplifiée si le stimulus déviant est pertinent pour le patient (comme le propre prénom de celui-ci)[42]. Les générateurs de la réponse P300 sont majoritairement le cortex préfrontal et les structures pariétales[43]. Concernant sa valeur pronostique, une étude de cohorte évaluant des patients présentant un trouble de conscience subaigu ou chronique en post AC suggérait que la réponse P300 prédisait le réveil avec une VPP de 100 %[44]. Ainsi, comme la MMN, la P300 est un marqueur intéressant pour la prédiction l'éveil mais ne semble pas exclure la persistance de troubles cognitifs légers à sévères[18]. Enfin, l'interprétation visuelle de la réponse P300 peut parfois être difficile. L'intérêt de la P300 pour prédire l'évolution neurologique nécessite donc d'être confirmés dans des études de plus grande ampleur.

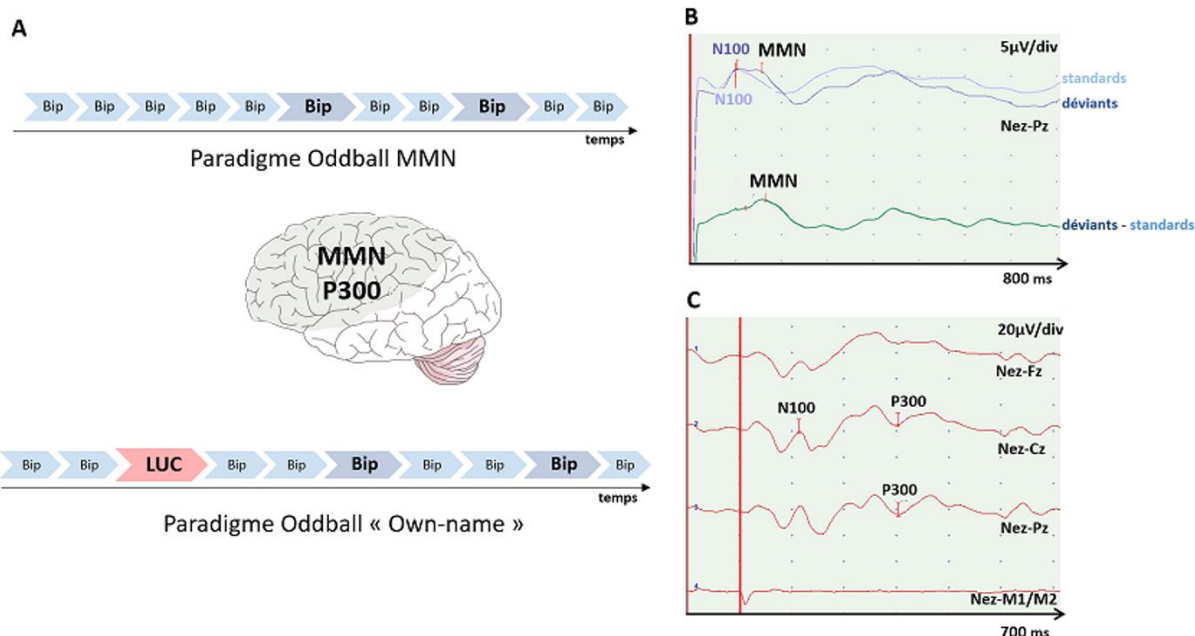


Figure 5 : Potentiels évoqués auditifs tardifs (PEAT). **A. Schémas des paradigmes de stimulations auditives.** Le paradigme *oddball* permettant d'enregistrer la réponse mismatch negativity (MMN), inclue des sons « standards » dits fréquents (84% des stimulations) et des sons « déviants » dit rares (16% des stimulations), qui diffèrent par leur caractéristique acoustique (durée, intensité ou fréquence). Le paradigme *oddball* « own-name » inclue également 6% de stimuli « propre-prénom » du patient. Il permet d'enregistrer une réponse P300 en réponse à l'écoute du prénom. Les générateurs de la réponse MMN et P3 sont étendus sur les lobes frontaux et temporaux principalement. **B. Réponse MMN enregistrée sur la dérivation Nez-Pz.** La courbe bleu claire correspond à l'enregistrement des réponses à l'écoute des sons fréquents, la courbe bleu foncée à l'enregistrement des réponses à l'écoute de sons rares. Dans les deux cas, on note une première négativité autour de 100 ms (N100). Dans les suites de cette N100, la superposition des deux courbes et leur soustraction (réponses « sons déviants –sons standards ») fait apparaître une différence à 150-250ms post stimulation, la MMN. **C. Réponse P300 enregistrée sur les dérivationes Nez-Cz et Nez-Pz.** Les courbes rouges correspondent aux réponses à l'écoute du propre-prénom du patient. On objective une négativité N100 puis une positivité enregistrée autour de 300 ms (P300). Ces réponses N100 et P300 ne sont pas enregistrées sur la dérivation Nez-Mastoïdes (M1/M2), qui sert de contrôle.

Conclusion

L'EEG est un outil intéressant pour monitorer l'activité cérébrale en temps réel des patients en réanimation. La lecture visuelle, qui reste le gold-standard, requière une expertise et la démocratisation de l'EEG continu rend indispensable l'utilisation de mesures quantifiées pour faciliter son interprétation. Ces mesures sont actuellement principalement utilisées en recherche, et

n'ont vocation à se démocratiser qu'au prix d'une standardisation des outils d'analyses. Les PE sont quant à eux utilisés dans le cadre du soin courant, principalement pour l'évaluation du pronostic neurologique post arrêt cardiaque. L'enjeu est principalement lié à l'accessibilité de ces techniques dans les services de réanimation.

Références :

1. André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al (2018) Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 48:143–169. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.038>
2. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al (2018) Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 46:e825–e873. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003299>
3. Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, et al (2010) Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 51:1580–1586. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02514.x>
4. Haider HA, Esteller R, Hahn CD, et al (2016) Sensitivity of quantitative EEG for seizure identification in the intensive care unit. *Neurology* 87:935–944. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003034>
5. Kaleem S, Kang JH, Sahgal A, et al (2021) Electrographic Seizure Detection by Neuroscience Intensive Care Unit Nurses via Bedside Real-Time Quantitative EEG. *Neurol Clin Pract* 11:420–428. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000001107>
6. Koren J, Hafner S, Feigl M, Baumgartner C (2021) Systematic analysis and comparison of commercial seizure-detection software. *Epilepsia* 62:426–438. <https://doi.org/10.1111/epi.16812>
7. Jing J, Sun H, Kim JA, et al (2020) Development of Expert-Level Automated Detection of Epileptiform Discharges During Electroencephalogram Interpretation. *JAMA Neurol* 77:103–108. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3485>
8. Finnigan SP, Walsh M, Rose SE, Chalk JB (2007) Quantitative EEG indices of sub-acute ischaemic stroke correlate with clinical outcomes. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 118:2525–2532. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.021>
9. Muniz CF, Shenoy AV, O'Connor KL, et al (2016) Clinical Development and Implementation of an Institutional Guideline for Prospective EEG Monitoring and Reporting of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 33:217–226. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000281>
10. King J-R, Sitt JD, Faugeras F, et al (2013) Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol CB* 23:1914–1919. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.075>
11. Hermann B, Stender J, Habert M-O, et al (2021) Multimodal FDG-PET and EEG assessment improves diagnosis and prognostication of disorders of consciousness. *NeuroImage Clin* 30:102601. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102601>
12. Engemann DA, Raimondo F, King J-R, et al (2018) Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain J Neurol* 141:3179–3192. <https://doi.org/10.1093/brain/awy251>
13. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al (2019) Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *N Engl J Med* 380:2497–2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812757>
14. Ruijter BJ, Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM (2018) The prognostic value of discontinuous EEG patterns in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 129:1534–1543. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.745>
15. Tjepkema-Cloostermans MC, van Meulen FB, Meinsma G, van Putten MJAM (2013) A Cerebral Recovery Index (CRI) for early prognosis in patients after cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl* 17:R252. <https://doi.org/10.1186/cc13078>
16. Pham SDT, Keijzer HM, Ruijter BJ, et al (2022) Outcome Prediction of Postanoxic Coma: A Comparison of Automated Electroencephalography Analysis Methods. *Neurocrit Care* 37:248–258. <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01449-8>
17. Benghanem S, Pruvost-Robieux E, Bouchereau E, et al (2022) Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge. *Ann Intensive Care* 12:111. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01083-9>
18. Comanducci A, Boly M, Claassen J, et al (2020) Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. *Clin Neurophysiol* 131:2736–2765. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.015>
19. Maciel CB, Barden MM, Youn TS, et al (2020) Neuroprognostication Practices in Postcardiac Arrest Patients: An International Survey of Critical Care Providers. *Crit Care Med* 48:e107–e114. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004107>
20. Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, et al (2015) Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 90:158–162. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018>
21. Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, et al (2021) Evoked- and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *J Clin Neurophysiol Publish Ahead of Print*: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762>
22. Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, et al (2006) Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 67:203–210. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000227183.21314.c.d>
23. Acharya JN, Hani AJ, Cheek J, et al (2016) American Clinical Neurophysiology Society Guideline 2:

- Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature. *Neurodiagnostic J* 56:245–252. <https://doi.org/10.1080/21646821.2016.1245558>
24. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al (2020) Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 46:1803–1851. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w>
 25. Kamps MJA, Horn J, Oddo M, et al (2013) Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature. *Intensive Care Med* 39:1671–1682. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3004-y>
 26. van Putten MJAM, Jansen C, Tjepkema-Cloostermans MC, et al (2019) Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma. *Resuscitation* 134:26–32. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.12.007>
 27. Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al (2021) European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 47:369–421. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4>
 28. Benghanem S, Nguyen LS, Gavaret M, et al (2022) SSEP N20 and P25 amplitudes predict poor and good neurologic outcomes after cardiac arrest. *Ann Intensive Care* 12:25. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-00999-6>
 29. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, et al (2022) Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med* 48:389–413. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06618-z>
 30. Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, et al (2021) Evoked- and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *J Clin Neurophysiol* Publish Ahead of Print: <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762>
 31. De Santis P, Lamanna I, Mavroudakis N, et al (2017) The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest. *Resuscitation* 120:119–124. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.013>
 32. Tsurukiri J, Mishima S, Ohta S (2013) Initial middle latency auditory evoked potentials index helps to predict resuscitated outcomes in patients with cardiac arrest. *Am J Emerg Med* 31:895–899. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.02.014>
 33. Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, Shafer VL (2014) Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr* 27:451–466. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0374-6>
 34. Alho K (1995) Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 16:38–51. <https://doi.org/10.1097/00003446-199502000-00004>
 35. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, et al (1995) Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94:191–220. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00259-n](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00259-n)
 36. Rinne T, Degerman A, Alho K (2005) Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *NeuroImage* 26:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.017>
 37. Mashour GA, Roelfsema P, Changeux J-P, Dehaene S (2020) Conscious Processing and the Global Neuronal Workspace Hypothesis. *Neuron* 105:776–798. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.026>
 38. Fischer C, Luauté J, Némoz C, et al (2006) Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 34:1520–1524. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99>
 39. Liu Y, Huang H, Su Y, et al (2021) The Combination of N60 with Mismatch Negativity Improves the Prediction of Awakening from Coma. *Neurocrit Care*. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01308-y>
 40. Gabriel D, Muzard E, Henriques J, et al (2016) Replicability and impact of statistics in the detection of neural responses of consciousness. *Brain J Neurol* 139:e30. <https://doi.org/10.1093/brain/aww065>
 41. Mulert C, Pogarell O, Juckel G, et al (2004) The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254:190–198. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0469-2>
 42. Fischer C, Dailier F, Morlet D (2008) Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 119:2224–2230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035>
 43. Horn H, Syed N, Lanfermann H, et al (2003) Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 253:154–159. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0419-4>
 44. Fischer C, Luaute J, Morlet D (2010) Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 121:1032–1042. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.005>

L'EEG en réanimation : quel intérêt ? Comment l'interpréter ?

Interest and interpretation of the EEG for ICU physicians

Sarah Benghanem^{1,2,4,5}, Estelle Pruvost-Robieux^{2,3,5}, Martine Gavaret^{2,3,5}

¹Médecine Intensive Réanimation, Cochin, AP-HP, Paris, France ; ²Université Paris Cité, Paris ; ³Service de Neurophysiologie Clinique, GHU Psychiatrie & Neurosciences, Sainte-Anne, Paris ; ⁴Réseau after ROSC, Paris, France ; ⁵INSERM UMR 1266, IPNP (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris), Paris, France

Auteure : Dr Sarah Benghanem

MIR – Cochin APHP - 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France

Tel: +33.1.58.41.25.01 Fax: +33.1.58.41.25.05 sarah.benghanem@aphp.fr

Institution: Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)

Conflit d'intérêt : S.B, E.P et M.G déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt

Nombre de mots : 4683 mots

Mots clés : Electroencéphalogramme, état de mal épileptique, arrêt cardiaque, pronostic

Key words: electroencephalogram, status epilepticus, cardiac arrest, prognosis

Abstract (186 words)

Electroencephalography (EEG) allows to record brain electrical activities, providing a high temporal resolution but limited spatial resolution. EEG is widely available in intensive care units (ICUs), noninvasive, and can be recorded at the patient's bedside. The primary purpose of EEG in the ICU is to detect seizures or status epilepticus, which can manifest as stereotyped abnormal movements, delirium, or persistent coma. EEG can also be valuable in diagnosing encephalopathy, encephalitis, and brain death. Furthermore, it can help in the assessment of the severity of primary cerebral injuries (following cardiac arrest, traumatic brain injury or stroke), as EEG background correlates with the severity of brain injury. Lastly, EEG is commonly used for neuro-prognostication after cardiac arrest. In case of hypoxic ischemic brain injury, the presence of "highly malignant" patterns (suppression with or

without periodic discharges or burst-suppression) is strongly associated with poor neurological outcomes. This review provides an overview of EEG signal generators, recording methods, interpretation, potential confounding factors, and the prognostic values of distinct EEG patterns. Finally, we evaluate the potential applications of EEG in the ICU, including continuous EEG monitoring (EEGc) and simplified EEG configurations.

Résumé (199 mots)

L'EEG permet l'enregistrement des activités électriques cérébrales avec une haute résolution temporelle mais une résolution spatiale limitée. Il s'agit d'un outil largement disponible, non invasif et utilisé au lit du patient. L'intérêt principal de l'EEG en soins critiques est la détection de crises ou d'un état de mal épileptique, diagnostics souvent évoqués en cas de mouvements anormaux stéréotypés, de confusion ou de coma persistant. L'EEG peut également être utile pour le diagnostic d'encéphalopathie, d'encéphalite et de mort encéphalique. Il permet également d'évaluer la gravité initiale d'une atteinte cérébrale primaire (après un arrêt cardiaque (AC), un traumatisme crânien ou un accident vasculaire cérébral), la sévérité de l'atteinte cérébrale étant corrélée aux

caractéristiques de l'EEG. Enfin, il représente l'outil le plus largement utilisé dans l'évaluation du pronostic neurologique après l'AC : les tracés dits « hautement malins » (suppression avec ou sans anomalies périodiques surajoutées et burst-suppression) sont hautement prédictifs de l'évolution neurologique défavorable. Dans cette revue, nous rappelons les générateurs des signaux EEG, les modalités d'enregistrement, d'interprétation, les potentiels facteurs confondants et les valeurs pronostiques des différents tracés EEG. Enfin, nous détaillerons les perspectives futures pour le réanimateur, comme le monitoring EEG continu (EEGc) ou encore les montages EEG réduits.

Abréviations : AC : arrêt cardiaque ; ACNS : American Clinical Neurophysiology Society ; AVC : accident vasculaire cérébral ; EEGc : EEG continu ; ECG : électrocardiogramme ; EEG : électroencéphalogramme ; EH : encéphalopathie hépatique ; EME : état de mal épileptique ; EMG : électromyogramme ; HSA : hémorragie sous arachnoïdienne ; HSV : herpes simplex virus ; NMDA : N-Methyl-D-Aspartate ; TC : traumatisme crânien ; μ V : microvolt

I. Introduction

L'EEG permet l'enregistrement des activités électriques cérébrales à l'aide d'électrodes positionnées au niveau du scalp. Son utilisation semble prendre une place de plus en plus importante en réanimation(1). Il s'agit d'un outil facilement utilisable au lit du patient, peu onéreux et caractérisé par une excellente résolution temporelle bien que sa résolution spatiale soit limitée(2,3). Son intérêt principal en réanimation est la détection de crises ou d'un état de mal épileptique (EME). Il peut également être utile pour le diagnostic d'encéphalopathie, d'encéphalite et de mort encéphalique. Il peut également permettre de détecter une aggravation des lésions neurologiques des patients cérébro-lésés après un arrêt cardiaque (AC), un traumatisme crânien (TC), une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) ou un AVC. Enfin, il s'agit d'un outil intéressant pour évaluer le pronostic neurologique des patients de réanimation, l'EEG étant l'outil le plus largement utilisé pour la

neuropronostication en post AC (63% en Europe, 94% aux États-Unis)(4,5).

Dans cette revue, nous proposons d'aborder l'électrogénèse, les conditions d'enregistrement, l'interprétation et les différentes classifications utilisables en réanimation. Nous aborderons également l'effet des potentiels facteurs confondants et les perspectives futures pour le réanimateur (EEG continu et EEG à montage réduit).

II. Electrogénèse

Les signaux EEG sont principalement liés aux activités électriques corticales et sous-corticales, l'interaction entre ces différentes structures générant des activités oscillatoires lors de la veille et au cours du sommeil. Les activations ou inhibitions synchrones de larges populations neuronales (par des potentiels post-synaptiques excitateurs ou inhibiteurs) créent des dipôles de courant dans le milieu extracellulaire, à l'origine des signaux enregistrés en EEG de surface(6). Les signaux sont analysés comme la différence de

potentiel électrique entre chacune des électrodes versus une électrode de référence en montage monopolaire. Les activités électriques cérébrales sont caractérisées par des amplitudes de l'ordre du microvolt (μV) alors que les activités électriques cardiaques ou musculaires sont de l'ordre du millivolt. L'EEG est ainsi facilement artéfacté par des activités musculaires ou cardiaques. L'échantillonnage spatial d'un EEG est défini par le nombre d'électrodes tandis que l'échantillonnage temporel est défini par la fréquence d'échantillonnage. L'EEG présente ainsi une excellente résolution temporelle mais une résolution spatiale limitée(2).

Les signaux EEG sont habituellement décrits en termes de bandes de fréquences : δ (0,2-3,5 Hz), θ (4-7,5 Hz), α (8-13 Hz), β (14-30 Hz), γ (30-90 Hz) et les oscillations hautes fréquences (>90 Hz). Chez un sujet adulte, conscient, à la veille et au repos, une activité de fond postérieure, dans la bande alpha, réactive à l'ouverture des yeux est enregistrée (rythme alpha). Ce rythme reflète des oscillations rythmiques entre les noyaux postérieurs du thalamus et les aires corticales postérieures.

Au cours du sommeil lent stades II et III, on enregistre des fuseaux (ou spindles) qui sont le reflet d'oscillations entre les noyaux réticulaires thalamiques et des régions corticales étendues. Des études mettent en évidence que les différents stades de sommeil (sommeil lent et sommeil paradoxal) sont observés chez les patients en état de conscience minimal, mais pas chez les patients en état végétatif(7). La présence de fuseaux de sommeil atteste donc possiblement d'une préservation de la connectivité thalamo-corticale.

III. Comment utiliser l'EEG en réanimation ?

L'EEG standard est habituellement réalisé en réanimation avec un montage de 9, 12 ou 21 électrodes, positionnées selon le système 10-20 (emplacement des électrodes sur le cuir chevelu). Le montage 21 électrodes comprenant les électrodes de la ligne médiane doit être privilégié(2,3). On place systématiquement une dérivation ECG, afin de rechercher des troubles du

rythme ou de la conduction(8). Cette dérivation extra-encéphalique aide également à mieux identifier les artéfacts. En cas de crise d'épilepsie, l'enregistrement vidéo concomitant et une polygraphie musculaire permettent de mieux corréler les modifications électriques aux manifestations cliniques(3). L'environnement de réanimation est souvent responsable de nombreux artéfacts (mouvements, ventilation mécanique, couverture chauffante, nutrition, matelas pneumatique, seringues électriques, etc), nécessitant de limiter les dispositifs non essentiels durant l'enregistrement. Si des artéfacts musculaires sont objectivés, il est parfois nécessaire de recourir à la curarisation transitoire des patients sédatisés. Si le patient n'est pas conscient et que l'EEG est réalisé à visée pronostique, la curarisation peut être discutée même en l'absence de sédation associée. En dehors du diagnostic de mort encéphalique, l'enregistrement EEG standard dure 20 minutes. Durant l'enregistrement, plusieurs épreuves de stimulations sont réalisées : auditives (claps des mains, appel du patient) et douloureuses (compressions du lit de l'ongle ou du sternum). Celles-ci permettent d'apprécier la réactivité à la fois sur le plan clinique et EEG. En cas de crise d'épilepsie, l'enregistrement sera prolongé d'au moins 15 minutes après l'administration d'un traitement antiépileptique, afin de documenter une amélioration clinique/EEG, ou de rechercher la réapparition de décharges rythmiques ou d'anomalies paroxystiques qui feraient discuter une incrémentation des thérapeutiques(9). Enfin, l'interprétation de l'EEG n'est possible qu'à la lumière du contexte clinique et des potentiels facteurs confondants : sédation, traitements antiépileptiques, traitements potentiellement neurotoxiques(10).

IV. Interprétation et classifications

Avant d'interpréter un EEG, les paramètres d'enregistrement et de relecture sont caractérisés :

- **Le montage utilisé** : monopolaire (enregistrement d'une différence de potentiel entre une électrode active et une référence) ou bipolaire (différence de potentiel entre deux électrodes actives)
- **En cas de montage bipolaire** : montage longitudinal (d'avant en arrière, **Figure 1**) ou transverse (d'un côté à l'autre)
- **Le nombre d'électrodes**
- **Les filtres** : filtre passe-haut (filtre qui laisse passer les hautes fréquences et qui

atténue les basses fréquences, habituellement 0,3 ou 1 Hz) et filtre passe-bas (laisse passer les basses fréquences, atténue les hautes fréquences, habituellement 120 ou 70 Hz) définissant la bande passante (bande de fréquences des activités électriques cérébrales étudiées)

- **Le gain** : habituellement 10 $\mu\text{V}/\text{mm}$ (100 $\mu\text{V}/\text{cm}$)
- **La fenêtre temporelle** : nombre de secondes de tracé par page (habituellement 30 secondes/page en France)

Selon ces différents paramètres (dont certains sont modifiables à la relecture), les grapho-éléments peuvent se présenter de façon variable.

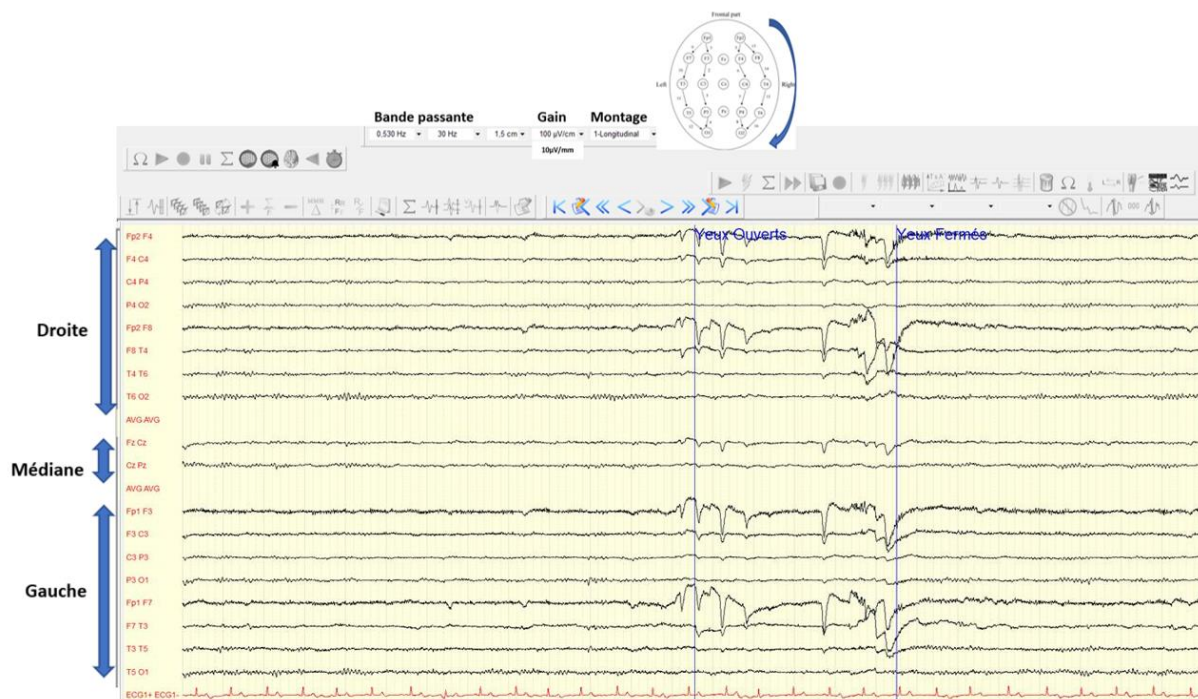


Figure 1. Exemple d'EEG normal. EEG 20 électrodes, montage longitudinal. Les lettres correspondent à la position des électrodes (FP= fronto-polaire ; F= frontal ; P =pariétal ; T= temporal ; O=occipital), les numéros pairs à l'hémisphère droit, impairs à l'hémisphère gauche et la lettre Z à la ligne médiane. La lecture se fait en 100 $\mu\text{V}/\text{cm}$ (10 $\mu\text{V}/\text{mm}$). On observe un rythme alpha symétrique et bien organisé (mieux visible en postérieur) et une réactivité à l'ouverture des yeux. Les grapho-éléments visibles en fronto-polaire et frontal correspondent à des artéfacts de clignement oculaires liés à l'ouverture des yeux du patient.

a. Activité de fond

Pour décrire l'activité de fond, il convient d'adopter une méthode systématique évaluant (**Figure 2**) :

- **L'amplitude du rythme de fond** (mesurée de « pic-à-pic ») : physiologiquement, l'amplitude est entre 20 et 150 μV . On parle d'atténuation/hypo-voltage quand l'activité est majoritairement entre 10 et 20 μV et de suppression quand l'ensemble des activités est $<10 \mu\text{V}$.
- **La continuité** : physiologiquement, le tracé est continu c'est-à-dire normo-volté ($>20 \mu\text{V}$) durant tout l'enregistrement. On recherche des périodes d'atténuation/hypo-voltage (10-20 μV) ou de suppression ($< 10 \mu\text{V}$). Dans ce cas, il convient d'apprécier la durée de ces périodes en pourcentage de l'ensemble du tracé, pour distinguer des tracés quasi-continus (atténuation/ suppression $<10\%$ du temps d'enregistrement), discontinus (atténuation/suppression pendant 10-49% du temps d'enregistrement), burst-suppression (suppression pendant $>50\%$ de l'enregistrement) ou de suppression ($<10 \mu\text{V}$ durant tout l'enregistrement).
- **La fréquence dominante** : l'activité se décompose en bandes de fréquences : delta, thêta, alpha et bêta. A la veille, au repos et chez

l'adulte, une activité dans la bande alpha, à prédominance postérieure et réactive à l'ouverture des yeux est enregistrée. Le rythme alpha est défini par son organisation spatiale, sa fréquence et sa réactivité à l'ouverture des yeux. On parle de tracé ralenti lorsque la fréquence prédominante est thêta ou delta.

- **La spatialisation et la symétrie** : le tracé est bien spatialisé lorsque le rythme de fond alpha prédomine au niveau des dérivations postérieures. La fréquence de l'activité de fond doit également être symétrique. Une asymétrie est définie par une différence hémisphérique $\geq 50\%$ en amplitude et ≥ 1 Hz en fréquence(11).

b. Réactivité

Chez un sujet adulte, normal, en veille calme, on enregistre un rythme alpha (postérieur, dans la bande alpha, réactif : disparaissant à l'ouverture spontanée des yeux). Chez les patients présentant un trouble de la vigilance, pour déterminer la réactivité, on recourt à des stimulations auditives et nociceptives réalisées de manière bilatérale, répétées et idéalement standardisées(2,3). La réactivité du tracé est définie par des modifications reproductibles suite aux stimulations(11). L'appréciation de ces modifications peut être difficile et est source d'une variabilité inter-observateurs (12,13).

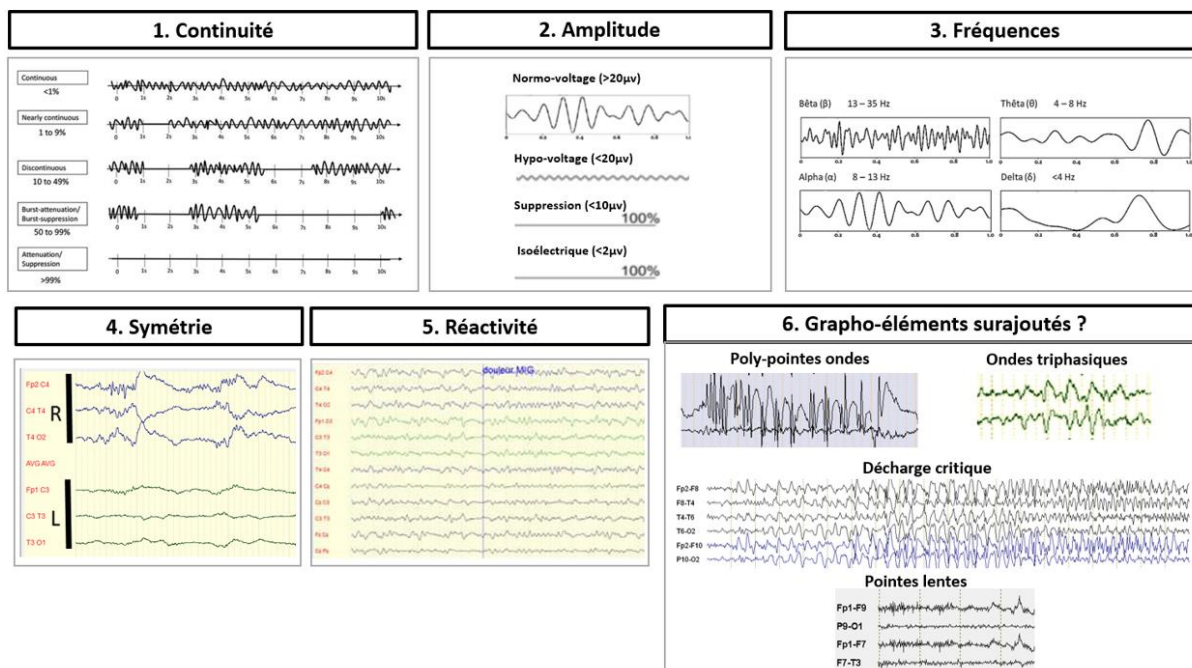


Figure 2. Illustration de l'approche systématique de lecture de l'EEG (Adapté de Velly et al, Annales Francaises d'Anesthésie et de Reanimation 31 (2012)(29) et de Hirsch et al, J Clin Neurophysiol. 2021 (15)). On identifie d'abord l'activité de fond (continuité, amplitude, fréquence et symétrie) puis la réactivité du rythme de fond et ensuite la recherche de grapho-éléments surajoutés. L : left, R :right ; μV : microvolt ; MIG :membre inférieur gauche.

c. Grapho-éléments

L'analyse des grapho-éléments doit également suivre une méthodologie systématique : morphologie, répartition (diffuse/focale), organisation spatiale et temporelle (périodique, rythmique).

i. Grapho-éléments physiologiques du sommeil

Il existe différentes figures physiologiques du sommeil : les pointes vertex, les complexes K et les fuseaux. Ces éléments sont enregistrés en sommeil lent et s'accompagnent d'un rythme de fond ralenti. La pointe vertex se caractérise par sa topographie (maximale au vertex) et sa

morphologie (onde aigüe négative de morphologie raide et de durée < 0.5 sec). Elle peut survenir de façon isolée ou en bouffées. Le complexe K se caractérise par une grande onde lente négative (vers le haut) suivie d'une composante positive (vers le bas) durant ≥ 0.5 secondes, et prédomine sur les dérivation fronto-centrales bilatérales. Il est fréquemment associé à des fuseaux de sommeil (aussi appelés *spindles*). Les fuseaux de sommeil sont reconnaissables par leur morphologie sinusoïdale, leur fréquence comprise entre 11 et 16 Hz, leur durée comprise entre 0.5 et 4 secondes et leur projection bilatérale prédominant au niveau des dérivation supra-sylviennes (**Figure 3**).

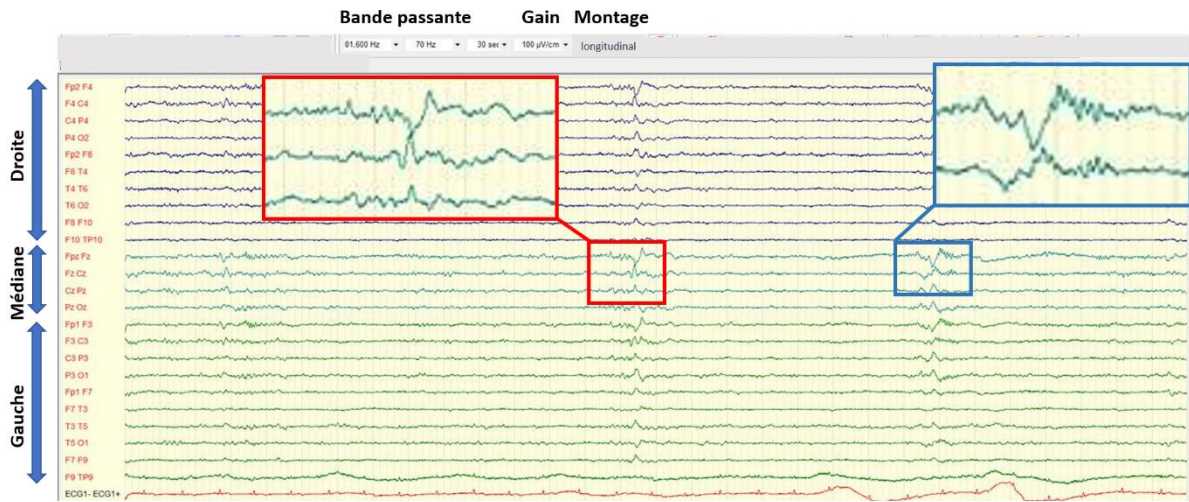


Figure 3. figures physiologiques du sommeil de type complexe K (encadré rouge) et fuseaux (encadré bleu).

ii. Morphologie des grapho-éléments pathologiques

Les ondes lentes sont définies comme des grapho-éléments de durée supérieure à 200 ms), qui peuvent s'organiser de manière mono, bi ou triphasique. Elles sont généralement de grande amplitude ($> 70 \mu V$). Initialement décrites dans l'encéphalopathie hépatique, les ondes triphasiques se rencontrent dans d'autres étiologies d'encéphalopathies métaboliques. Les ondes triphasiques se caractérisent typiquement par une première déflexion négative (vers le haut) suivie d'une composante positive (vers le bas) puis à nouveau négative. De manière trompeuse, elles peuvent être atténuées par les benzodiazépines.

Les anomalies paroxystiques désignent des grapho-éléments de début brusque, qui atteignent rapidement leur amplitude maximale et se terminent brusquement. Du fait de leur caractère abrupt et ample, on dit également qu'elles se « détachent » de l'activité de fond. Ce terme regroupe les pointes (durée < 70 ms), les pointes-ondes (pointes immédiatement suivies d'une onde lente), les poly-pointes, les poly-pointes-ondes, les pointes lentes (durée 70-200 ms)(14).

Les « *extreme delta-brush* » sont des grapho-éléments décrits chez les patients porteurs d'une encéphalite dys-immune de type anti-NMDAr(15). Elles correspondent à des anomalies lentes delta diffuses sur lesquelles se surajoutent

des bouffées de rythmes rapides (dits « brushes »)(16).

iii. Répartition spatiale des grapho-éléments

Une projection diffuse des grapho-éléments pathologiques oriente vers une souffrance globale (encéphalopathie métabolique, toxique, médicamenteuse ou anoxo-ischémique), alors qu'une répartition focale orientera plutôt vers une atteinte focale (tumeur, abcès, encéphalite à HSV ou AVC par exemple).

iv. Organisation spatiale et temporelle des grapho-éléments

L'organisation temporelle des grapho-éléments pathologiques peut être sporadique/isolée, périodique, pseudopériodique ou rythmique. Une organisation périodique désigne des grapho-éléments successifs entrecoupés d'un intervalle libre (ou période) régulier. On distingue des périodes courtes (< 4 secondes) et longues (≥ 4 secondes). La durée des périodes peut donner une orientation étiologique. Ainsi des anomalies périodiques focales de période courte orientent vers un AVC ou une méningo-encéphalite herpétique ; alors que des anomalies focales de période longue orientent vers une tumeur ou un abcès cérébral. On considère que les grapho-éléments s'organisent de façon rythmique lorsqu'ils se succèdent sans intervalle libre entre les anomalies.

La fréquence de cette rythmicité, son évolution et son organisation spatiale sont importants à définir. L'organisation spatiale des grapho-éléments correspond à leur projection au niveau des électrodes de surface. Ainsi, la survenue de pointes qui s'organisent de façon rythmique avec une dynamique d'organisation à la fois dans le temps (modification en fréquence) et dans l'espace (propagation à d'autres dérivations) permet de poser le diagnostic de crise électroencéphalographique (**Figure 2 et vidéo 1**). La crise est également définie comme une décharge de grapho-éléments de fréquence >2.5 Hz durant plus de 10 secondes. La définition de l'EME est plus équivoque, souvent considérée en cas de crises électriques >10 minutes ou durant >20% du tracé sur un tracé de 60 minutes(11).

d. Classifications

Plusieurs classifications ont été proposées pour les patients de réanimation. Historiquement, les classifications de Synek et Young étaient utilisées pour évaluer le pronostic neurologique(17,18). La classification la plus récente et la plus utilisée actuellement est celle proposée par Westhall et al(19). Elle a été proposée pour l'évaluation pronostique post AC et s'appuie sur la terminologie de l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS)(11). Cette classification analyse l'EEG selon son activité de fond, sa réactivité et intègre les grapho-éléments surajoutés(20). Elle classe les EEG en trois catégories : EEG hautement malins, malins et bénins(21)(**Tableau 1**).

Chez des patients présentant une suspicion d'encéphalopathie hépatique (EH), la stadification de l'EEG peut également être utile afin d'évaluer la sévérité de celle-ci (**tableau 2**)(22). La gradation de l'encéphalopathie fait ainsi partie intégrante du score Child-Pugh, qui est corrélé à la mortalité(10,23).

V. Intérêt en réanimation

Il existe de multiples situations pour lesquelles l'EEG est utile, résumées dans le **tableau 3**.

a. Crise ou état de mal épileptique

L'indication la plus urgente est la suspicion de crises ou EME infra-cliniques. La prévalence en réanimation varie selon les études de 8% (patients présentant un coma) à 48% (patients admis pour une crise/coma post critique)(24–27). Ce diagnostic peut être suspecté devant des mouvements anormaux stéréotypés (clonies ou myoclonies). En cas de doute sur le caractère épileptique des mouvements anormaux, l'EEG permet de différencier une authentique crise épileptique d'une manifestation de nature non épileptique. Le diagnostic d'EME peut également être suspecté devant un trouble de vigilance, un syndrome confusionnel ou un retard de réveil après arrêt des sédations, révélant un EME non convulsivant(9)(**vidéo 1**). Une méta-analyse récente incluant près de 20 000 patients de réanimation mettait évidence que la prévalence de l'EME non convulsivant était de 18%. Cette prévalence était supérieure chez les patients pris en charge pour un EME initialement convulsivant et pour une encéphalite infectieuse (33% et 24% respectivement)(28). Ainsi, la plupart des crises en réanimation sont non convulsivantes, rendant l'EEG nécessaire(25). En raison du risque d'apoptoses neuronales et gliales, d'atrophie cérébrale et de séquelles cognitives associées aux EME généralisés non ou insuffisamment traités(29), l'EEG doit être réalisé en urgence(1,2,30). Il existe également une association entre la durée des décharges (dit *burden seizure*) et l'évolution neurologique défavorable, en particulier cognitive(31,32). Dans le cadre des EME réfractaires, les recommandations suggèrent d'utiliser un monitoring continu (EEGc) afin d'évaluer la réponse au traitement sédatif à forte dose(9). L'EEGc pourrait également être utilisé dans les EME non réfractaires, afin de s'assurer de l'absence de crise et d'arrêter la sédation précocement(33).

L'EEG permet également de détecter une activité épileptique chez les patients cérébrolésés, dont la prévalence est relativement hétérogène en fonction du type d'agression cérébrale, mais semble relativement élevée(26,34). Ces crises/EME électriques peuvent s'associer à des anomalies cliniques ou être non convulsivantes. Le

traitement de ces anomalies épileptiques n'est pas toujours associé à une amélioration du pronostic neurologique, les complications épileptiques pouvant refléter la souffrance cérébrale sous-jacente(35). Un essai randomisé a comparé une stratégie de monitoring par EEGc versus intermittent chez des patients de réanimation majoritairement cérébrólésés. Cette étude ne mettait pas en évidence de différence de mortalité entre les deux groupes, bien qu'il existait une différence significative de détection et de traitement de crises électriques en faveur du groupe EEGc(25). En post AC, un essai randomisé comparait un traitement antiépileptique versus placebo dans la prise en charge d'anomalies «épileptiformes» (périodiques) ou «épileptiques». Cet essai suggère que le traitement par antiépileptique n'est pas associé à une amélioration du pronostic neurologique(35). Néanmoins, cette étude incluait des tracés avec anomalies périodiques ou rythmiques sans crise organisée, limitant la possibilité de conclure à l'inefficacité du traitement dans les EME post AC. De plus, des études de cohorte ont objectivé une évolution favorable après traitement antiépileptique des crises/EME, chez des patients qui ne présentaient par ailleurs pas d'autres critères de mauvais pronostic(36–39). Ainsi, les recommandations suggèrent actuellement de traiter par antiépileptiques les crises/EME électriques en post AC(40).

b. Encéphalopathies et encéphalites

La seconde indication est la suspicion d'encéphalopathie aigue, quel que soit l'étiologie suspectée (métabolique, toxique, médicamenteuse, carencielle, hypertensive, hépatique ou liée au sepsis)(10,41,42). L'encéphalopathie correspond au processus physiopathologique d'agression cérébrale(43). L'expression clinique de celle-ci est le trouble de vigilance, qui peut aller du délirium jusqu'au coma(43). L'encéphalopathie peut

également se révéler par un retard de réveil à l'arrêt des sédations. L'EEG peut être utile pour le diagnostic d'encéphalopathie, mettant en évidence la plupart du temps un ralentissement global de l'électrogénèse, majoré par les troubles de la vigilance. On peut également mettre en évidence des anomalies diffuses à type d'ondes lentes bi-triphasiques, qui s'organisent souvent de façon périodique (**Figure 4**)(44). Ces différentes anomalies ne sont pas spécifiques d'un type d'encéphalopathie.

Certains tracés sont en revanche reconnus comme relativement spécifiques de certaines étiologies. Les «*extreme delta brushes*» sont évocateurs d'encéphalites dys-immunes(45), en particulier anti NMDAr(46). L'EEG peut également permettre d'étayer le diagnostic d'encéphalite herpétique. L'encéphalite à HSV entraîne le plus souvent une atteinte bilatérale typiquement temporale interne souvent asymétrique(47). Cette asymétrie peut être mise en évidence sur l'EEG, se manifestant par des grapho-éléments périodiques latéralisés(48). Certaines encéphalopathies/encéphalites sévères peuvent également se compliquer de crises, du fait du processus physiopathologique d'excitotoxicité neuronale(10,41,42).

La place de l'EEG pour évaluer le pronostic des encéphalopathies et des encéphalites reste mal définie. Dans les encéphalopathies liée au sepsis, le caractère discontinu, aréactif ou la présence d'anomalies périodiques semble être associé à la survenue d'un délirium en réanimation, à la mortalité ou à l'évolution neurologique défavorable(49–52). Dans les encéphalites herpétiques sévères, l'EEG aréactif est également associé à un pronostic neurologique défavorable(48). Pour autant, la spécificité de ces différents tracés pour prédire l'évolution neurologique reste limitée(49–52).

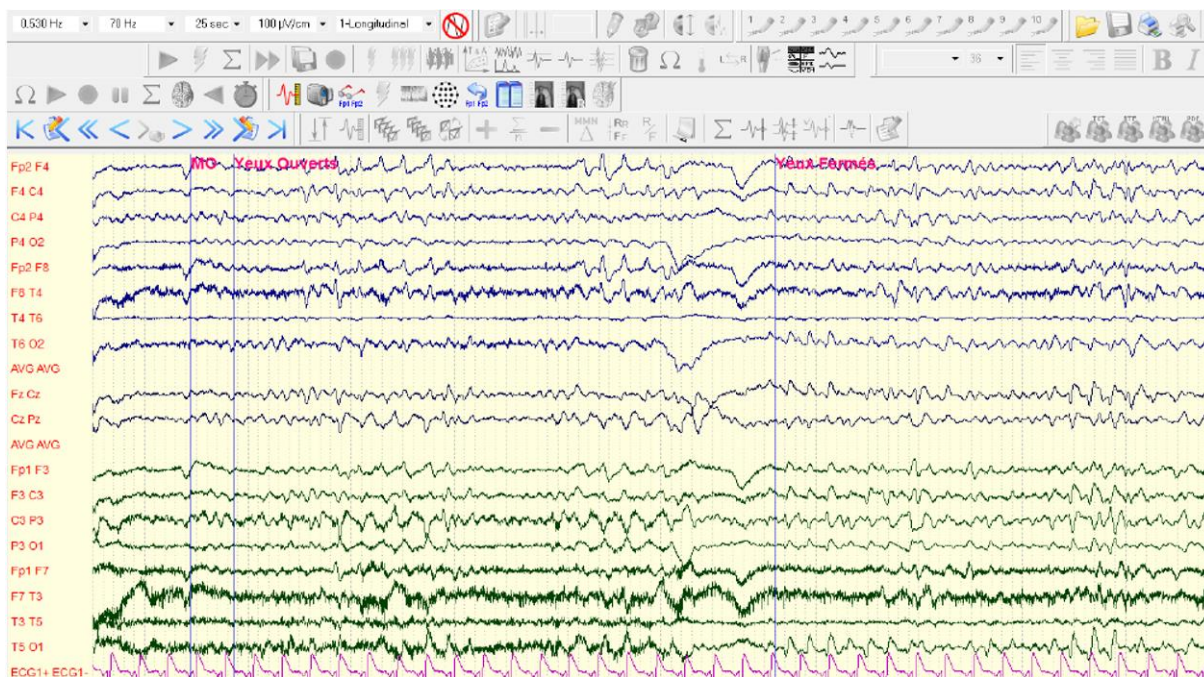


Figure 4. Encéphalopathie médicamenteuse au céfépime chez un patient présentant une insuffisance rénale aigue. EEG 20 électrodes, montage longitudinal. On objective un rythme de fond ralenti, mal spatialisé, symétrique et réactif. Se surajoutent des anomalies périodiques diffuses qui prennent un aspect bi et triphasiques, de période courte (<4 secondes) (cadre rouge), sans dynamique spatio-temporelle, ne correspondant donc pas à des décharges critiques.

c. Etat de mort encéphalique

L'EEG permet de confirmer le diagnostic de mort encéphalique chez un patient présentant un état de mort encéphalique clinique(2,53). L'enregistrement de 30 minutes est réalisé avec un montage bipolaire longues distances (distances inter-électrodes de 10 cm), avec des électrodes EEG aiguilles et une dérivation ECG(3). Il doit être réalisé en l'absence de facteurs confondants potentiels c'est à dire à distance de l'arrêt de la sédation, chez un patient présentant une température $\geq 35^{\circ}\text{C}$, et une pression artérielle moyenne >50 mmHg(3). L'interprétation se fait sans filtres, le gain d'analyse devant être amplifié au maximum (2 à $3\mu\text{V}/\text{mm}$ au lieu de $10\mu\text{V}/\text{mm}$ habituellement). La mise en évidence d'un tracé d'inactivité cérébrale (absence d'activité cérébrale d'amplitude $>2\mu\text{V}$, y compris lors des stimulations auditives et nociceptives) sur deux EEG réalisés à plus de 4 heures d'intervalle permet de confirmer le diagnostic.

d. Monitoring des patients cérébrólésés

Bien que l'EEG ne soit pas la méthode de référence pour la surveillance des patients

cérébrólésés, celui-ci reflète la sévérité de l'atteinte cérébrale et pourrait donc détecter en temps réel l'aggravation neurologique. Après un TC, des grapho-éléments périodiques ou rythmiques observés dans les premières minutes puis une période de suppression transitoire puis un ralentissement global de l'électrogénèse ont été décrits (54). L'aggravation neurologique pourra se traduire par un ralentissement du tracé, une altération de la continuité du tracé. Ces altérations de l'électrogénèse sont corrélées à la charge lésionnelle et à la diminution du débit sanguin cérébral(55). Dans le cadre des HSA anévrismales, l'EEG pourrait détecter un processus ischémique dû à un vasospasme artériel (complication décrite dans environ 35% des cas(56)) par la mise en évidence un ralentissement focal de l'électrogénèse. L'EEG pourrait même permettre de détecter une ischémie lié à un vasospasme plus précocement que le doppler transcrânien(24,57,58).L'ischémie cérébrale est également une complication fréquente post TC, rendant l'EEG également intéressant dans cette indication(59).

e. Evaluation du pronostic neurologique

L'un des principaux intérêts de l'EEG est sa valeur pronostique chez les patients cérébrolésés présentant un trouble de conscience persistant en l'absence de facteurs confondants(2,11,60). Après un TC, plusieurs études ont ainsi mis en évidence une corrélation entre le ralentissement global de l'électrogénèse et l'évolution neurologique défavorable(61). Pourtant, la valeur pronostique de l'EEG reste insuffisante pour prédire l'évolution neurologique de ces patients. En post AC, la valeur pronostique de l'EEG semble mieux documentée. La plupart des études récentes utilisent la classification de Westhall et al. Les tracés « hautement malins » sont associés à une évolution neurologique défavorable, avec une spécificité de 100% et un taux de faux positif nul (21,40,62) (**Figure 5**). Les tracés EEG « malins » présentent en revanche une valeur pronostique plus incertaine (**Tableau 1**)(21,62). A contrario, un tracé

EEG « bénin » (continu, normovolté et réactif) semble prédire l'évolution favorable avec une spécificité entre 56 et 100% (**Tableau 1**)(21,63). Chez les patients présentant un coma après un AVC ou une HSA, la valeur pronostique de l'EEG reste moins bien étayée(64–67). Ces différentes données suggèrent que l'EEG doit être utilisé dans le cadre d'une approche multimodale, intégrant :

- les éléments cliniques : score de Glasgow Coma Scale (GCS) et NIHSS dans l'AVC(68), GCS dans le TC(69), abolition du réflexe photomoteur et cornéen en post AC, état de mal myocloniques précoces (<72h) en post AC(40)
- les potentiels évoqués somesthésiques (21,70)
- les biomarqueurs de lésions neuronales : neurone-specific enolase (NSE) >60 µg/L à J2 ou J3 post AC(40)
- l'imagerie cérébrale (TDM, IRM) : charge lésionnelle et atteinte de structures neuro-anatomiques clés pour le pronostic neurologique(40,69).

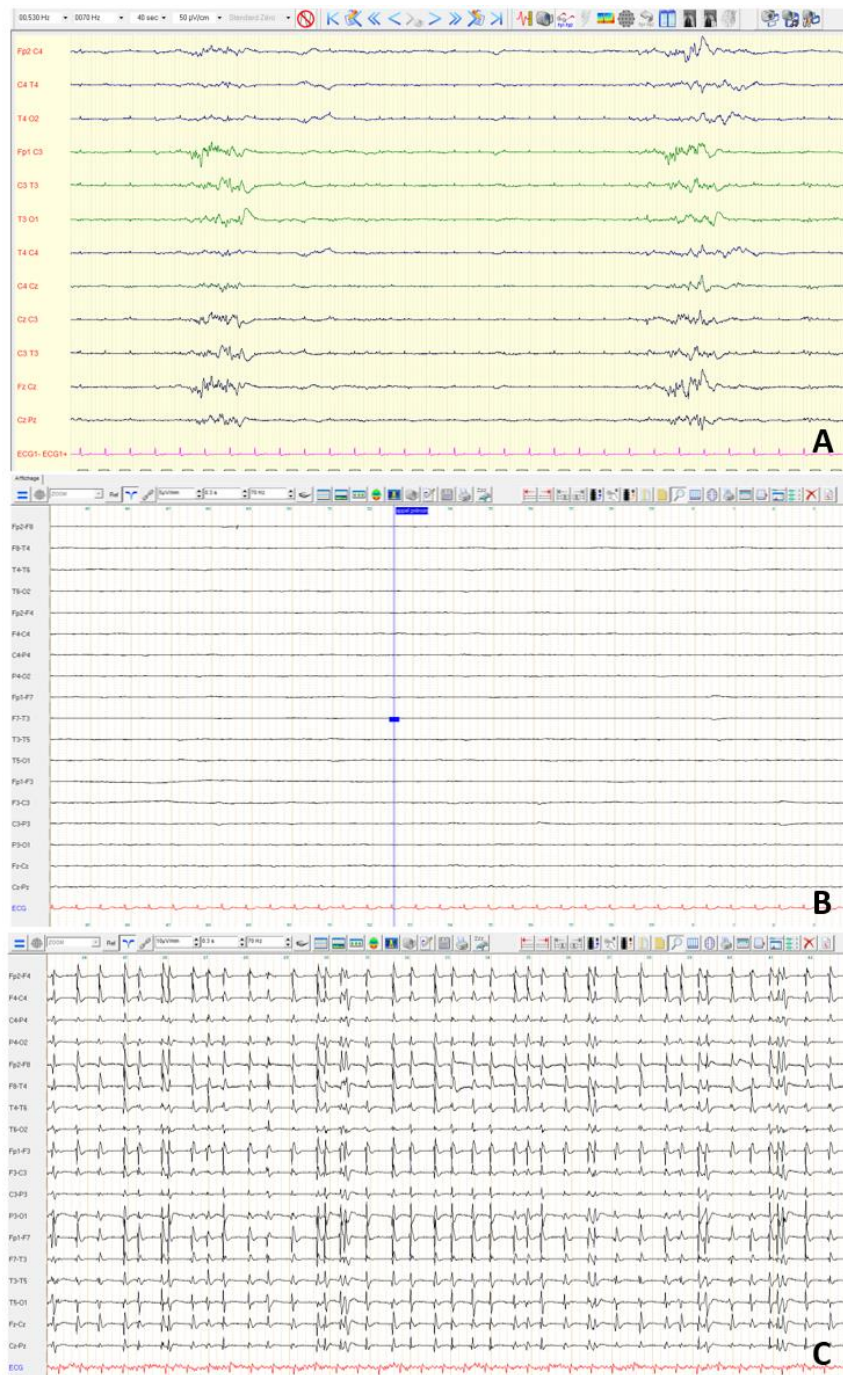


Figure 5. Tracés « hautement malins » selon l'adaptation de la terminologie ACNS par Westhall et al(21). A. EEG 12 électrodes, montage longitudinal. Gain $50\mu\text{V}/\text{cm}$ ($5\mu\text{V}/\text{mm}$). Tracé de burst-suppression (suppression du rythme de fond $<10\mu\text{V}/\text{mm}$ durant $>50\%$ et $<99\%$ du temps de tracé). B. Tracé de suppression (suppression du rythme de fond $<10\mu\text{V}/\text{mm}$ durant tout l'enregistrement). C. Tracé de suppression associé à des grapho-éléments à type de pointes ondes périodiques, diffus, de période courte.

VI. Délai d'enregistrement et facteurs confondants potentiels

a. Délai d'enregistrement

Le délai de réalisation de l'EEG dépend principalement du contexte clinique. En cas de suspicion de crise infra-clinique, l'EEG sera réalisé en urgence afin d'optimiser le traitement anti épileptique(29). Concernant l'évaluation pronostique des patients cérébrolésés, il paraît licite de réaliser un EEG chez un patient qui présente un retard de réveil à 48h d'arrêt des sédations(1,2). Dans le cas particulier de l'évaluation pronostique post AC, le délai d'enregistrement EEG reste largement hétérogène (12h à 7 jours) selon les études(62,63,71,72). Plusieurs études récentes suggèrent que la valeur pronostique de l'EEG obtenu 12-24h après l'AC (souvent sous sédation) serait supérieure à celle d'un EEG tardif >72h(62,63,72,73). En effet, les tracés EEG hautement malins pourraient disparaître au cours du temps(12,72,74). De plus, l'évolution du tracé dans le temps est souvent une information pronostique intéressante. Ces résultats devraient inciter le réanimateur à effectuer un EEG à 24h de l'AC en cas de coma persistant à l'arrêt des sédations et à réitérer l'enregistrement à 72h en l'absence de réveil(2,21).

b. Effets des sédations

La plupart des médicaments sédatifs ont des effets sur l'EEG, qui dépendent de la dose et de la molécule. Les sédations peuvent induire un ralentissement des fréquences de manière dose dépendante (**Tableau 4**). Les benzodiazépines peuvent induire des rythmes rapides diffus. Le propofol et les barbituriques peuvent entraîner une diminution de l'amplitude, un tracé discontinu à doses modérées, un tracé de burst-suppression/suppression à fortes doses. Pour autant, des données récentes suggèrent que l'utilisation de sédation à faible dose (utilisée par exemple pour le contrôle ciblé de la température des premières 24h post AC) n'altère pas la valeur pronostique de l'EEG. Une étude récente menée sur 496 patients mettait en évidence qu'une sédation à des doses dites « légères à modérées » (<3,0mg/kg/h de propofol/équivalent midazolam) n'affectait pas la valeur pronostique de l'EEG, celle-ci étant meilleure à la phase précoce (12-

24h)(72). Ces données suggèrent que l'EEG doit être réalisé idéalement sans sédation, mais que l'utilisation d'une sédation à faible dose n'est pas un frein majeur à l'interprétation (75–77). La prudence s'impose lorsque l'EEG est réalisé sous forte sédation (>3mg/kg/h de propofol/midazolam équivalent), ou en cas d'utilisation d'une association de drogues sédatives, la sédation par midazolam et propofol concomitante diminuant la probabilité de détecter des tracés bénins(72).

c. Effet de l'hypothermie

L'effet propre de la température sur le tracé reste difficile à évaluer indépendamment de l'effet de la sédation. La modification des tracés dépend de la profondeur de l'hypothermie : diminution de l'amplitude et ralentissement des fréquences autour de 33°C, tracé de burst-suppression en dessous de 33°C, aspect isoélectrique autour de 22°C(78,79). En post AC, il existe une étude qui comparait les tracés enregistrés à 33°C et après réchauffement. Cette étude mettait en évidence l'émergence de figures « épileptiformes » lors du réchauffement, mais pas de modification de la continuité ou de la fréquence du rythme de fond(71). Par ailleurs, le contrôle de la température à 36°C (largement utilisé en post AC(80)), n'entraîne pas de modification significative du tracé EEG(78).

V. Perspectives futures

a. Monitoring EEG intermittent et continu

La question du bénéfice d'un EEGc vs intermittent en réanimation reste actuellement débattue. Les recommandations actuelles suggèrent d'utiliser le EEGc chez les patients de réanimation présentant une altération de la conscience(1,81–83). Ces recommandations peuvent être difficiles à appliquer dans les centres manquant de ressources matérielles ou humaines, l'EEGc étant consommateur de temps médical pour l'interprétation, même si des techniques d'analyse quantitative automatisée sont en développement.

Concernant la détection des crises, plusieurs études suggèrent que l'EEGc permet leur détection de manière plus efficace comparé à l'EEG intermittent(25,28,84). L'EEGc semble d'autant plus performant qu'il est mis en place

précocement, puisqu'environ 90% des crises sont détectées dans les premières 24h de monitoring(85). Concernant l'effet du EEGc sur le pronostic, les études sont discordantes(31,32). Une étude rétrospective menée sur 40 000 patients suggère que l'EEGc permet de réduire la mortalité comparé à l'EEG standard (25 vs 39 %)(86). Une seconde étude rétrospective menée sur près de 7 millions de patients objectivait une réduction de la mortalité parmi les 22 000 patients ayant bénéficié d'un EEGc, comparé aux patients n'ayant pas eu d'EEG ou un enregistrement unique(23 vs 28 %)(87). A contrario, une étude prospective menée sur 468 patients mettait en évidence que l'EEGc était associé à une durée d'hospitalisation plus longue et des modifications de traitement antiépileptique plus fréquentes, sans effet sur l'évolution neurologique(88). L'étude randomisée de Rossetti et al comparait une stratégie d'EEGc durant 30 à 48h versus deux EEG réalisés à 48h d'intervalle, chez 364 patients (cérébrolésés ou non) qui présentaient un trouble de vigilance sans crise convulsive. Dans cette étude, l'EEGc était associé à une détection accrue d'anomalies inter-critiques et de crises électriques et permettait une adaptation plus fréquente du traitement, sans effet sur la mortalité(25). En post AC, la valeur pronostique de l'EEGc ne semble pas supérieure à celle de l'EEG itératif(73,89). Ces différentes données suggèrent que l'EEGc doit être utilisé chez le patient cérébrolésé et chez le patient présentant un EME réfractaire(1,9). En l'absence d'accès à l'EEGc, le monitoring par EEG répétés semble être une bonne alternative(90).

b. Montage complet et réduit

Des données récentes s'intéressent à l'utilisation d'EEG à montages réduits de 4 à 8 électrodes, souvent positionnées en bi frontal, bi-fronto-temporal ou en bandeau circonférentiel(91). Ces dispositifs réduits présentent l'avantage d'être moins onéreux pour les réanimations souhaitant s'équiper, de réduire le temps de mise en place des électrodes, et de pouvoir s'utiliser comme un monitoring continu.

Il existe quelques études sur le bénéfice de ces dispositifs, avec des données discordantes. Une

étude récente prospective menée sur 170 patients admis pour suspicion de crises comparait les performances diagnostiques de l'EEG standard versus réduit. Dans cette étude, le montage réduit permettait de détecter des crises épileptiques généralisées avec une valeur prédictive positive (VPP) de 100% mais une sensibilité de 54%. En revanche, les performances diagnostiques du montage réduit pour détecter les autres anomalies EEG (ralentissement du rythme de fond, réactivité, ondes triphasiques, burst-suppression/suppression) étaient relativement faibles (VPP 22 à 55% selon les anomalies)(92). Une seconde étude prospective menée sur 70 patients retrouvait des performances diagnostiques similaires (VPP 94%, sensibilité 68%) pour la détection des crises généralisées mais également focales(93). Ces données soulignent que l'EEG réduit, dont les électrodes sont souvent positionnées en antérieur, présente une sensibilité limitée pour la détection d'une crise focale. En post AC, plusieurs études suggèrent que le montage réduit pourrait détecter les tracés EEG hautement malins(**Figure 5**)(94,95). En revanche, les artefacts de mouvements oculaires captés par les électrodes frontales pourraient induire une détection erronée d'anomalies périodiques(94).

VI. Conclusion

L'utilisation de l'EEG semble prendre une place de plus en plus importante en réanimation. Une approche d'analyse systématique de l'activité de fond, des éventuels grapho-éléments surajoutés, de la réactivité aux stimulations est conseillée. La reconnaissance des tracés hautement malins par le réanimateur est intéressante pour adapter l'intensité des soins, ces tracés étant hautement corrélés à l'évolution défavorable en post AC. L'utilisation d'un monitoring EEG continu pose la question de la formation du réanimateur à l'interprétation des tracés nécessitant une intervention urgente(96). Une standardisation de l'interprétation, une formation du réanimateur et une collaboration étroite avec l'équipe de neurophysiologie semblent être des éléments majeurs pour l'utilisation future de l'EEG en réanimation.

Tables :

Tableau 1, Définitions et valeurs pronostiques des patterns EEG chez le patient présentant un coma persistant en post arrêt cardiaque (adaptés de la terminologie ACNS et de la classification proposée par Westhall et al).

EEG	Patterns	Définition	Taux de faux positifs (%) Avec IC95(%)* pour prédire l'évolution défavorable (Echelle CPC 3-4-5)
EEG hautement malin ≥24h après AC			
	Suppression	Suppression du rythme de fond (<10μV) durant toute la durée du tracé Pas de figures surajoutées	0% IC95 (0-11,7)
	Suppression et anomalies périodiques	Suppression du rythme de fond (<10μV) durant toute la durée du tracé Avec anomalies/ grapho-éléments périodiques surajoutés	0% IC95 (0-23,1)
	Burst suppression (« identical » ou « non identical burst »)	Alternance d'un : - tracé de fond de type suppression (période de suppression >50% et <99%du temps d'enregistrement) - et d'«identical» bursts	0% IC95 (0-20,6)
		Ou alternance de : - tracé de fond de type suppression (période de suppression >50% et <99%du temps d'enregistrement) - et de «non-identical» bursts	0 à 1,4% IC95 (0-3,1)
Tracé malin ≥ 12h après AC			Taux de faux positif (%) IC95(%)* pour prédire l'évolution défavorable (CPC 3-4-5)

Tracé malin : Anomalies rythmiques ou périodiques	Anomalies périodiques Aussi appelées tracés "épileptiformes"	Abondantes anomalies périodiques (pointes ou ondes) durant >50% du tracé, sans critère de crise ou d'EME Et rythme de fond non supprimé	Précoce (<24h après AC) : 0 à 3% IC95 (0-34,8) Tardive (≥24h après AC) : 0 à 33,3% IC95 (0-70,1)
	Anomalies rythmiques Aussi appelées tracés "épileptiformes"	Abondantes anomalies rythmiques (pointes ou ondes) durant >50% du tracé sans critère de crise ou d'EME (<2,5 Hz ou >2,5 Hz durant moins de 10 secondes, et sans organisation spatio-temporelle critique) Et rythme de fond non supprimé	
	Crise Etat de mal épileptique	- décharges de grapho éléments >2,5 Hz durant plus de 10 secondes - ou tout tracé avec grapho- éléments présentant une évolution spatio-temporelle et durant plus de 10 secondes Plusieurs crises électriques soutenues, durant plus de 10 minutes ou plus de 20% des 60 minutes de tracé	0 à 17,4% IC95 (0-26,7)
Tracé malin : Rythme de fond	Rythme de fond discontinu	Période de suppression (<10μV) durant >10% mais <49% du tracé	0 à 13,8% IC95 (0,1-48,2)
	Hypo-voltage	Amplitude < 20 μV	0 à 12,1% IC95(0-29,2)
Tracé malin : Rythme de fond	EEG aréactif	Absence de modification reproductible en amplitude ou fréquence après stimulations	0 à 50% IC95(0-70,9)
Tracé bénin ≥ 12h après AC			Spécificité (%) IC95(%*) Pour la prédiction de l'évolution favorable (CPC 1-2)
Bénin	Rythme de fond continu, normo-volté sans anomalies paroxystiques	Rythme de fond continu et >20μV durant toute la durée du tracé	56,5 à 100% IC95 (45,3-100)

	Ou Rythme de fond quasi-continu, normo-volté sans anomalies paroxystiques et EEG réactif	Période de suppression (<10 μV) pendant <10% du tracé Modification reproductible en amplitude et/ou fréquence après stimulations	57,1 à 85% IC95 (37,2-93)
--	---	--	----------------------------------

EEG : électroencéphalogramme, * les résultats sont indiqués avec les taux de faux positifs pour prédire l'évolution défavorable, et les spécificités pour prédire l'évolution favorable. Les valeurs sont parfois multiples, car ce tableau intègre plusieurs études différentes.

Tableau 2. Classification de l'EEG dans l'encéphalopathie hépatique.

Stades	Tracé EEG
Stade I	Rythme de fond alpha prédominant mais irrégulier et fluctuant, amplitude normale
Stade II	Rythme thêta réactif, surchargé en bouffées delta et ondes triphasiques
Stade III	Rythme de fond delta prédominant, variablement réactif, surchargé en ondes triphasiques
Stade IV	Rythme delta monomorphe à 1-2 Hz aréactif, continu (IVa) ou discontinu (IVb)
Stade V	Tracé isoélectrique

Tableau 3. Indications de l'EEG en réanimation.

Contexte clinique	Objectifs
EME	Diagnostic positif : épilepsies généralisées vs focales Recherche d'un EME non convulsivant Monitoring de l'efficacité du traitement
EME réfractaire (si possible, monitoring cEEG)	Diagnostic positif : épilepsies généralisées vs focales Monitoring de l'efficacité du traitement : <ul style="list-style-type: none"> - Objectif thérapeutique de sédation profonde afin obtenir un tracé de burst suppression ou une disparition des crises électriques durant 24h - recherche d'un « non-contrôle » de l'EME : EME super réfractaire - Adaptation des traitements anti épileptiques

Mouvements anormaux stéréotypés (clonies ou myoclonies)	Recherche d'argument pour une crise ou un EME Recherche d'argument pour un diagnostic différentiel : encéphalopathie (myoclonies d'origine non épileptiques) Recherche d'arguments pour une crise psychogène
Mort encéphalique	Confirmation du diagnostic de mort encéphalique devant un diagnostic clinique
Arrêt cardiaque Traumatisme crânien AVC ischémique ou hémorragique	Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un EME non convulsivant - Evaluation du pronostic neurologique
Hémorragie sous arachnoïdienne	Détection d'arguments pour une ischémie cérébrale liée à un vasospasme artériel (ralentissement localisé) Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un EME non convulsivant - Evaluation du pronostic neurologique
Suspicion d'encéphalite infectieuse ou dys-immune	Recherche d'arguments pour une encéphalite herpétique (grapho-éléments périodiques latéralisés) Recherche d'arguments pour une encéphalite auto immune type anti NMDAr (« extreme Delta Brushes ») Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un EME non convulsivant - Evaluation du pronostic neurologique
Suspicion d'encéphalopathie	Diagnostic positif : ralentissement diffus du rythme de fond de plus en plus marqué avec l'aggravation du trouble de vigilance, ondes triphasiques diffuses à prédominance antérieure, voir tracé aréactif et hypo-volté en cas d'encéphalopathie sévère Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un EME non convulsivant - Evaluation du pronostic neurologique
Coma persistant sans lésion cérébrale primaire connue	Orientation étiologique : <ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un EME non convulsivant - Encéphalopathie : ralentissement diffus, ondes triphasiques diffuses à prédominance antérieure, tracé aréactif et hypo-volté en cas d'encéphalopathie sévère - AVC : asymétrie du tracé EEG ou foyer lent unilatéral

AVC : accident vasculaire cérébral ; EME : état de mal épileptique ; cEEG : EEG continu

Tableau 4. Effet des sédations sur les tracés EEG

Dose de sédation	Conséquences	Type de sédation
Doses faibles	Rythmes rapides médicamenteux	Midazolam
Doses modérées	<p>Effet dose dépendant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ralentissement du tracé : rythme de fond majoritairement dans les bandes thêta puis delta, associé à une augmentation d'amplitude 2. Diminution d'amplitude du tracé (hypovoltage <20 μV mais >10μV) (à dose plus importante) 	Midazolam Propofol Barbituriques
Anesthésie profonde	<p><i>Burst-suppression</i> (suppression durant >50 et <99% de l'enregistrement)</p> <p>Ou</p> <p>Suppression (<10μV durant toute la durée du tracé)</p>	Propofol Propofol associé au Midazolam Barbituriques

Références:

1. Claassen J, Taccone FS, Horn P, Holtkamp M, Stocchetti N, Oddo M, et al. Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med.* août 2013;39(8):1337-51.
2. André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur JP, Azabou E, Boulogne S, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin.* juin 2018;48(3):143-69.
3. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, Convers P, Debs R, Eisermann M, et al. [French guidelines on electroencephalogram]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* déc 2014;44(6):515-612.
4. Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, Duranteau J, Horn J, Oddo M. Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation.* mai 2015;90:158-62.
5. Maciel CB, Barden MM, Youn TS, Dhakar MB, Greer DM. Neuroprognostication Practices in Postcardiac Arrest Patients: An International Survey of Critical Care Providers. *Crit Care Med.* févr 2020;48(2):e107-14.
6. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron.* 4 déc 2013;80(5):1112-28.
7. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain J Neurol.* août 2011;134(Pt 8):2222-32.
8. Chinardet P, Gilles F, Cochet H, Chelly J, Quenot JP, Jacq G, et al. Electrocardiographic Changes at the Early Stage of Status Epilepticus: First Insights From the ICTAL Registry. *Crit Care Med.* 1 mars 2023;51(3):388-400.
9. Outin Herve Papa Gueye, Vincent Alvarez, Stéphane Auvin, Bernard Clair, Philippe Convers, Arielle Crespel, Sophie Demeret, Sophie Dupont, Jean-Christophe Engels, Nicolas Engrand, Yonathan Freund, Philippe Gelisse, Marie Girot, Marie-Odile Marcoux, Vincent Navarro, Andrea Rossetti, Francesco Santoli, Romain Sonnevillie, William Szurhaj, Pierre Thomas, Luigi Titomanlio, Frédéric Villega, Hugues Lefort, Vincent Peigne, Outin Herve. Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. *medecine intensive réanimation* 2019.
10. Le Guennec L, Marois C, Demeret S, Wijdicks EFM, Weiss N. Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach. *Rev Neurol (Paris).* févr 2022;178(1-2):93-104.
11. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1 janv 2021;38(1):1-29.
12. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Hofmeijer J, Hoedemaekers CWE, van Kaam CR, Keijzer HM, et al. Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol.* juill 2019;86(1):17-27.
13. Azabou E, Navarro V, Kubis N, Gavaret M, Heming N, Cariou A, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2 août 2018;22(1):184.
14. Kane N, Acharya J, Beniczky S, Caboclo L, Finnigan S, Kaplan PW, et al. A revised glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and updated proposal for the report format of the EEG findings. Revision 2017. *Clin Neurophysiol Pract.* 2017;2:170-85.
15. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology.* 11 sept 2012;79(11):1094-100.
16. Gavaret M, Iftimovici A, Pruvost-Robieux E. EEG: Current relevance and promising quantitative analyses. *Rev Neurol (Paris).* avr 2023;179(4):352-60.
17. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* avr 1988;5(2):161-74.
18. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* nov 1997;24(4):320-5.
19. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, Wesenberg Kjaer T, Horn J, Ullén S, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology.* 19 avr 2016;86(16):1482-90.
20. Gaspard N. ACNS Critical Care EEG Terminology: Value, Limitations, and Perspectives. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* déc 2015;32(6):452-5.
21. Benganem S, Pruvost-Robieux E, Bouchereau E, Gavaret M, Cariou A. Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge. *Ann Intensive Care.* 8 déc 2022;12(1):111.
22. Kaplan PW, Rossetti AO. EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* juin 2011;28(3):233-51.
23. Guérit JM, Amantini A, Amodio P, Andersen KV, Butler S, de Weerd A, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* avr 2009;39(2):71-83.
24. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* avr 2005;22(2):92-8.
25. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, Rüegg S, Zubler F, Novy J, et al. Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults With

- Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 oct 2020;77(10):1225-32.
26. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, Foreman B, Gaspard N, Gilmore EJ, et al. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med* [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2022]; Disponible sur: <https://link.springer.com/epdf/10.1007/s00134-022-06854-3>
 27. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 25 sept 2007;69(13):1356-65.
 28. Limotai C, Ingsathit A, Thadanipon K, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. How and Whom to Monitor for Seizures in an ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* avr 2019;47(4):e366-73.
 29. Lai A, Outin HD, Jabot J, Mégarbane B, Gaudry S, Coudroy R, et al. Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care Lond Engl.* 30 avr 2015;19(1):199.
 30. Js D, Jw S, Sm S, Mc W. Adult epilepsy. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 4 janv 2006 [cité 5 déc 2022];367(9516). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581409/>
 31. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, Velasquez A, Suwatcharangkoon S, Park S, et al. Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology.* 19 janv 2016;86(3):253-60.
 32. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain J Neurol.* mai 2014;137(Pt 5):1429-38.
 33. Zeidan S, Rohaut B, Outin H, Bolgert F, Houot M, Demoule A, et al. Not all patients with convulsive status epilepticus intubated in pre-hospital settings meet the criteria for refractory status epilepticus. *Seizure.* mai 2021;88:29-35.
 34. Sharma S, Nunes M, Alkhachroum A. Adult Critical Care Electroencephalography Monitoring for Seizures: A Narrative Review. *Front Neurol.* 2022;13:951286.
 35. Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, Blans MJ, Beishuizen A, Tromp SC, et al. Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med.* 24 févr 2022;386(8):724-34.
 36. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, Zanchi C, Carone D, Stabile A, et al. Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology.* 4 déc 2018;91(23):e2153-62.
 37. Dragancea I, Backman S, Westhall E, Rundgren M, Friberg H, Cronberg T. Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav.* août 2015;49:173-7.
 38. Legriél S, Bruneel F, Sediri H, Hilly J, Abbosh N, Lagarrigue MH, et al. Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care.* déc 2009;11(3):338-44.
 39. De Stefano P, Kaplan PW, Quintard H, Seeck M, Sutter R. Nonconvulsive status epilepticus following cardiac arrest: overlooked, untreated and misjudged. *J Neurol.* 8 sept 2022;
 40. 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.* avr 2021;47(4):369-421.
 41. Marois C, Quirins M, Hermann B, Mouri S, Bouzbib C, Rudler M, et al. [Metabolic encephalopathies]. *Rev Med Interne.* févr 2019;40(2):88-97.
 42. Mazeraud A, Righy C, Bouchereau E, Benghanem S, Bozza FA, Sharshar T. Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* avr 2020;17(2):392-403.
 43. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med.* mai 2020;46(5):1020-2.
 44. Kaplan PW, Gélisse P, Sutter R. An EEG Voyage in Search of Triphasic Waves-The Sirens and Corsairs on the Encephalopathy/EEG Horizon: A Survey of Triphasic Waves. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 1 sept 2021;38(5):348-58.
 45. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC. Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) autoimmune encephalitis: A systematic review. *Epilepsy Behav EB.* nov 2020;112:107462.
 46. Gillinder L, Warren N, Hartel G, Dionisio S, O’Gorman C. EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure.* févr 2019;65:20-4.
 47. Sarton B, Jaquet P, Belkacemi D, de Montmollin E, Bonneville F, Sazio C, et al. Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis. *JAMA Netw Open.* 1 juill 2021;4(7):e2114328.
 48. Jeantin L, Dupuis C, Vellieux G, Jaquet P, de Montmollin E, Timsit JF, et al. Electroencephalography for prognostication of outcome in adults with severe herpes simplex encephalitis. *Ann Intensive Care.* 23 févr 2023;13(1):10.
 49. Benghanem S, Cariou A, Diehl JL, Marchi A, Charpentier J, Augy JL, et al. Early Clinical and Electrophysiological Brain Dysfunction Is Associated With ICU Outcomes in COVID-19 Critically Ill Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective Bicentric Observational Study. *Crit Care Med.* 1 juill 2022;50(7):1103-15.
 50. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, Yahiaoui L, Moneger G, Heming N, et al. Early Standard

- Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PloS One*. 2015;10(10):e0139969.
51. Sutter R, Kaplan PW, Valença M, De Marchis GM. EEG for Diagnosis and Prognosis of Acute Nonhypoxic Encephalopathy: History and Current Evidence. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. déc 2015;32(6):456-64.
 52. Ferlini L, Maenhout C, Crippa IA, Quispe-Cornejo AA, Creteur J, Taccone FS, et al. The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: an observational prospective study. *Crit Care Lond Engl*. 9 mai 2023;27(1):179.
 53. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, Vargiolu A, Smith M. Variability in brain death determination in europe: looking for a solution. *Neurocrit Care*. déc 2014;21(3):376-82.
 54. Ianof JN, Anghinah R. Traumatic brain injury: An EEG point of view. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(1):3-5.
 55. Velly L, Pellegrini L, Bruder N. EEG en réanimation : quelles indications, quel matériel ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 juin 2012;31(6):e145-53.
 56. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg*. sept 1974;41(3):310-20.
 57. Chen HY, Elmer J, Zafar SF, Ghanta M, Moura Junior V, Rosenthal ES, et al. Combining Transcranial Doppler and EEG Data to Predict Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology*. 1 févr 2022;98(5):e459-69.
 58. Hänggi D, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Monitoring and detection of vasospasm II: EEG and invasive monitoring. *Neurocrit Care*. sept 2011;15(2):318-23.
 59. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, Chatfield DA, Bradley PG, Johnston AJ, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain J Neurol*. août 2005;128(Pt 8):1931-42.
 60. Comanducci A, Boly M, Claassen J, De Lucia M, Gibson RM, Juan E, et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group. *Clin Neurophysiol*. nov 2020;131(11):2736-65.
 61. Haveman ME, Van Putten MJAM, Hom HW, Eertman-Meyer CJ, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC. Predicting outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury using electroencephalography. *Crit Care*. 11 déc 2019;23(1):401.
 62. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Kamps MJA, Oddo M, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*. oct 2020;46(10):1803-51.
 63. Sandroni C, D'Arrigo S, Cacciola S, Hoedemaekers CWE, Westhall E, Kamps MJA, et al. Prediction of good neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: a systematic review. *Intensive Care Med*. avr 2022;48(4):389-413.
 64. Gollwitzer S, Müller TM, Hopfengärtner R, Rampp S, Merkel J, Hagge M, et al. Quantitative EEG After Subarachnoid Hemorrhage Predicts Long-Term Functional Outcome. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. janv 2019;36(1):25-31.
 65. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, Reiffurth C, Fabricius M, Dreier JP. Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. juin 2015;22(3):450-61.
 66. Bentes C, Peralta AR, Viana P, Martins H, Morgado C, Casimiro C, et al. Quantitative EEG and functional outcome following acute ischemic stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. août 2018;129(8):1680-7.
 67. Sutcliffe L, Lumley H, Shaw L, Francis R, Price CI. Surface electroencephalography (EEG) during the acute phase of stroke to assist with diagnosis and prediction of prognosis: a scoping review. *BMC Emerg Med*. 28 févr 2022;22(1):29.
 68. Calvet D, Bracard S, Mas JL, French Society of Intensive Care. [Treatment of arterial and venous brain ischemia. Experts' recommendations: stroke management in the intensive care unit]. *Rev Neurol (Paris)*. juin 2012;168(6-7):512-21.
 69. Meyfroidt G, Bouzat P, Casaer MP, Chesnut R, Hamada SR, Helbok R, et al. Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist. *Intensive Care Med*. juin 2022;48(6):649-66.
 70. Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, Bouchereau E, Gavaret M. Evoked- and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *J Clin Neurophysiol [Internet]*. 30 août 2021 [cité 6 déc 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/WNP.0000000000000762>
 71. Kim YJ, Kim MJ, Kim YH, Youn CS, Cho IS, Kim SJ, et al. Background frequency can enhance the prognostication power of EEG patterns categories in comatose cardiac arrest survivors: a prospective, multicenter, observational cohort study. *Crit Care Lond Engl*. 17 nov 2021;25(1):398.
 72. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol*. août 2019;130(8):1263-70.
 73. Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation*. nov 2018;132:29-32.

74. Beuchat I, Solari D, Novy J, Oddo M, Rossetti AO. Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: Correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation*. mai 2018;126:143-6.
75. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, Stevens A, Rampal N, Moeller JJ, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med*. juill 2015;41(7):1264-72.
76. Oddo M, Rossetti AO. Quantitative EEG exploration of sedation in post-resuscitation care. *Resuscitation*. mars 2018;124:A13-4.
77. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, Novy J, White RD, Ben-Hamouda N, et al. Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med*. juill 2017;45(7):e674-82.
78. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, Mandrekar J, Wijdicks EF, White RD, et al. Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology*. 22 janv 2013;80(4):339-44.
79. Setiey A, Challamel MJ, Champsaur G, Samuel D, Courjon J. Proceedings: The effects of profound hypothermia with circulatory arrest on the EEG obtained during operation in the newborn. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. nov 1975;39(5):555-6.
80. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. mars 2022;48(3):261-9.
81. Urbano V, Novy J, Alvarez V, Schindler K, Rüegg S, Rossetti AO. EEG recording latency in critically ill patients: Impact on outcome. An analysis of a randomized controlled trial (CERTA). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. juill 2022;139:23-7.
82. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part II: personnel, technical specifications, and clinical practice. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. avr 2015;32(2):96-108.
83. P LR, Dk M, G C, P V, Mk B, Gm B, et al. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care : a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med [Internet]*. sept 2014 [cité 9 déc 2022];40(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25138226/>
84. Gilmore EJ. Continuous Electroencephalogram-Necessity or Luxury? *JAMA Neurol*. 1 oct 2020;77(10):1211-2.
85. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: indications, limitations, and strategies. *Crit Care Med*. avr 2013;41(4):1124-32.
86. Ney JP, van der Goes DN, Nuwer MR, Nelson L, Eccher MA. Continuous and routine EEG in intensive care: utilization and outcomes, United States 2005-2009. *Neurology*. 3 déc 2013;81(23):2002-8.
87. Hill CE, Blank LJ, Thibault D, Davis KA, Dahodwala N, Litt B, et al. Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology*. 1 janv 2019;92(1):e9-18.
88. Khawaja AM, Wang G, Cutter GR, Szaflarski JP. Continuous Electroencephalography (cEEG) Monitoring and Outcomes of Critically Ill Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 4 févr 2017;23:649-58.
89. Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO. Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. *Crit Care Lond Engl*. 4 sept 2013;17(5):R190.
90. Gaspard N, Westover MB, Hirsch LJ. Assessment of a Study of Continuous vs Repeat-Spot Electroencephalography in Patients With Critical Illness. *JAMA Neurol*. 1 mars 2021;78(3):369.
91. Battaglini D, Pelosi P, Robba C. The Importance of Neuromonitoring in Non Brain Injured Patients. *Crit Care Lond Engl*. 22 mars 2022;26(1):78.
92. Tanner AEJ, Särkelä MOK, Virtanen J, Viertiö-Oja HE, Sharpe MD, Norton L, et al. Application of subhairline EEG montage in intensive care unit: comparison with full montage. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. juin 2014;31(3):181-6.
93. Young GB, Sharpe MD, Savard M, Al Thenayan E, Norton L, Davies-Schinkel C. Seizure detection with a commercially available bedside EEG monitor and the subhairline montage. *Neurocrit Care*. déc 2009;11(3):411-6.
94. Pati S, McClain L, Moura L, Fan Y, Westover MB. Accuracy of Limited-Montage Electroencephalography in Monitoring Postanoxic Comatose Patients. *Clin EEG Neurosci*. nov 2017;48(6):422-7.
95. Touchard C, Cartailier J, Vellieux G, de Montmollin E, Jaquet P, Wanono R, et al. Simplified frontal EEG in adults under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 13 mai 2021;11(1):76.
96. Legriél S, Jacq G, Lalloz A, Geri G, Mahaux P, Bruel C, et al. Teaching Important Basic EEG Patterns of Bedside Electroencephalography to Critical Care Staffs: A Prospective Multicenter Study. *Neurocrit Care*. févr 2021;34(1):144-53.

4. Qu'est-ce que la réponse P300 et pourquoi s'y intéresser?

Comme nous l'avons vu dans les travaux ci-dessus, les potentiels évoqués auditifs tardifs peuvent apporter des informations orientant vers un bon pronostic neurologique avec les réponses de *mismatch-negativity* et la réponse P300.

La « *mismatch-negativity* » ou négativité de discordance (MMN) est une réponse enregistrée sur le scalp, classiquement entre 100 et 250 ms après l'écoute d'un stimulus déviant au sein de stimuli standards, majoritairement sur les électrodes fronto-centrales. Cette réponse reflète un processus dit « automatique » de traitement de la différence acoustique entre deux stimuli auditifs, l'un fréquent, l'autre plus rare (différents par leur durée, leur fréquence en hertz ou leur intensité par exemple), regroupés dans un paradigme auditif appelé « *oddball* ». Sa présence dans un contexte de trouble de conscience, a fortiori d'origine post-anoxique, est un marqueur neuro-pronostique fort pour un « bon » devenir neurologique, c'est-à-dire l'apparition d'une réponse aux ordres simples dans la cohorte originale de l'équipe de Fischer et al. (2006). Les générateurs de cette réponse MMN sont majoritairement situés dans le cortex temporal et dans le faisceau arqué (Liebenthal et al., 2003; Minks et al., 2014; Näätänen et al., 2004; Opitz et al., 2002; Rinne et al., 2005; Sabri et al., 2006; Schröger, 1997).

La réponse P300 est une réponse qui a été découverte dans les années 1960 (Chapman & Bragdon, 1964; Sutton et al., 1965) grâce à l'utilisation de paradigmes de type *oddball* (associant un stimulus rare aléatoirement présent au sein de stimuli fréquents). Ces premiers enregistrements de réponse P300 ont été réalisés via un paradigme *oddball* visuel (stimulus visuel rare parmi des stimuli visuels fréquents). Par la suite, des paradigmes auditifs (N. K. Squires et al., 1975), somesthésiques (Desmedt & Robertson, 1977; Naeije et al., 2016; Snyder et al., 1980; Yamaguchi & Knight, 1991) et multi-modaux (Işoğlu-alkaç et al., 2007) ont également été développés pour susciter des réponses P300. La réponse P300 apparaît lorsque le sujet détecte et oriente son attention vers le stimulus déviant (ou rare) et correspond à l'activation d'un large réseau fronto-pariétal incluant notamment le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex orbitofrontal, mais également les régions temporales (gyrus temporal supérieur et moyen, hippocampe et amygdale, aire temporo-basale et la jonction temporo-pariétale) ainsi que les aires pariétales postérieures bilatérales, le cortex pariétal inférieur et latéral et la jonction pariéto-occipitale (Anderer et al., 1998; Baudena et al., 1995; Crottaz-Herbette & Menon, 2006; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois, et al., 1995; Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Marinkovic, et al., 1995; Halgren et al., 1980, 1998; He et al., 2001; Hegerl & Frodl-Bauch, 1997; Horn et al., 2003; Kiehl et al., 2001; Kiss et al., 1989; Knight et al., 1989; Linden, 2005; Lovrich et al., 1988; McCarthy & Wood, 1987; Mulert et al., 2004; Neshige & Lüders, 1992; Nishitani et al., 1999; Sabri et al., 2006;

Smith et al., 1990; Stapleton & Halgren, 1987; Tarkka et al., 1995; Wang et al., 2003). Certains auteurs ont également rapporté des activations thalamiques (Kiehl et al., 2001; Yingling & Hosobuchi, 1984) ou des noyaux gris centraux (Kiehl et al., 2001; Rektor et al., 2003). Sa latence est influencée par la difficulté à discriminer le stimulus cible (déviant) du stimulus standard (ou fréquent). Son amplitude est corrélée à la rareté et la saillance du stimulus cible (Picton, 1992).

Cette réponse est supposée refléter un processus cognitif endogène au patient, en lien avec une tâche cognitive attentionnelle. On notera cependant que selon les études, la réponse P300 a pu, ou non, être enregistrée au cours du sommeil lent (Perrin et al., 1999; Strauss et al., 2015), laissant supposer une implication cognitive moindre (et une influence du niveau de conscience sur l'enregistrement de cette réponse).

En routine clinique, la recherche de la réponse P300 a longtemps été utilisée en psychiatrie, comme aide au diagnostic de schizophrénie. En effet, dans cette pathologie, l'amplitude de la réponse P300 est très souvent réduite, reflétant probablement les difficultés de ces patients à percevoir des informations de leur environnement (et notamment lorsqu'elles sont nouvelles). Cette indication de la P300 a cependant peu à peu diminué, notamment en raison de son manque de sensibilité, d'autres situations pathologiques (Gangadhar et al., 1993; Hesselbrock et al., 2001; Polich et al., 1990; Salisbury et al., 1999) mais également physiologiques (Knight, 1987; Patterson et al., 1988; Turetsky et al., 1998) pouvant altérer les réponses P300. Pour une revue plus complète sur l'utilisation de la réponse P300 en contexte de schizophrénie, voir la revue de l'équipe de Turetsky (2015).

La réponse P300 regroupe en fait plusieurs composantes (Barry et al., 2020) : certaines sont précoces (entre 230 et 280 ms chez les sujets sains) et de topographie plutôt frontale comme la "P3a", d'autres plus tardives et recrutant un plus large réseau fronto-pariétal telles que la "P3b" ou la "novelty P3" (entre 250 et 380 ms chez les sujets sains). Ces composantes diffèrent également selon la tâche demandée au participant au cours du paradigme oddball. Ainsi, la P3a est ample en réponse aux stimuli déviants (qu'ils soient attendus ou non par le participant, au cours d'une tâche active en lien avec ces stimuli déviants ou non) alors que la P3b est large aux stimuli déviants "attendus" par le participant (N. K. Squires et al., 1975). La "Novelty P3" correspond à une composante enregistrée en réponse à un stimulus déviant "non cible" : le participant écoute des stimuli fréquents, a pour consigne de compter des déviants et entend, dans une faible occurrence des stimuli "déviants, non cibles", à l'origine d'une réponse "Novelty P3" (Courchesne et al., 1975).

La composante P3b pourrait, selon certains auteurs, constituer un corrélat neuronal de conscience car il nécessiterait une véritable implication du sujet dans une tâche cognitive en lien avec la mémoire de travail (Polich, 2007) notamment, y compris chez les sujets en état de conscience altérée (Del Cul et al., 2007; Wijnen et al., 2014). Ce sujet fait cependant encore

l'objet de débat, certains chercheurs ayant mis en évidence qu'une réponse P3b pouvait être enregistrée y compris en réponse à un stimulus présenté de façon subliminal (Doradzińska et al., 2020). Dans cette étude, l'amplitude de la réponse P3b dépendait également de la pertinence du stimulus pour le sujet (avec une réponse P3b plus ample en réponse au propre prénom du sujet comparativement à d'autres prénoms dits "contrôles"). Certains paradigmes ont été développés pour différencier cette réponse P3b au sein de la réponse P300; par exemple le paradigme local-global (Bekinschtein et al., 2009). Dans ce paradigme, les stimuli auditifs sont organisés de façon à induire 2 niveaux de "déviance" au moyen de séquences de 5 stimuli: ces séquences sont constituées soit de 5 stimuli identiques soit de 4 stimuli identiques et un stimulus déviant (en dernière position). Dans cette dernière séquence, on observe donc un niveau "local" de déviance, "au sein de la séquence des 5 stimuli". Le second niveau de déviance, dit à l'échelle "globale" (ou "à travers les séquences de stimuli") repose sur l'organisation des séquences de 5 stimuli : ces séquences de 5 stimuli se répètent de façon identique (par exemple celles avec 5 stimuli identiques) et, dans 20 % des cas, la séquence des 5 stimuli diffère (par exemple avec 4 stimuli identiques et 1 stimulus déviant). Pour percevoir cette déviance "globale" le sujet doit donc avoir "mémorisé" l'existence d'une répétition d'une séquence de 5 stimuli et identifié la séquence "différente" comme "déviante" ce qui nécessite une plus grande implication cognitive que de distinguer uniquement une variation à l'échelle "locale". Ceci implique une participation plus importante de l'attention et de la mémoire à court terme du patient et les réponses P300 générées par cette séquence "déviante" se localisent de façon plus postérieure (pariétale) par rapport à celles élicitées par les déviants "locaux" qui ont une localisation plus antérieure, fronto-centrale, rappelant la topographie de la MMN ou de la P3a. Par ailleurs, la réponse P300 est d'autant plus ample que le stimulus est pertinent pour le patient, ce qui a motivé certains chercheurs à utiliser le propre prénom du patient pour enregistrer cette réponse P300 (Berlad & Pratt, 1995; Wood & Cowan, 1995), inspirés pour cela de travaux antérieurs sur l'effet "*cocktail party*" (Moray, 1959). Ce besoin "d'amplifier" l'amplitude de la réponse P300 se justifie par le faible rapport signal / bruit de cette réponse qui résulte de la nature du paradigme de stimulation qui la génère : en effet, elle n'est obtenue qu'en réponse à un stimulus rare (K. C. Squires et al., 1976). Or, en potentiels évoqués, la qualité du signal est permise grâce au moyennage de nombreuses stimulations pour annuler les artéfacts liés au patient lui-même (autres activités cérébrales que celles évoquées par le stimulus, activité électrique cardiaque, globes oculaires, etc.) mais également à son environnement. Le contexte particulier des soins intensifs est en effet un milieu particulièrement propice aux artéfacts électriques liés à l'environnement du patient (lit électrique, alimentation entérale, seringues électriques, ventilateur, etc.). Pour toutes ces raisons l'utilisation du prénom du patient pour générer une réponse P300 a été développée en France dans les années 2000 par les équipes des hôpitaux de Lyon (Fischer

et al., 2008). Dans ce paradigme, le propre prénom du patient est utilisé comme stimulus déviant avec une occurrence de 4 %, au sein de stimuli fréquents sous forme de sons purs dits standards (81 % des stimuli, sons purs à 800 Hz, 75 ms de durée, 80 dB) et déviants (15 % des stimuli, sons purs à 800 Hz, 35 ms de durée, 80 dB). Ces bouffées tonales différentes ont pour objectif d'enregistrer de façon simultanée la réponse MMN sur laquelle nous ne nous attarderons pas dans ce manuscrit. En pratique courante, ce paradigme appelé "*own-name*" est utilisé de façon passive en réanimation, c'est-à-dire sans qu'une tâche active ne soit demandée au patient à visée de neuropronostication (André-Obadia et al., 2018). En effet, la même équipe lyonnaise a montré des valeurs pronostiques intéressantes pour la réponse P3a (composante obtenue passivement) dans les troubles de conscience sur une cohorte de 50 patients évalués majoritairement à la phase subaiguë voire chronique de leur trouble de conscience (en moyenne autour de 20 jours) : la valeur prédictive positive pour un bon pronostic neurologique à 3 mois (défini comme un patient conscient, quel que soit son handicap neurologique) était de 81 % et sa valeur prédictive négative était de 76 %. Lorsque la population était restreinte aux étiologies post-anoxiques de troubles de conscience, les valeurs pronostiques de la réponse P300 étaient encore meilleures (Fischer et al., 2008). Une autre étude, sur une plus petite cohorte de patients (n = 34) en état d'éveil non répondant, évalués à 2-3 mois du traumatisme cérébral initial, montrait également un intérêt de la réponse P3a au propre prénom du patient pour prédire la sortie de cet état d'éveil non répondant à 1 an (Cavinato et al., 2009). Cependant, la valeur diagnostique de la réponse P300 au propre prénom du patient pour discriminer les états de conscience altérés (et notamment discriminer un état d'éveil non répondant et un état de conscience minimale) est très imparfaite puisque cette réponse P300 au propre prénom a également pu être enregistrée chez des patients en état d'éveil non répondant chronique (Fischer et al., 2010). De plus, elle est considérée comme insuffisamment sensible car certains patients diagnostiqués comme en état de conscience minimale ne présentent pas cette réponse P300 à leur prénom (Fischer et al., 2010). Pour ces raisons, un paradigme assez proche a été développé pour être utilisé de façon passive et active : il s'agit d'un paradigme oddball également mais mêlant le propre prénom du patient à 7 autres prénoms équiprobables. Le paradigme est d'abord présenté sous forme d'une écoute passive puis il est demandé au patient de compter combien de fois il entend son prénom au sein du paradigme (Schnakers et al., 2008). Ce paradigme, intéressant par la démonstration de réponses différentes chez certains patients lorsqu'ils s'engagent dans la tâche demandée ("processus d'attention volontaire") comparativement à une situation d'écoute passive est pourtant peu répandu en pratique courante, possiblement en raison du temps de passation nécessaire à la réalisation des deux tâches.

Enfin, on remarque dans cette présentation que nous disposons donc en clinique de deux « outils » très proches (les réponses MMN et P300) pour prédire un « bon » pronostic

neurologique. La vision classiquement acceptée est que la réponse P300 est une réponse nécessitant un niveau d'attention cognitive plus important que la MMN et qu'en principe, tout patient capable de générer une réponse P300 doit pouvoir avoir une réponse MMN. Pour autant, un pourcentage non négligeable de patients a une réponse P300 présente sans réponse MMN enregistrable (22 % dans la cohorte de Fischer en 2008). Dans un travail que j'ai encadré au cours de cette thèse, nous avons investigué avec le Dr Julie Lévi-Strauss cette situation chez les patients en état de conscience altérée d'origine post-anoxique. Notre hypothèse était que les patients présentant des résultats dits "discordants" (MMN absente, P300 présente) pouvaient avoir plus de lésions au niveau des générateurs de la réponse MMN comparativement aux patients présentant des résultats plus classiques « MMN présente, P300 présente ». Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal « Resuscitation » (Impact Factor 6.5) en 2023 et est reproduit ci-dessous. Il montre qu'effectivement, ces patients avec un pattern dit « discordant » ont tendance à avoir significativement plus de lésions temporales sur l'IRM cérébrale réalisée au moment du bilan neuro-pronostique que les patients ayant un pattern concordant (MMN présente, P300 présente). De façon intéressante, ces patients présentaient également plus de lésions au niveau des noyaux gris centraux (structures plus rarement décrites comme impliqués dans la genèse de la réponse MMN, Kiehl et al., 2001; Topalidou et al., 2018). Ce travail est intéressant car il remet en cause la vision « hiérarchique classique » où la MMN est un prérequis à la réponse P300 et propose une nouvelle approche où la MMN et la P300 pourraient être générées de façon indépendante l'une de l'autre, par des structures cérébrales différentes.

Available online at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Resuscitation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resuscitation

Clinical paper

Discrepancies in the late auditory potentials of post-anoxic patients: Watch out for focal brain lesions, a pilot retrospective study



Julie Lévi-Strauss^{a,b,c,*}, Ghazi Hmeydia^{b,d}, Joseph Benzakoun^{b,d},
 Eléonore Bouchereau^{b,e}, Bertrand Hermann^{a,b,e,f,g}, Camille Legouy^{b,e},
 Catherine Oppenheim^{a,b,d}, Tarek Sharshar^{a,b,e}, Martine Gavaret^{a,b,c},
 Estelle Pruvost-Robieux^{a,b,c}

Abstract

Aims: Late auditory evoked potentials, and notably mismatch negativity (MMN) and P3 responses, can be used as part of the multimodal prognostic evaluation in post-anoxic disorders of consciousness (DOC). MMN response preferentially stems from the temporal cortex and the arcuate fasciculus. Situations with discrepant evaluations, for example MMN absent but P3 present, are frequent and difficult to interpret. We hypothesize that discrepant MMN/P3+ results could reflect a higher prevalence of lesions in MMN generating regions. This study presents correlations between neurophysiological and neuroradiological results.

Methods: This retrospective study was conducted on 38 post-anoxic DOC patients. Brain lesions were analyzed on 3T MRI both anatomically and through computation of the local arcuate fasciculus fractional anisotropy values on Diffusion Tensor Imaging sequences. Neurophysiological data and outcome were also analyzed.

Results: Our cohort included 8 MMN-/P3+, 7 MMN+/P3+, 21 MMN-/P3- and 2 MMN-/P3+ patients, assessed at a median delay of 20.5 days since cardiac arrest. Our results show that MMN-/P3+ patients tended to have fewer temporal and basal ganglia lesions than MMN-/P3- patients, and more than MMN+/P3+ patients (p-values for trend: p = 0.02 for temporal and p = 0.02 for basal ganglia lesions). There was a statistical difference across groups for mean fractional anisotropy values in the arcuate fasciculus (p = 0.008). The percentage of patients regaining consciousness at three months in MMN-/P3+ patients was higher than in MMN-/P3- patients and lower than in MMN+/P3+ patients.

Conclusion: This study suggests that discrepancies in late auditory evoked potentials may be linked to focal post-anoxic brain lesions, visible on brain MRI.

Keywords: Auditory evoked potentials, Heart arrest, Hypoxia-ischemia, Brain, Disorders of consciousness, Neurophysiology, Prognosis

Abbreviations: ACNS, American Clinical Neurophysiological Society, AEP, Auditory Evoked Potentials, CNIL, Commission Nationale Ethique et Liberté, CPC, Cerebral Performance Category, CRSr, Coma Recovery Scale revised, DOC, Disorders of Consciousness, DTI, Diffusion Tensor Imaging, EEG, Electroencephalogram, EP, Evoked Potentials, FA, Fractional Anisotropy, FLAIR, Fluid Attenuated Inversion Recovery, GCS, Glasgow Coma Scale, GOSE, Glasgow Outcome Scale Extended, ICU, Intensive Care Unit, IQR, Interquartile Range, MCS, Minimal Conscious State, MMN, Mismatch Negativity, MMN-/P3+, absent MMN, present P3, MMN+/P3-, present MMN, absent P3, MMN+/P3+, present MMN, present P3, MMN-/P3-, absent MMN, absent P3, MRI, Magnetic Resonance Imaging, NSE, Neuron Specific Enolase, ROI, Region of Interest, SON, Subject's Own Name, SSEP, Somatosensory Evoked Potentials, UWS-VS, Unresponsive Wakefulness State – Vegetative State, WLST, Withdrawal of Life-Sustaining Therapies

* Corresponding author at: University Paris Cité, Paris, France.

E-mail address: julie.levi.strauss@gmail.com (J. Lévi-Strauss).

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109801>

Received 2 February 2023; Received in Revised form 22 March 2023; Accepted 11 April 2023

Initials*Neurophysiologists:*

MG Martine Gavaret
EPR Estelle Pruvost-Robieux

Radiologists:

GH Ghazi Hmeydia
JB Joseph Benzakoun

Introduction

Predicting coma awakening and recovery is one of the major challenges for intensive care unit (ICU) teams. Accurate prediction guides the delicate decision of withdrawal of life-sustaining therapies (WLST) and helps to inform families about medical decisions. According to expert recommendations¹ and European guidelines², the assessment of Disorder of Consciousness (DOC) patients should be multimodal, combining clinical and paraclinical evaluations.

Neurophysiological techniques, in particular evoked potentials (EP), have been used for more than thirty years to help predict coma awakening^{3–5}. These potentials represent the cortical integration of sensory stimuli (tactile and proprioceptive with somatosensory evoked potentials (SSEP), auditive for the auditory evoked potentials (AEP)). In contrast to electroencephalogram (EEG), EP allow the assessment of specific neurologic pathways and particular cognitive processes.

Late cognitive auditory EP are composed of the Mismatch Negativity (MMN) and the P3 response, which reflect the auditory discrimination of frequent and rare sounds during a standard oddball paradigm. The MMN and P3 responses are supposed to help distinguish between Unresponsive Wakefulness State-Vegetative State (UWS-VS) and Minimal Conscious State (MCS) patients as they appear to reflect the cognitive integration of the auditory stimuli. The MMN is preferentially generated in the temporal cortex^{6–12}, and in the arcuate fasciculus¹³. It reflects the automatic detection of a novel auditory stimulus over background noise, involving cognitive processes such as working memory and salience detection⁵. The P3 response is thought to originate mainly from the frontal cortex^{11,14–18}. Two types of EP paradigms are usually distinguished: active paradigms using stimuli that assess the patient's ability to interact, such as a motor command¹⁹, and passive paradigms, where no specific instructions are given to the patient. The P3 wave has an earlier P3a component, generated during passive paradigms, and a later P3b component, which is recorded during active paradigms. The P3 response to the Subject's Own Name (SON), performed with a passive paradigm^{20,21}, corresponds to a P3a response. In addition to the auditory discrimination process, the P3 wave reflects a reaction of attention orientation towards an unexpected salient stimulus and relies therefore on wider neuronal networks.

A hierarchical vision of AEP places the P3 response at a higher level of cognitive integration than the MMN, and therefore implies that the MMN could be a prerequisite for obtaining a P3 response. Frequently, however, the MMN response is absent whilst a P3 is recorded (22% of the cohort of Fischer et al., 2008²¹), and for the reason above, this is particularly confusing. In this study we will focus on patients with an absent MMN and a present P3 (termed 'discordant patients' or 'MMN-/P3+' in the subsequent text). Our hypothesis is that MMN-/P3+ patients may have more lesions than those with MMN+/P3+ in the MMN generator regions, in particular the temporal lobe and arcuate fasciculus.

The primary objective of this retrospective study was to correlate neurophysiological results with the topography of brain lesions, and to compare discordant (MMN-/P3+) to concordant (MMN-/P3– and MMN+/P3+) patients in terms of clinical, radiological, and neurophysiological evaluations. The secondary objective was to compare the three groups in terms of 3-month neurological outcome.

Methods**Study population**

Included patients were referred to the neurological ICU of the GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte-Anne between October 2019 and February 2022 for a prognostic evaluation of a DOC defined as unresponsiveness to simple commands after a cardiac arrest. Ours is a referral center providing a multimodal prognostic evaluation on an expected neurologic outcome. After this evaluation, referring centers took WLST decisions following our prognostic assessment and conclusions. All patients received a neurophysiological evaluation at the bedside comprising prolonged (>12 hours) EEG, SSEP, and early and late AEP, performed at least 24 hours after interruption of sedative treatments. Patients also underwent brain magnetic resonance imaging (MRI). This retrospective study has been approved by the local institutional review board under the protocol number D22-R002. The study was performed according to the international ethical guidelines and followed our institutional ethical principles as established by the Commission Nationale Ethique et Liberté (CNIL). The project has been recorded on the website Health Data Hub. An information note was sent to each patient or to their relatives to confirm their non-opposition for the use of personal data.

Clinical data

The collected data²² were the age, sex, duration of no-flow and low-flow, etiology, initial rhythm, resuscitation by a witness, adrenalin given, date of interruption of sedative treatments, presence of a status myoclonus^{2,23} ≤ 72 hours, combined absence of the pupillary and corneal reflexes ≥ 72 hours, the Glasgow Coma Scale (GCS) score and the Coma Recovery Scale revised (CRS_r) score at the time of the prognostic evaluation. Clinical outcome was assessed three months after the evaluation using the Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE)²⁴ through a phone interview with a close relative, or with the patient's physician, using a structured script²⁵. The GOSE scale was dichotomized as good (GOSE 3–8) and poor neurological outcome (GOSE 1–2: persistent vegetative state or death).

Radiological data

Brain 3.0 Tesla MRI (General Electric HealthCare Discovery MR750) were performed within 48 hours from the neurophysiological evaluation.

The MRI protocol included: a 3D T1-weighted sequence, 3D Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR), Diffusion Tensor Imaging

(DTI), and susceptibility sequences. The fractional anisotropy (FA) cartographies were computed using AW Server version 3.2 (General Electric, Buc).

The arcuate fasciculus FA was retrospectively computed by expert radiologists blinded to the rest of the data (GH, JB). FA was computed in a sample of 10 healthy subjects (control group). Regions of interest (ROI) for tract segmentation were placed manually on the color FA maps cross referenced to the anatomic T1-weighted images, in the expected location of the arcuate fasciculus, laterally to the ventricular trigone on an axial view. Aberrant fibers in reference to the known anatomy were removed. Mean diffusivity, mean FA, and tract volume were then computed for each identifiable arcuate fasciculus. The mean FA between left and right arcuate fasciculus was recorded. MRI morphological sequences were re-read for the purpose of the study, blinded to the remaining data. A brain region (temporal, frontal or basal ganglia) was considered affected when the signal changes impacted more than one third of the region in one hemisphere, as shown on morphological sequences.

Neurophysiological data

The recorded data were: EEG interpretation according to the Westhall classification²⁶ based on the standardized American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) terminology (benign, malign or highly malignant pattern)²⁷, presence of a N20 response on SSEP and the late AEP component results (N100, MMN, P3). The EP were recorded at the bedside in the ICU ward, using the Micromed[®] software (Treviso, Italy). The evoked potentials were recorded from Fz, Cz and Pz as active electrodes, with the nose as reference and the shoulder as ground electrode. Needle electrodes were used. The MMN and P3 paradigms used pure sounds at 800 Hz and 80 dB,

delivered binaurally through insert earphones placed in the ear canal. For the MMN oddball paradigm, 85% were 'standard' stimuli with a duration of 75 ms and 15% were 'deviant' stimuli with a duration of 35 ms. The P3 paradigm included 78% of 'standard' pure tone 800 Hz stimuli with a duration of 75 ms, 15% of 'deviant' pure tone 800 Hz stimuli with a duration of 35 ms, and 6% of 'SON', with a maximal duration of 1200 ms. The signal was filtered with an analog bandwidth 0.1–30 Hz. Standard and deviant responses were averaged for each subject, and a difference deviant minus standard curve was computed for the electrodes Fz, Cz and Pz. The MMN response was defined as a negative wave coming from the noise at a latency 100–250 ms from the stimulus onset, at the level of Fz and/or Cz, and the P3 as a positive wave from the noise, at a latency > 200 ms after the SON stimulus, from Fz, Cz and/or Pz. The presence of a N100 response for both the deviant and standard stimuli was required before evaluating the MMN and P3 responses. Amplitude was defined as peak-to-peak amplitude. Latency was defined as the latency of the peak of the P3 response. All EP traces were re-analyzed retrospectively by two expert neurophysiologists (MG and EPR), blinded to details of cardiac arrest, initial EP interpretation, brain MRI lesions, and clinical outcomes at three months.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed with R software version 2022.02.1+461, using nonparametric tests, by an author who was not involved in data interpretation (JLS). A Wilcoxon test was used for quantitative variables and a Fisher test was used for qualitative variables, with a Holm adjustment method for multiple comparison. A two-sided Cochran-Armitage test for trend was used for comparisons of qualitative variables between the three groups. A Kruskal-

Table 1 – Cardiac arrest characteristics and initial prognostic factors between the three groups.

	MMN+/P3+ (n = 7)	MMN-/P3+ (n = 8)	MMN-/P3- (n = 21)	p-value
Utstein variables²²				
Age (years)	70.4 [58.4–70.7]	56.2 [43.1–64.1]	57.3 [47.8–65.0]	0.29
Sex (male)	5 (71.4%)	6 (75.0%)	15 (71.4%)	0.96
Initial rhythm (shockable)	3 (42.9%)	2 (25.0%)	9 (42.9%)	0.76
Event witnessed	7 (100%)	7 (87.5%)	17 (81.0%)	0.21
Adrenaline given (mg)	1.0 [0.3–3.3]	2.0 [1.3–2.0]	2.0 [1.0–5.0]	0.24
CA of cardiac origin	5 (71.4%)	4 (50.0%)	12 (57.6%)	0.62
Out of hospital CA	4 (57.1%)	4 (50.0%)	11 (52.4%)	0.87
Duration of the No Flow (min)	1.0 [0.0–3.0]	2.0 [0.0–2.0]	2.0 [0.0–3.5]	0.57
Duration of the Low Flow (min)	22.0 [11.0–22.0]	15.0 [8.5–30.0]	19.0 [9.3–25.0]	0.94
Myoclonic status ≤ 72 h	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0.43
Abolition of pupillary and corneal reflexes ≥ 72 h	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0.26
Time between CA and prognostic assessment (days)	26.0 [20.0–34.0]	18.5 [14.8–24.0]	20.5 [15.0–26.5]	0.69
Time between sedation interruption and assessment (days)	11.0 [5.5–15.5]	16.0 [12.3–21.3]	15.0 [9.0–21.3]	0.21
GCS score	8.0 [6.5–9.5]	8.0 [8.0–9.0]	7.0 [6.0–9.0]	0.32
CRS _r score	6.0 [3.8–6.8]	5.5 [4.0–7.8]	5.0 [3.0–6.0]	0.49
Vegetative state	4 (66.7%)*	3 (50.0%)*	19 (90.5%)	0.08
N100 amplitude (μV)	3.5 [1.2–8.4]	1.5 [0.8–1.7]	3.5 [0.6–5.7]	0.70
N100 latency (ms)	116.0 [109.0–121.0]	110.0 [110.0–120.0]	118.0 [108.8–132.0]	0.84
MMN amplitude (μV)	1.0 [1.0–1.2]	NA	NA	NA
MMN latency (ms)	199.0 [185.5–217.5]	NA	NA	NA
P3 amplitude (μV)	3.9 [1.4–4.9]	2.4 [1.6–3.3]	NA	0.48
P3 latency (ms)	290.0 [267.5–330.0]	340.5 [318.8–371.8]	NA	0.19

Cardiac arrest characteristics and initial prognostic factors between the three groups. Data are indicated as numbers (%), or median (IQR). Abbreviations: GCS = Glasgow Coma Scale. CRS_r = Coma Recovery Scale revised. MMN-/P3+: patients with an absent MMN and a present P3. MMN+/P3+: patients with present MMN and P3. MMN-/P3-: patients with absent MMN and P3. min: minutes. mg: milligrams. μV: microvolt. ms: millisecond. NA: not applicable. *Missing values: 2 patients in the MMN-/P3+ group and 1 patient in the MMN+/P3+ group.

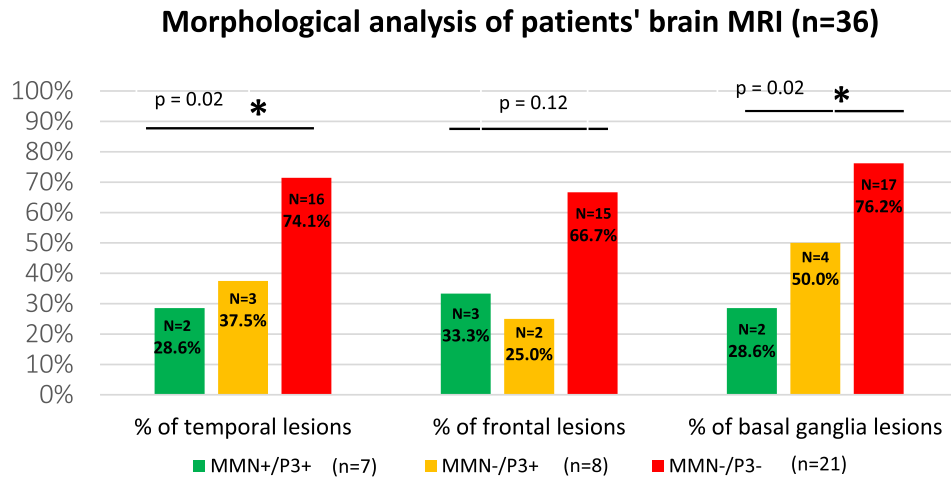


Fig. 1 – Morphological analysis of patients' brain MRI. Percentage of patients with temporal, frontal, and basal ganglia lesions. Abbreviations: MMN-/P3+: patients with an absent MMN and a present P3. MMN+/P3+: patients with present MMN and P3. MMN-/P3-: patients with absent MMN and P3. *Indicates p-value < 0.05. The p-values of a Cochran-Armitage statistical test comparing all three groups are displayed. P-values of a pairwise Fisher test adjusted with Holm multiple comparisons method are 0.17 and 1.00 respectively for the comparison of the % of temporal lesions between MMN-/P3- and MMN-/P3+; and between MMN-/P3+ and MMN+/P3+, respectively, 0.15 and 1.00 respectively for the comparison of the % of frontal lesions, and 0.43 and 0.63 respectively for the comparison of the % of basal ganglia lesions.

Wallis test was used for comparison of quantitative variables between the three groups.

Results

Clinical data and sample description

Thirty-eight patients aged from 22 to 75 years (median: 60.5 years, inter-quartile range (IQR) [48.7–67.4]) were included. Time between cardiac arrest onset and prognostic evaluation ranged from 9 to 45 days (median 20.5 days, [15.8–29.3]). After the neurophysiological evaluation, 8 patients were MMN-/P3+ (discordant patients), 7 patients were MMN+/P3+, 21 patients were MMN-/P3-, and 2 patients were MMN+/P3-. The two MMN+/P3- patients were not included in this study because of the small sample of this subgroup, and because its interpretation was less questionable regarding the hierarchical concept of AEP. The median time between the interruption of sedative treatments and the prognostic evaluation was similar in the three groups (Table 1).

Utstein variables²² were not significantly different between the three groups. The clinical neurological evaluation was performed using the GCS and the CRSr scores and showed similar results in the three groups (Table 1). The median GCS score for the whole sample was 8.0 [6.0–9.0] and the median CRSr score was 5.0 [3.0–6.0].

Radiological results

Patients in the discordant MMN-/P3+ group had more temporal and basal ganglia lesions than patients in the concordant MMN+/P3+ group but fewer than patients in the MMN-/P3- group (Fig. 1). The trend was statistically significant for temporal lesions ($p = 0.02$) and basal ganglia lesions ($p = 0.02$). Frontal lesions were non significantly less frequent in the discordant MMN-/P3+ group than in the MMN+/P3+ or in the MMN-/P3- groups ($p = 0.12$).

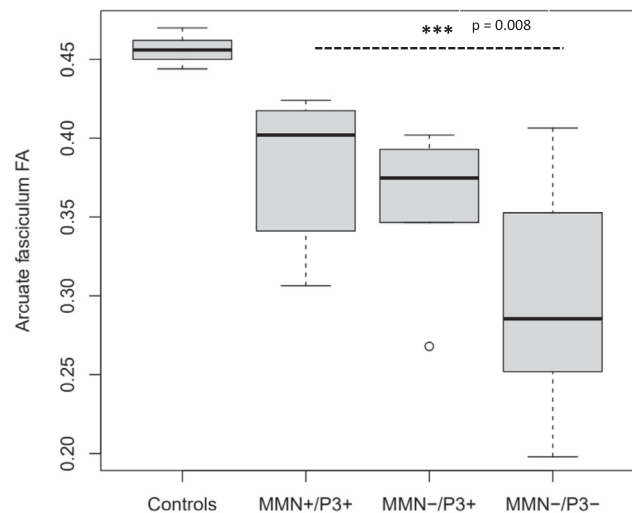


Fig. 2 – Mean fractional anisotropy in the arcuate fasciculus in the MMN-/P3-, MMN+/P3+, MMN+/P3+ groups, and in healthy controls. Abbreviations: MMN-/P3+: patients with an absent MMN and a present P3. MMN-/P3+: patients with an absent MMN and a present P3. MMN+/P3+: patients with present MMN and P3. FA: fractional anisotropy. * Indicates p-value < 0.001. The dotted line shows the result of a Kruskal-Wallis test between the three patient groups. P-values of a pairwise Wilcoxon test adjusted with Holm multiple comparisons method are 0.32 for the comparison between MMN-/P3+ and MMN+/P3+, 0.11 for the comparison between MMN-/P3+ and MMN-/P3-, 0.02 for the comparison between MMN-/P3- and MMN+/P3+, and < 0.001 for the comparison between controls and patients (all three groups).**

The mean FA in the arcuate fasciculus was 0.30 (± 0.06) in the MMN-/P3- group, 0.36 (± 0.05) in the MMN-/P3+ group and 0.38 (± 0.05) in the MMN+/P3+ group. A sample of 10 healthy control subjects had a mean FA of 0.52 (± 0.02) in the arcuate fasciculus. The comparison between controls and patients (all three groups) was statistically significant (p -value < 0.001). The distribution of FA values was statistically different between the three patient groups (p -value = 0.008) (Fig. 2). Adjusted pairwise comparisons showed a statistically different mean FA between the MMN-/P3- and the MMN+/P3+ groups (p -value = 0.02). Adjusted p -values for other pairwise comparisons were non significant. Fig. 3 shows an illustration of the arcuate fasciculus white matter tracts and late EP for one patient from each subgroup.

Neurophysiological results

The amplitude and latency of the N100 and P3 responses were not significantly different in the three groups (Table 1, Supp Fig. 1). There was a significant trend in decreasing rate of the N20 wave present on SSEP across the three groups ($p < 0.01$). The trend was not statistically significant for the percentage of patients with a benign

EEG pattern according to the 2021 ACNS classification^{26,27} ($p = 0.07$) (Fig. 4). Adjusted p -values for other pairwise comparisons were non significant.

Outcome at three months

At three months after the prognostic evaluation, 25 patients had died (71.4%), 3 patients were in an UWS (8.6%), and 7 patients had regained consciousness (20%) (4 patients in lower severe disability, 2 in upper severe disability and 1 in lower moderate disability). Among the 28 patients who had GOSE 1–2 score at 3 months (death or persistent UWS), 19 patients were in the MMN-/P3- subgroup (95.0% of the group), 7 patients in the subgroup MMN-/P3+ (87.5% of the group), and 3 patients in the MMN+/P3+ subgroup (42.9% of the group) (Fig. 5). A similar trend was seen for the percentage of deaths at three months (Fig. 5). The trend was statistically significant for the GOSE ($p = 0.003$) and for mortality ($p = 0.03$). Adjusted pairwise comparisons were non statistically significant.

The percentage of patients who died following a WLST decision for a likely poor neurological outcome was 65.0% patients in the MMN-/P3- group, 37.5% in the MMN-/P3+ group, and 28.6%

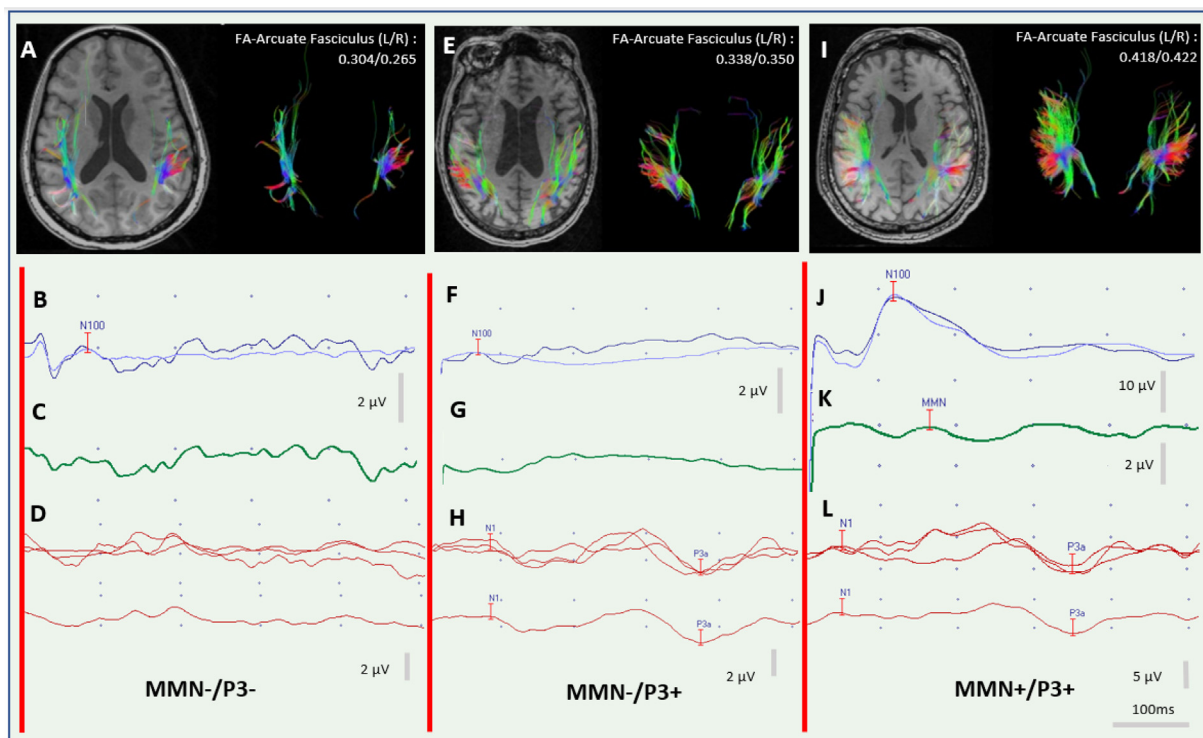


Fig. 3 – Tractographic representation of bilateral arcuate fasciculi merged with an anatomic MRI T1 Sequence (A, E, I) and late evoked potentials (B-D, F-H, J-L) for one patient each from the MMN-/P3-(A-D), MMN-/P3+ (E-H), and MMN+/P3+ (I-L) groups. Numeric values indicate the value of the fractional anisotropy for the left (L) and right (R) arcuate fasciculi. The dark blue curve (B, F, J) represents the average of the responses (three trials of 200 stimuli) to deviant sounds (Fz electrode) during an oddball paradigm; the light blue curve (B, F, J) shows the average of the response to standard sounds (Fz electrode) during an oddball paradigm. The green curve (C, G, K) represents the subtraction of the deviant – standard sounds. The red curve (D, H, L) represents the response to the subject's own name (Fz electrode) (the upper red curves show three trials of at least 40 stimuli each, the lower red curve is the average of the three trials). The red vertical line represents the onset of the auditory stimuli.

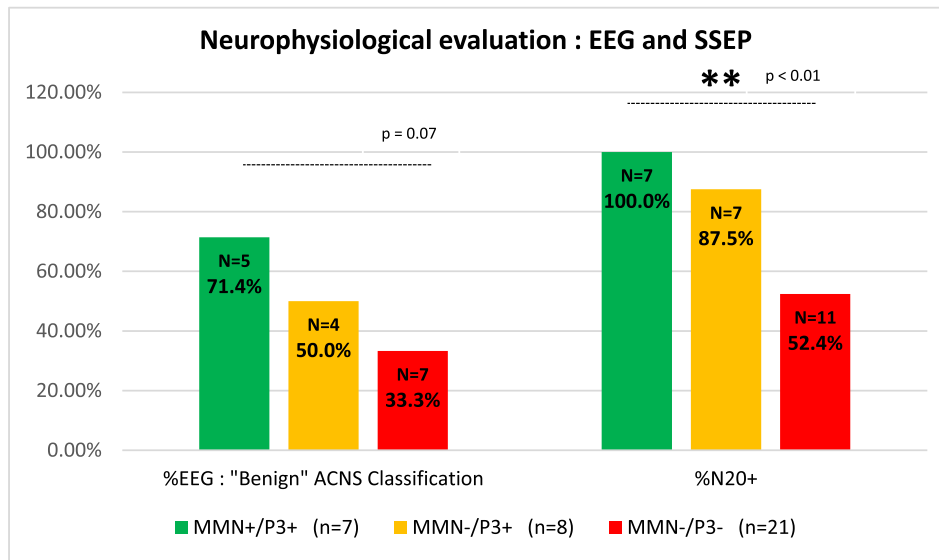


Fig. 4 – Neurophysiological results: percentage of EEG ‘benign’ ACNS Classification and presence of N20 wave on SSEP in the three groups. Abbreviations: ACNS: American Clinical Neurophysiological Society. EEG = Electroencephalogram. SSEP = Somatosensory Evoked Potentials. ** indicates p-value < 0.01. The p-values of a Cochran-Armitage statistical test comparing all three groups are displayed. P-values of a pairwise Fisher test adjusted with Holm multiple comparisons method are 0.87 and 0.87 respectively for the comparison of the % of benign EEG between MMN-/P3– and MMN-/P3+, and between MMN-/P3+ and MMN+/P3+, respectively, and 0.20 and 1.00 respectively for the comparison of the % of N20 presence.

patients in the MMN+/P3+ group (p-value for trend = 0.07, [Supp Table 1](#)). The other modes of death were from extra-neurologic complications.

Discussion

In this retrospective study that focuses on patients with discordant results in late auditory EP after a post-anoxic DOC, we found that discrepant MMN-/P3+ evaluations were associated with a higher prevalence of temporal and basal ganglia lesions than MMN+/P3+ and a lower prevalence than MMN-/P3–. The FA in the arcuate fasciculus in MMN-/P3+ patients was intermediate between MMN-/P3– and MMN+/P3+ patients, and the trend was statistically significant between the groups.

MMN-/P3+ patients had more temporal and basal ganglia lesions than MMN+/P3+ patients.

The MMN response is generated in the temporal lobe, notably in the temporal superior gyrus^{6–12,28}. Basal ganglia are seldomly reported as involved in neuronal networks contributing to MMN generation, perhaps because it is difficult to detect them using scalp EEG recordings. One article reports an involvement of the subthalamic nucleus, internal globus pallidus and thalamus in MMN generation²⁹. Another study shows an involvement of the arcuate fasciculus¹³. The arcuate fasciculus is one of the white matter tracts linking the temporal and the frontal lobes. It connects the Broca and Wernicke areas³⁰. The higher prevalence of temporal and basal ganglia lesions among MMN-/P3+ patients compared to MMN+/P3+ patients could therefore explain the absence of MMN, while the P3, relying on a more diffuse and more frontally distributed neuronal network, is preserved.

These results go against the classical view of a hierarchical relationship between MMN and P3, which suggests that the P3 response involves a higher level of cognitive integration than the MMN. The presence of an MMN is supposed to be a prerequisite for the generation of the P3. Here we show that MMN-/P3+ is a distinct pattern, corresponding to patients with a higher prevalence of lesions in the MMN generating regions. The MMN and the P3 might rather be generated in parallel, independently one from the other. This study also suggests, as other studies have done^{21,31}, that the P3 response could be more robust against regional brain lesions in the post-anoxic brain than the MMN and could therefore be a more accurate prognostic marker in DOC patients.

Interestingly, the other neurophysiological prognostic evaluations (EEG, SSEP) showed that MMN-/P3+ patients tend to have prognostic indices closer to those in the MMN+/P3+ group than to MMN-/P3– patients. Those evaluations might be preserved in MMN-/P3+ patients because they rely on neurophysiological pathways other than the MMN: EEG background and reactivity rely on wider neuronal networks and thalamo-cortical feedback loops³², and the N20 potential solely reflects the integrity of somatosensory pathways. Finally, MMN-/P3+ patients might represent a different category of post-anoxic patients, with an intermediate severity when compared to MMN-/P3– and MMN+/P3+ patients. This is reflected by intermediary neurophysiological results (EEG and SSEP) and probability of awakening at three months. We define unfavorable outcome as a GOSE score of 1 or 2 (death or persistent vegetative state), which is equivalent to categories 4 and 5 of the Cerebral Performance Score (CPC)³³.

Our study is of interest for a variety of reasons: it is based on a comprehensive clinical, neurophysiological, and MRI characterization of our population, and provides 3-month outcomes. The results

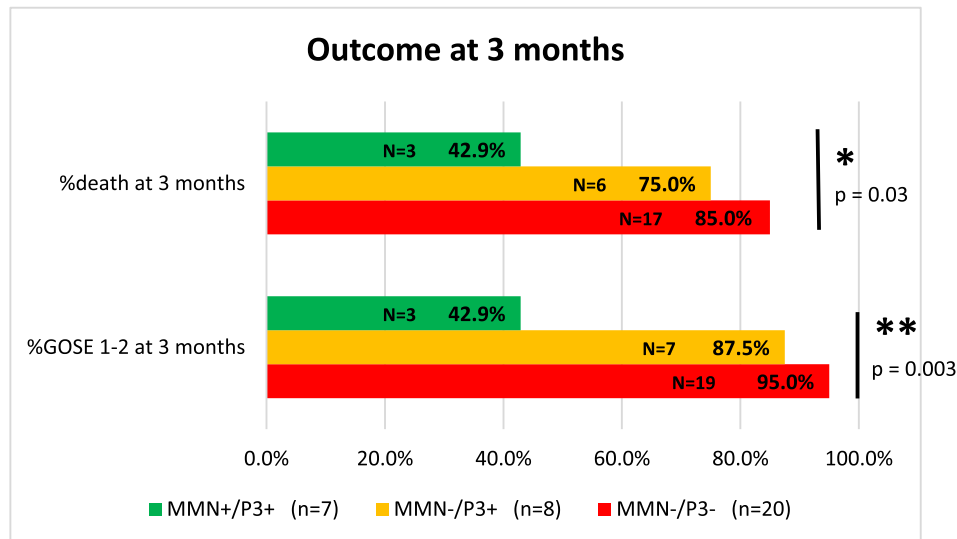


Fig. 5 – Outcome at 3 months: percentage of patients who died or did not regain consciousness (GOSE 1–2). Abbreviations: GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended. A GOSE score of 1 indicates death, 2 indicates a persistent unresponsive wakefulness state. MMN-/P3+: patients with an absent MMN and a present P3. MMN+/P3+: patients with present MMN and P3. MMN-/P3–: patients with absent MMN and P3. Missing data: 1 patient in the group MMN-/P3–. *Indicates p-value < 0.05 and ** p-value < 0.01. The p-values of a Cochran-Armitage statistical test comparing all three groups are displayed. P-values of a pairwise Fisher test adjusted with Holm multiple comparisons method are 0.68 and 0.68 respectively for the comparison of the % of death at 3 months between MMN-/P3– and MMN-/P3+, and between MMN-/P3+ and MMN+/P3+, respectively, and 0.44 and 0.44 respectively for the comparison of the % of GOSE 1–2 at 3 months.

were blindly re-analyzed by expert neurophysiologists and neuroradiologists. Our three groups were comparable for initial prognostic factors and clinical evaluation (in particular, GCS and CRSr). Our results therefore confirm the utility of AEP in DOC patients' prognostication by showing a good correlation between the AEP results and 3-month outcomes.

This study has several limitations. The sample is relatively small and analyzed retrospectively. However, the 21% discrepant results (MMN-/P3+) observed in DOC patients is comparable to those previously reported²¹. Our hospital is a referral center for prolonged DOC patients. Therefore, the timing to neuroprognostic evaluation is long (9 to 45 days). However, a similar delay and variability in the time to neurophysiological and neuroradiological assessment is also reported in the leading articles on MMN and P3^{21,34–37}. The prognostic value of MRI morphological analysis and FA are also optimal at the subacute stage, after the first week following a cardiac arrest^{38–43}. This is therefore unlikely to have affected the generalizability of our results. Two prognostic factors are not included: the global MRI FA and the biomarker Neuron Specific Enolase (NSE), but the latter is not a valid parameter at the late timepoint where the evaluations were performed⁴⁴. Our study might be affected by a self-fulfilling prophecy bias: some patients died following WLST decisions that could have been influenced by their MMN and P3 status. This may have increased the mortality rate at three months in the MMN-/P3+ and MMN-/P3– groups. Nonetheless, the percentages of patients dying following a WLST decision were not statistically dif-

ferent between the three groups. Moreover, intermediate results for EEG and SSEP, interpreted blindly as to the MMN and P3 status, were also available for MMN-/P3+ patients.

Conclusion

This study shows that the absence of late EP can be linked to the presence of focal brain lesions in post-anoxic DOC patients. Our study suggests that MMN-/P3+ patients might have a prognosis close to that of patients where MMN and P3 responses are present, with a higher prevalence of lesions in the MMN generating regions (temporal and basal ganglia).

These results need to be confirmed with larger numbers of patients. It might also be interesting to perform this type of analysis in other DOC etiologies, particularly traumatic brain injuries and strokes, in which focal brain lesions may also affect the generation of MMN.

Data Availability

The experimental datasets generated and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest

We have no conflicts of interest to disclose.

CRediT authorship contribution statement

Julie Lévi-Strauss : Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing **Ghazi Hmeydia** : Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology **Joseph Benzakoun** : Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing **Eléonore Bouchereau** : Data curation, Investigation, Validation, Writing - original draft **Bertrand Hermann** : Data curation, Investigation, Validation, Writing - original draft **Camille Legouy** : Data curation, Investigation, Validation **Catherine Oppenheim** : Data curation, Investigation, Supervision, Validation, Writing - original draft **Tarek Sharshar** : Data curation, Investigation, Methodology, Supervision, Validation, Writing - original draft, Writing - review & editing **Martine Gavaret** : Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing **Estelle Pruvost-Robieux** : Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing

Acknowledgments

We extend warm thanks to the paramedical team of the Neurophysiological department in GHU Paris for their work and patience on EEG and evoked potentials recordings, especially Laurence Lepinay, Anne-Marie Poitrenaud, Béatrice Da Conceicao, Isabelle Lecaplain, Audrey Pons, Roukia Ain Souya, Corinne Berezai, Germain Gailard, Vera Benamenyo, Maliesse Lui. We are also very grateful to the secretaries Pascale, Nathalie and Hélène for their help and support. We thank Sarah Benghanem for her support, in-depth knowledge, and helpful advice on post-anoxic coma prognostication. We thank Felicity Kay for proofreading the manuscript. Finally, we thank the GHU ICU team for their interest in the project and for sharing patients' clinical evaluations. We thank GHU Paris Psychiatrie Neurosciences and "DIUNE – DU de Neuroréanimation" at Sorbonne Université.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109801>.

Author details

^aUniversity Paris Cité, Paris, France ^bINSERM UMR 1266, FHU NeuroVasc, Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris-IPNP, F-75014 Paris, France ^cNeurophysiology Department, GHU Psychiatry & Neurosciences, Sainte Anne, F-75014 Paris, France ^dNeuroradiology Department, GHU Psychiatry & Neurosciences, Sainte Anne, F-75014 Paris, France ^eNeuro-intensive Care Depart-

ment, GHU Psychiatry & Neurosciences, Sainte Anne, F-75014 Paris, France ^fMedical Intensive Care Unit, HEGP Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris-Centre (APHP-Centre), Paris, France ^gInstitut du Cerveau et de la Moelle épinière - ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, F-75013 Paris, France

REFERENCES

- André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 2018;48:143–69. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.038>.
- Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care. *Intensive Care Med* 2021;47:369–421. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4>.
- Greenberg RP, Stablein DM, Becker DP. Noninvasive localization of brain-stem lesions in the cat with multimodality evoked potentials: correlation with human head-injury data. *J Neurosurg* 1981;54:740–50. <https://doi.org/10.3171/jns.1981.54.6.0740>.
- Benghanem S, Pruvost-Robieux E, Bouchereau E, Gavaret M, Cariou A. Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge. *Ann Intensive Care* 2022;12:111. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01083-9>.
- Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, Bouchereau E, Gavaret M. Evoked and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 2022;39:22–31. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762>.
- Schröger E. On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology* 1997;34:245–57. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02395.x>.
- Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol* 2004;115:140–4. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.04.001>.
- Rinne T, Degerman A, Alho K. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *NeuroImage* 2005;26:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.017>.
- Liebenthal E, Ellingson ML, Spanaki MV, Prieto TE, Ropella KM, Binder JR. Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *NeuroImage* 2003;19:1395–404. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00228-3](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00228-3).
- Minks E, Jurák P, Chládek J, et al. Mismatch negativity-like potential (MMN-like) in the subthalamic nuclei in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm* 2014;121:1507–22. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1221-3>.
- Sabri M, Liebenthal E, Waldron EJ, Medler DA, Binder JR. Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: a simultaneous ERP/fMRI study. *J Cogn Neurosci* 2006;18:689–700. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.689>.
- Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. Differential Contribution of Frontal and Temporal Cortices to Auditory Change Detection: fMRI and ERP Results. *NeuroImage* 2002;15:167–74. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0970>.
- Vaquero L, Ramos-Escobar N, Cucurell D, et al. Arcuate fasciculus architecture is associated with individual differences in pre-attentive detection of unpredicted music changes. *NeuroImage* 2021;229:117759. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117759>.
- Nishitani N, Ikeda A, Nagamine T, et al. The role of the hippocampus in auditory processing studied by event-related electric potentials and magnetic fields in epilepsy patients before and after temporal

- lobectomy. *Brain J Neurol* 1999;122:687–707. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.687>.
15. Li Y, Wang LQ, Hu Y. Localizing P300 generators in high-density event-related potential with fMRI. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2009;15:MT47–53.
 16. Crottaz-Herbette S, Menon V. Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci* 2006;18:766–80. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.766>.
 17. Rektor I, Kaňovský P, Bareš M, et al. A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clin Neurophysiol* 2003;114:463–71. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(02\)00388-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(02)00388-7).
 18. Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology* 2001;38:133–42.
 19. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, et al. Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med* 2022;48:1443–62. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06854-3>.
 20. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luauté J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 1999;110:1601–10. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00131-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00131-5).
 21. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2008;119:2224–30. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035>.
 22. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation*. 2019;140(18). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000710>.
 23. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation* 2014;85:1779–89. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.08.011>.
 24. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998;15:573–85. <https://doi.org/10.1089/neu.1998.15.573>.
 25. Fayol P, Carrière H, Habonimana D, Preux PM, Dumond JJ. Version française de l'entretien structuré pour l'échelle de devenir de Glasgow (GOS): recommandations et premières études de validation. *Ann Réadapt Médecine Phys* 2004;47:142–56. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2004.01.004>.
 26. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar AF, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 2016;86:1482–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462>.
 27. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 2021;38:1–29. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>.
 28. Zhang Y, Yan F, Wang L, et al. Cortical areas associated with mismatch negativity: A connectivity study using propofol Anesthesia. *Front Hum Neurosci* 2018;12:392. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00392>.
 29. Topalidou M, Kase D, Boraud T, Rougier NP. A Computational Model of Dual Competition between the Basal Ganglia and the Cortex. *eNeuro*. 2018;5(6):ENEURO.0339-17.2018. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0339-17.2018>.
 30. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 2004;92:67–99. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.011>.
 31. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2007;118:606–14. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.019>.
 32. Azabou E, Navarro V, Kubis N, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 2018;22:184. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2104-z>.
 33. A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group*. *Am J Emerg Med* 1986;4(1):72–86.
 34. Fischer C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004;63:669–73. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000134670.10384.e2>.
 35. Fischer C, Luauté J, Némoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520–4. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99>.
 36. Luauté J, Fischer C, Adeleine P, Morlet D, Tell L, Boisson D. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:917–23. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.011>.
 37. Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer JC. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 2005;116:988–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.009>.
 38. Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI Changes in Comatose Cardiac Arrest Patients. *Neurocrit Care* 2011;14:61–7. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9457-8>.
 39. Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation* 2014;85:165–72. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.10.031>.
 40. Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M, et al. Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology* 2020;94:e1684–92. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009289>.
 41. Kim J, Kim K, Hong S, et al. Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 2013;84:1393–9. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2013.04.011>.
 42. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest. *Anesthesiology* 2012;117:1311–21. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318275148c>.
 43. Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:317–26. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30027-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30027-9).
 44. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, et al. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: A multicenter study on 1,053 patients. *Crit Care Med* 2017;45:1145–51. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002335>.

Actuellement en pratique courante, le paradigme “*own-name*” présenté ci-dessus est donc utilisé pour rechercher les réponses P300 chez les patients en soins intensifs. Les prénoms disponibles pour ce paradigme ont été enregistrés par le fabricant de l'équipement d'enregistrement (Micromed ®), puis cette base a été incrémentée au fur et à mesure des besoins cliniques par les équipes de neurophysiologie. En effet, lorsqu'un prénom nécessaire n'est pas disponible dans la base préétablie, celui est enregistré vocalement par un/une technicien(ne) de neurophysiologie. Il n'existe à ce jour aucune recommandation sur la manière dont le prénom doit être enregistré, la seule contrainte pour des raisons liées à l'équipement utilisé en routine clinique étant que sa durée soit inférieure à 1220 ms (André-Obadia et al., 2018). Pourtant lorsque nous écoutons ces prénoms, nous constatons très rapidement qu'il existe une grande diversité dans leurs prononciations: certains ont été enregistrés par un homme, d'autres par une femme, certains prénoms non français ont été prononcés “à la française” d'autres en essayant d'y appliquer un accent (plus ou moins fiable), etc.. Plus particulièrement, certains prénoms ont été enregistrés avec une intonation (ou “prosodie”) plus dynamique, “comme si on appelait le patient”, d'autres de façon plus calme, certains véhiculent des émotions plus positives que d'autres, etc.. Cette thèse est partie de ce constat pratique, où le paradigme clinique “*own-name*” laissait une grande liberté et donc une grande variabilité, non documentée, sur la manière d'enregistrer les stimuli “prénoms”, pour poser une question clinique “Est-ce que l'utilisation de variants prosodiques des stimuli “prénom” permet d'améliorer la neuropronostication des patients en état de conscience altérée?” Cette question clinique permet d'y associer des questions fondamentales plus larges: Existe-t-il des marqueurs d'attention et de traitement cognitif de l'expressivité des stimuli dans des paradigmes expérimentaux implicites? et dans des états de conscience altérée? Quelles sont les structures cérébrales activées au cours de l'écoute d'une voix expressive (émotionnelle ou non)?

B. Pourquoi s'intéresser à la prosodie du prénom?

1. Production vocale et prosodie

La voix résulte de la vibration des cordes vocales suite au passage d'un flux d'air expiré par les poumons. Cette expiration est passive mais peut être activée (augmentée) par la contraction active des muscles respiratoires accessoires.

La vibration mécanique des cordes vocales est ensuite transformée en onde acoustique qui se propage à travers différentes structures anatomiques (larynx, bouche, nez) avant d'être libérée dans notre environnement. Selon la configuration des cordes vocales (leur longueur, leur tension), et la force appliquée sur celles-ci par les muscles du larynx, la fréquence

fondamentale (hauteur vocale) de la voix émise sera plus ou moins haute. En effet, elle est inversement proportionnelle à la longueur des cordes vocales, expliquant, le dimorphisme sexuel des voix d'hommes plus graves (classiquement autour de 120 Hz) que les voix de femmes (classiquement autour de 200 Hz), Aung & Puts, 2020; Puts et al., 2006. Le spectre audible de la voix chez l'humain est beaucoup plus large, entre 20 et 20000 Hz environ.

La bouche permet, par la mobilisation volontaire et contrôlée de la langue et des lèvres (aussi appelés "articulateurs" dans ce contexte), de modifier le contenu fréquentiel de cette onde acoustique, en amplifiant certaines bandes d'énergie (les "formants") : on dit qu'elle agit comme un filtre vocal.

La hauteur (fréquence fondamentale, F_0 , en Hertz) et l'intensité (en dB) dépendent donc respectivement de la longueur des cordes vocales (et de la tension musculaire qui leur est appliquée) et des muscles respiratoires alors que le contenu spectral de la voix (aussi appelé "timbre") est principalement acquis au-dessus des cordes vocales dans les différentes cavités de résonance que le son traverse (à partir de la partie haute du larynx) et suite à l'action des articulateurs tels que la langue ou les lèvres (Titze, 1994), cf. *Figure 1.3*. Bien que cette présentation larynx (hauteur vocale) et conduit vocal (timbre) de la production vocale soit aujourd'hui relativement consensuelle dans la communauté linguistique, un certain nombre de travaux suggère qu'elle est peut-être simpliste. En particulier, un certain nombre de comportements laryngés ont maintenant été documentés comme affectant le timbre (par exemple la production de certaines voyelles) sans affecter la hauteur vocale, conduisant certains auteurs à parler du larynx comme d'un "articulateur" au même titre que la langue ou les lèvres" (Esling, 2005).

Les principaux termes acoustiques présentés ci-dessus sont résumés dans le *Tableau 1.1* à la page suivante.

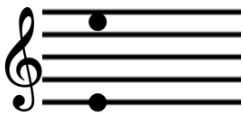
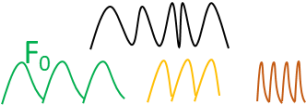

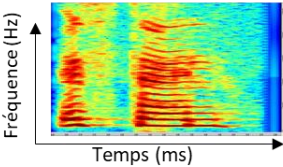
Termes	Définitions adaptées de l' <i>Acoustical Society of America Standards</i> Source : https://asastandards.org/working-groups-portal/asa-standard-term-database/	
Hauteur vocale (« pitch »)	Attribut d'une sensation auditive permettant de classer les sons sur une échelle utilisée pour la mélodie en musique (du plus faible vers le plus élevé), en général en Hz. Exemple ci-contre : deux notes à une octave de différence	
Fréquence fondamentale (F_0)	La plus faible fréquence naturelle d'un système oscillatoire. Exemple ci-contre : le signal sinusoïdal noir peut être décomposé en au moins 3 fréquences différentes dont la plus faible (verte dans l'exemple) est la fréquence fondamentale.	
Timbre	Attribut multidimensionnel d'une sensation auditive qui permet à un auditeur de juger que deux sons de même intensité, même hauteur vocale, même localisation spatiale et même durée ne sont pas identiques. Exemple ci-contre : la note mi de la même octave, jouée par une guitare ou par un piano	
Spectre	Description de la résolution d'un signal en différentes fréquences et (souvent) différentes amplitudes et phases au cours du temps. Exemple ci-contre : décomposition au cours du temps des fréquences (Hz) composant un enregistrement sonore au cours du temps (ms). L'échelle de couleur renseigne sur la puissance de chaque bande de fréquence au cours du temps (plus importante dans les couleurs chaudes)	

Tableau 1.1 : Principaux termes d'acoustique utilisés dans cette thèse

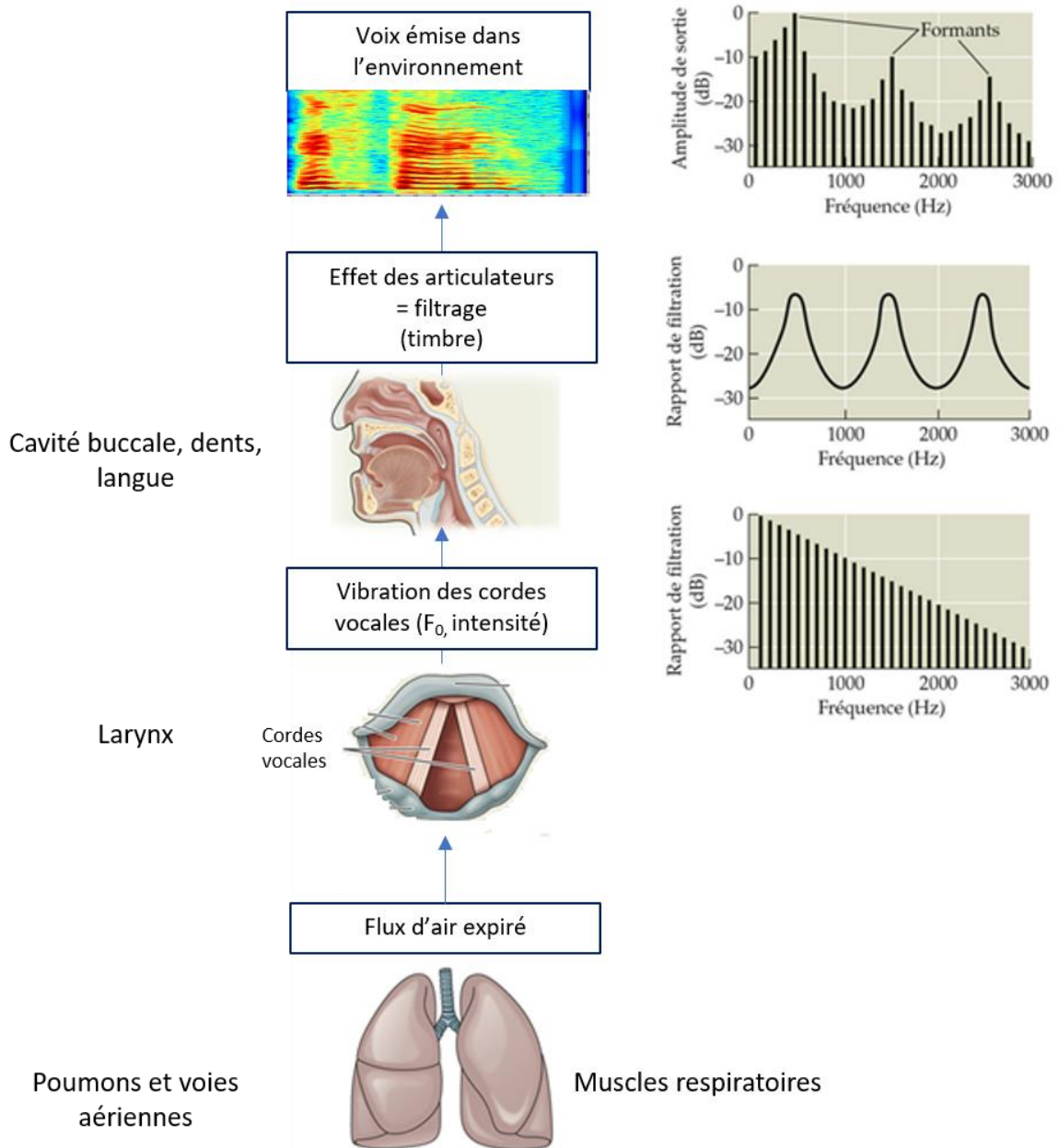


Figure 1.3 : La production vocale

Adapté du livre Neurosciences, 6^{ème} Édition (Purves et al., 2019).

Les articulateurs (langue, lèvres, voile du palais, etc.) sont sous le contrôle volontaire des muscles oro-faciaux qui sont innervés par les motoneurones dont les corps cellulaires sont situés dans la moelle épinière ou le tronc cérébral. Ces motoneurones sont eux-mêmes contrôlés au niveau cortical et sous-cortical (cortex laryngé moteur, cortex cingulaire antérieur, mésencéphale, substance grise périaqueducale, Simonyan & Horwitz, 2011). L'action très rapide de ces articulateurs sus-glottiques (lèvres, langue, mâchoire) modifie très rapidement

la forme et donc la résonance du conduit vocal (voir par exemple Jens Frahm, 2018. [video] Beatboxing in real time. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=Wh4aEc4yPh0>).

Les effets acoustiques induits par l'action des articulateurs transmettent au langage des fonctions dites "phonétiques". Ces fonctions affectent le contenu spectral de la voix en amplifiant ou diminuant l'énergie dans certaines bandes de fréquences ("formants") affectant ainsi le timbre de la voix. Le timbre de la voix peut être défini comme "un attribut de la sensation auditive qui permet à un auditeur de distinguer 2 sons non-identiques ayant la même intensité et le même pitch" (Acoust. Soc. America, 1994).

Ces changements du timbre permettent de distinguer les voyelles (le /a/ et le /o/ dépendent par exemple de la position de la langue dans la bouche), les consonnes (en fonction du rythme d'occlusion des lèvres qui permet de distinguer un /t/ d'un /b/), la qualité de la voix (claire ou rauque).

Enfin, le langage comporte des traits dits "supra-segmentaux", qui sont observables à une échelle de temps qui dépasse celle des seuls sons individuels, comme par exemple à l'échelle d'un mot complet ou une phrase, et qui souvent regroupés sous le terme de "prosodie". Ces traits regroupent différentes caractéristiques telles que l'intonation (ou variations dans le temps de la hauteur vocale), le rythme de la parole ou les accents toniques. Ces traits sont façonnés tout au long de la chaîne de production vocale, avec par exemple, l'action des muscles respiratoires sur l'intensité de la voix (induisant par exemple les accents toniques) et son rythme, l'action des muscles laryngés sur la hauteur vocale (et donc l'intonation) et l'action des articulateurs sur le timbre.

Ces différents paramètres, se combinent et évoluent au cours d'une phrase et sont essentiels pour la communication humaine (Van Lancker Sidtis, 2018). En effet, grâce à eux nous pouvons (de façon indépendante du contenu sémantique) très rapidement transmettre certaines émotions à notre interlocuteur, de façon volontaire mais parfois aussi involontaire (dans les situations de peur par exemple).

- En modifiant l'action de nos muscles respiratoires, on agit sur la pression d'air sous-glottique ce qui modifie l'intensité vocale. Ces modifications peuvent traduire un état émotionnel plus intense : une voix excitée ou joyeuse par exemple sera plus intense qu'une voix triste ou calme (Ilie & Thompson, 2006). En augmentant encore la pression sous-glottique, les cordes vocales peuvent vibrer de façon "inharmonique", induisant une modification audible du timbre de la voix (voix rauque, bruitée, soufflée, ou rugueuse) comme lors des cris de douleurs ou de peur. Cette modification du timbre est d'une importance cruciale dans la communication interhumaine émotionnelle (Arnal et al., 2015).

- En modulant la tension des cordes vocales, par l'action des muscles laryngés (Dichter et al., 2018), nous pouvons moduler notre fréquence fondamentale (c'est-à-dire avoir une voix plus aiguë ou plus grave). Ces modulations au cours du langage peuvent renseigner sur le type de phrase (par exemple : est-ce une question ou une affirmation?) ; refléter une sensation de peur, par des variations de fréquences fondamentales exagérées notamment (Ilie & Thompson, 2006; Pell & Kotz, 2011) ; voire communiquer certaines attitudes : est-il fiable? digne de confiance? est-il ironique? (Jiang & Pell, 2017).
- En modifiant l'action des muscles oro-faciaux (et donc la forme du conduit vocal) nous pouvons adopter une expression de dégoût qui diminue la conduction aérienne nasale et le son en résultant (Chong et al., 2017). Par ces mêmes muscles, en parlant en souriant nous raccourcissons la longueur du conduit vocal par l'étirement des commissures labiales (contraction des zygomatiques) ce qui module également le timbre de la voix (Arias, Belin, et al., 2018).

2. Comment et pourquoi utiliser des transformations prosodiques standardisées?

Transformer la prosodie d'une production vocale peut être réalisé par un(e) acteur/actrice qui s'appliquerait à modifier le contrôle volontaire de sa voix (en modifiant les paramètres cités plus haut). Cette transformation a l'avantage d'être réaliste, très humaine. L'inconvénient majeur est la disponibilité de tels acteurs/actrices et le manque de reproductibilité d'une production vocale à une autre et au cours du temps (Scherer & Bänziger, 2010).

Pour contourner ces limites, des techniques informatiques de transformation de la voix ont été développées. Ces techniques permettent de simuler les changements acoustiques présentés ci-dessus sur une voix déjà enregistrée. On peut ainsi en changer la fréquence fondamentale (modifiant, par exemple, le sexe perçu), l'identité de la voix mais également, via des modifications dynamiques au sein de l'enregistrement, en modifier les émotions ou attitudes véhiculées. Ces modifications peuvent être réalisées en temps-réel au cours de la production vocale (Arias, Soladié, et al., 2020).

Une façon simple de moduler la fréquence fondamentale d'un enregistrement vocal est de modifier sa vitesse de lecture (ou son taux d'échantillonnage). Une lecture de l'enregistrement plus rapide induit un rapprochement des maxima d'amplitudes de l'onde acoustique donnant une sensation de plus grande hauteur vocale (enregistrement plus aigu). Cette méthode appelée "ré-échantillonnage" ou "lignes de retard multiples" (Dattorro, 1997) permet une modification très rapide de la fréquence fondamentale perçue, de l'ordre de 20 ms environ

(Rachman et al., 2018) mais introduit des artéfacts de timbre rapidement perçus, même pour des changements de fréquence fondamentale assez faibles (de l'ordre d'un demi-ton ou environ 6 % de la fréquence fondamentale initiale en Hz). En effet, lorsqu'on change la fréquence d'échantillonnage du signal, on déplace également les fréquences de résonance du conduit vocal affectant ainsi le timbre de la voix. Ceci induit des modifications de prononciation des voyelles, de l'identité de la voix qui peuvent aller jusqu'à prendre à aspect "non-humain" (effet "chipmunk" ou écureuil, Moulines & Laroche, 1995).

Des méthodes plus modernes ont été développées pour agir spécifiquement sur les informations issues de la source glottique (liées à la fréquence fondamentale, cf. *Figure 1.4*), sans modulation des fréquences de résonance du conduit vocal (et donc du timbre de la voix). Ces méthodes identifient, au sein du spectre de fréquence de l'enregistrement natif (obtenu par transformée de Fourier locale), les fréquences fondamentales et leurs harmoniques. Elles effectuent ensuite un décalage de ces fréquences de façon cohérente pour reconstruire le signal d'origine (par transformée de Fourier inverse). Ces méthodes sont intégrées dans des logiciels spécialisés tels que PRAAT (Boersma & Van Heuven, 2001) ou CLEESE (Burred et al., 2019) par exemple, qui inclut un vocodeur de phase (Moulines & Laroche, 1995). Ces méthodes sont un peu plus chronophages que celles consistant à moduler la fréquence fondamentale par modification de la fréquence d'échantillonnage du signal mais permettent d'obtenir des transformations de qualité et reproductibles.

Nous verrons dans la suite de cette thèse que nous avons utilisé le logiciel CLEESE (Burred et al., 2019) **pour les transformations de fréquence fondamentale** de nos échantillons permettant de créer des prosodies ascendantes ou descendantes au sein des stimuli, cf. *Figure 1.4*.

Par ailleurs, pour agir sur la qualité de la voix et mimer une situation d'augmentation de la pression sous-glottique (simuler des cris de colère par exemple), des techniques d'analyse et resynthèse pourraient permettre, en théorie, d'extraire la source glottique en la "dé-filtrant" à partir de l'enregistrement original (Degottex et al., 2013), puis de la transformer pour en modifier, par exemple, la régularité des impulsions glottiques (Böhm et al., 2008). Toutefois, ces méthodes ne peuvent pas facilement opérer en temps-réel. Une solution plus simple pour modifier cette qualité de voix est de la moduler à une fréquence proportionnelle de sa fréquence fondamentale en créant des sous-harmoniques de cette fréquence F_0 (Liuni et al., 2019). C'est cette méthode que nous utiliserons dans la suite de cette thèse pour créer des **stimuli dits "rugueux"**, cf. *Figure 1.4*.

Enfin, des méthodes existent pour agir sur la résonance du conduit vocal (de façon indépendante de la fréquence fondamentale par exemple). Les méthodes les plus simples exploitent les artefacts liés à la méthode de ré-échantillonnage de la fréquence fondamentale (présentée ci-dessus, Dattorro, 1997) qui augmente ou réduit l'écart entre toutes les résonances du conduit vocal. Cette méthode est par exemple implémentée dans le logiciel PRAAT (Boersma & Van Heuven, 2001) et permet de changer le genre de la voix (effet "change gender"). D'autres techniques permettent la modification spécifique de certaines bandes de fréquence (ou formants): il s'agit des méthodes de resynthèse de formants ou de déformation de l'enveloppe spectrale (*frequency warping*). Cette dernière méthode a par exemple été utilisée pour simuler l'effet du sourire sur la voix (Arias, Soladie, et al., 2018). C'est cette méthode que nous utiliserons dans la suite de cette thèse pour créer des **stimuli dits "souriants"**, cf. *Figure 1.4*.

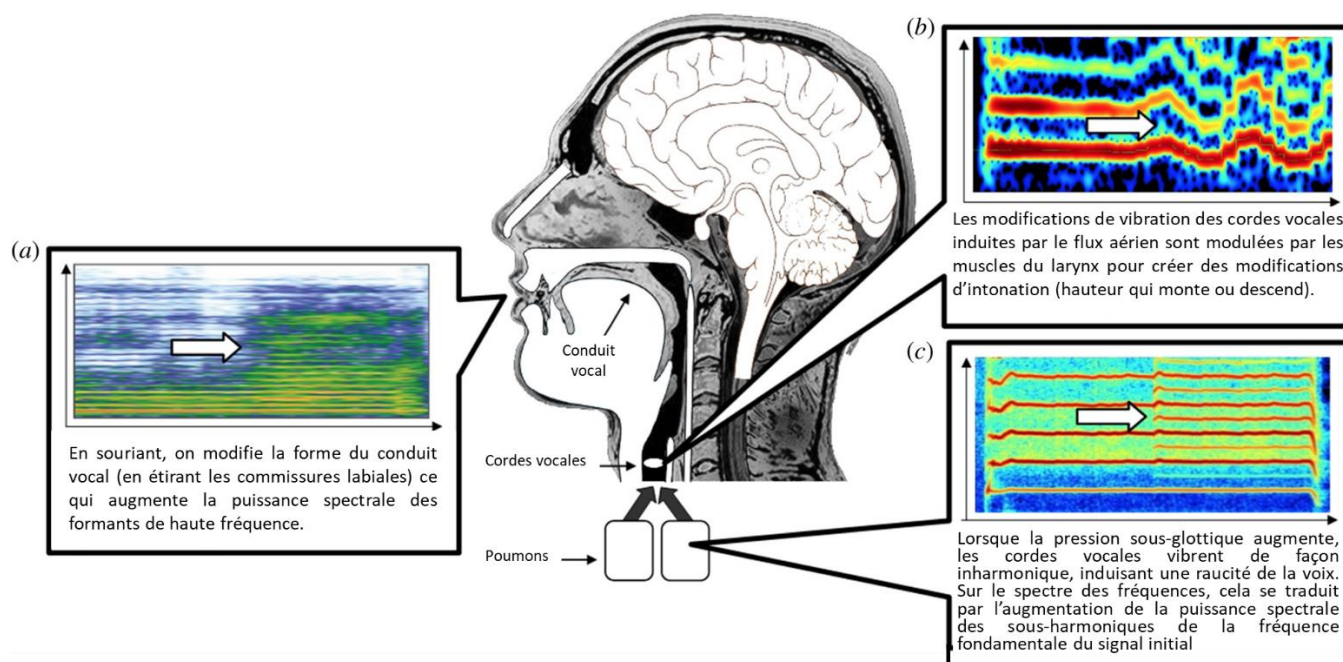


Figure 1.4: Modifications prosodiques induites aux différents niveaux de la production vocale

(a) Action du sourire sur la voix; (b) Variations d'intonation induites par les muscles du larynx; (c) Raucité de la voix induite par l'augmentation de la pression sous-glottique. Adapté de la figure 1 de l'article de Bedoya et al., (2021).

Ces trois méthodes de transformations vocales seront beaucoup utilisées au cours de cette thèse et sont résumées dans le *Tableau 1.2*.

Nom du stimulus transformé	Transformation physique réalisée	Méthode utilisée
Stimulus d'intonation ascendante ("rising") ou descendante ("falling")	Modification du profil temporel de la fréquence fondamentale (F_0) de la voix, pour imposer un profil croissant ou décroissant. Cette modification a un effet perceptif sur la sensation de hauteur de la voix (pitch), qui paraît monter vers les aigus ou descendre vers les graves.	La transformation de pitch (ou " <i>pitch shifting</i> ") est réalisée avec un algorithme dit de "vocoder de phase". Cet algorithme consiste, tout d'abord, à rallonger ou raccourcir le spectrogramme du son en interpolant la phase de chacune de ses composantes sinusoïdales, puis à ré-échantillonner le son obtenu pour le ramener à sa durée initiale, mais avec une hauteur plus aiguë ou plus grave (Laroche & Dolson, 1999; Liuni & Roebel, 2013).
Stimulus de timbre rugueux ("rough")	Ajout de sous-harmoniques (composantes sinusoïdales) dans le spectre du son, à des fréquences qui ne sont pas dans un rapport entier avec sa fréquence fondamentale. Cette modification a l'effet perceptif de créer des "battements" ou modulations temporelles rapides (ex. 30-50 Hz) qui imitent celles créées lorsque l'on vocalise avec une pression subglottique trop forte.	L'ajout de sous-harmonique est réalisé avec l'algorithme dit " <i>angus</i> ", qui multiplie le signal sonore avec un signal sinusoïdal dont la fréquence fondamentale est synchronisée sur la F_0 du signal de base, additionnée d'un décalage de $F_0/2$, $F_0/3$ ou $F_0/4$. Cette multiplication crée des sous-harmoniques, qui sont ensuite mélangées au signal de base (Liuni et al., 2020).
Stimulus de timbre souriant ("smile")	Modification de l'enveloppe spectrale du signal, de façon à décaler les résonances (ou "formants") vers le haut. Cette modification a l'effet perceptif de changer le timbre des voyelles, de façon à les faire sonner plus "ouvertes" et simuler ainsi l'effet des zygomatiques qui tirent sur la commissure des lèvres pendant que l'on parle.	La modification d'enveloppe spectrale est faite en extrayant l'enveloppe spectrale du signal (par exemple par technique de <i>linear prediction</i> , LPC), en la déformant avec une technique de <i>frequency warping</i> , et en reconstruisant le signal avec la nouvelle enveloppe, sans en changer la fréquence fondamentale (Arias, Soladie, et al., 2018).

Tableau 1.2 : Résumé technique des transformations vocales utilisées dans cette thèse

C. Pourquoi la prosodie du prénom peut être un outil intéressant en neuropronostication?

Nous avons vu précédemment que le propre prénom du patient était un stimulus très pertinent pour lui, capable d'attirer son attention. Nous avons également vu qu'il existait déjà des paradigmes cliniques développés pour évaluer la perception de son propre prénom par un patient ("*own-name paradigm*"). Nous avons ensuite abordé le rôle majeur joué par la prosodie, capable de communiquer des émotions/attitudes, dans la communication humaine.

L'aire cérébrale principale identifiée comme 'perceptive de la voix humaine', appelée "temporal voice area" par Belin et al. (2000), est située sur la face supérieure du gyrus temporal supérieur au sein du gyrus de Heschl (Liegeois-Chauvel et al., 1991). Ce même gyrus a été démontré comme impliqué dans l'intégration de la mélodie lors de l'écoute d'extraits musicaux comportant des variations de hauteur vocale ou de rythmes musicaux (Liégeois-Chauvel et al., 1998). L'intégration de la prosodie vocale a fait l'objet de nombreuses études qui ont permis d'élaborer des modèles théoriques impliquant l'action conjointe de plusieurs aires cérébrales parfois éloignées. Les modèles théoriques actuels reposent sur une intégration des émotions vocales "en multi-étapes" impliquant différents "sous-processus" (allant de l'analyse simple de clés acoustiques dans le langage vers leur attribution à une signification émotionnelle sur le plan cognitif). Ces différentes étapes mettent en jeu différentes structures impliquées dans la perception auditive, la cognition et les émotions qui sont localisées bilatéralement dans le cerveau et interviennent à des échelles de temps différentes (Schirmer & Kotz, 2006). Dans un modèle plus récent, l'équipe de Grandjean propose 5 systèmes de réseaux neuronaux (incluant des structures corticales et sous-corticales telles que l'amygdale, le thalamus auditif ou les noyaux gris centraux) pour la perception de la prosodie émotionnelle (Grandjean, 2020). Ces modèles théoriques en multi-étapes et multiples aires cérébrales permettent de comprendre de nombreuses observations scientifiques : l'écoute de voix "rugueuses" synchronise l'activité de structures limbiques mais également de structures plus éloignées fronto-pariétales (Arnal et al., 2019). L'écoute de variations d'intonation dans le langage (Tang et al., 2017), comme par exemple une emphase sur un mot - traduite acoustiquement par une augmentation de la hauteur vocale - met en jeu des populations de neurones spécialisés au sein du cortex auditif (différentes de celles qui sont mises en jeu pour l'intégration d'autres aspects du langage tels que les phonèmes ou le contenu sémantique du langage). L'écoute aveugle de voix souriantes induit une mimique de sourire chez les participants y compris lorsqu'ils n'identifient pas consciemment la voix comme "souriante" (Arias, Belin, et al., 2018).

Cette capacité de la prosodie à induire chez des sujets sains une activité synchronisée de différentes aires cérébrales, parfois éloignées est d'un intérêt particulier pour les évaluations des patients en états de conscience altérés. En effet, observer qu'un mécanisme cognitif (comme la P300 au propre prénom) est modulé par des indices acoustiques secondaires complexes, tels que ceux de la prosodie, montrerait a minima l'implication de fonctions corticales riches, impliquant des systèmes perceptifs complexes et intégrés (intonation, timbre), et leur interaction avec les systèmes attentionnels. Ce fonctionnement "corticalement médié", plus sophistiqué que la seule réponse au prénom, pourrait refléter un niveau supérieur de conscience et avoir un intérêt pronostique pour prédire un meilleur devenir neurologique.

Cette thèse se propose donc de caractériser les bases neurales de la modulation de la réponse P300 par la prosodie et d'examiner si ces modulations ont un pouvoir pronostique particulier dans le contexte de l'évaluation de l'état de conscience. Pour cela, nous avons mis en œuvre 4 études :

- 1) L'étude "Own-name Rétro" : cette étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer si la prosodie des enregistrements de prénoms (utilisés en pratique courante) influence les réponses P300 enregistrées en soins intensifs; Cette étude fait l'objet du Chapitre 2 (page 112).
- 2) L'étude "Expre-Son Healthy" : cette étude prospective menée sur sujets sains avait pour objectif d'évaluer en électroencéphalographie les modifications des réponses P300 induites par des modifications standardisées de la prosodie des prénoms des participants; Cette étude fait l'objet du Chapitre 3 (page 125).
- 3) L'étude "Expre-Son Réa" : cette étude prospective, actuellement toujours en cours, en réanimation au GHU Paris - Sainte Anne, a pour objectif principal d'évaluer si des modifications standardisées de l'expressivité des prénoms des patients (via des voix "souriantes" ou "rugueuses") influence les réponses P300 enregistrées. Cette étude fait l'objet du Chapitre 4 (page 150).
- 4) L'étude "Expre-Son Intra" : cette étude prospective, actuellement toujours en cours au GHU Paris - Sainte Anne, a pour objectif principal d'évaluer quelles sont les aires cérébrales spécifiquement mises en jeu chez un patient lors de l'écoute consciente de son prénom, énoncé avec différentes prosodies standardisées (voix souriante ou rugueuse). Cette étude fait l'objet du Chapitre 5 (page 170).

Chapitre 2 - Etude “Own-name Rétro” : Données rétrospectives sur l’influence de la prosodie du prénom en neuropronostication - (étude n°1)

Cette étude a été publiée dans le journal Clinical Neurophysiology en 2022. L'article publié est joint ci-dessous à la thèse et nous en proposons un résumé des points principaux en français.

1. Résumé de la méthodologie de l'étude

L'objectif principal de cette étude rétrospective est d'évaluer si la prosodie des prénoms utilisés en pratique courante en unité de soins intensifs influence la latence voire à l'extrême l'identification, de la réponse P300 au propre prénom du patient en état de conscience altérée en réanimation.

La population étudiée était une cohorte rétrospective de 251 patients ayant eu un paradigme propre prénom sur l'hôpital du GHU Paris Sainte Anne ou sur les Hospices Civils de Lyon entre 2008 et 2021. Le paradigme oddball propre prénom développé à Lyon et déjà présenté en introduction (Fischer et al., 2008), est utilisé pour évaluer le niveau de conscience des patients en unités de soins intensifs (à Lyon et à Paris). Son objectif est d'induire une réponse P300 au propre prénom du patient (au cours d'une écoute passive), témoignant que ce dernier a orienté son attention vers ce stimulus.

Les données neurophysiologiques collectées étaient la présence ou l'absence de la réponse P300 (retenue par les équipes locales, de façon collégiale) et, lorsque la réponse P300 était présente, la latence de cette réponse sur les dérivations Fz, Cz et Pz. La latence de cette réponse était déterminée de façon visuelle comme la latence du premier pic de la réponse P300.

Au plan acoustique, les enregistrements de prénoms utilisés pour évaluer ces patients ont tous été collectés et analysés (n= 153 utilisés pour tester les 251 patients, certains étant des homonymes). Pour chacun de ces enregistrements, nous avons utilisé le logiciel de phonétique PRAAT (Boersma & Van Heuven, 2001) pour extraire 17 caractéristiques acoustiques classiquement associée à la perception émotionnelle auditive (incluant notamment l'intensité de la voix; la fréquence fondamentale moyenne de l'enregistrement avec son maximum, son minimum et sa déviation standard ; les modulations de cette fréquence fondamentale à travers différents outils acoustiques quantitatifs) ainsi que le profil dynamique de hauteur vocale de chacun des enregistrements (défini comme la hauteur vocale et

l'intensité instantanées mesurées toutes les 10 ms au sein de l'enregistrement du prénom). Ce dernier paramètre permet d'illustrer le profil de hauteur vocale et le profil d'intensité de l'enregistrement utilisé (par exemple est-ce un prénom prononcé avec une prosodie ascendante, descendante ou plate?), cf. *Figure 2.1*.

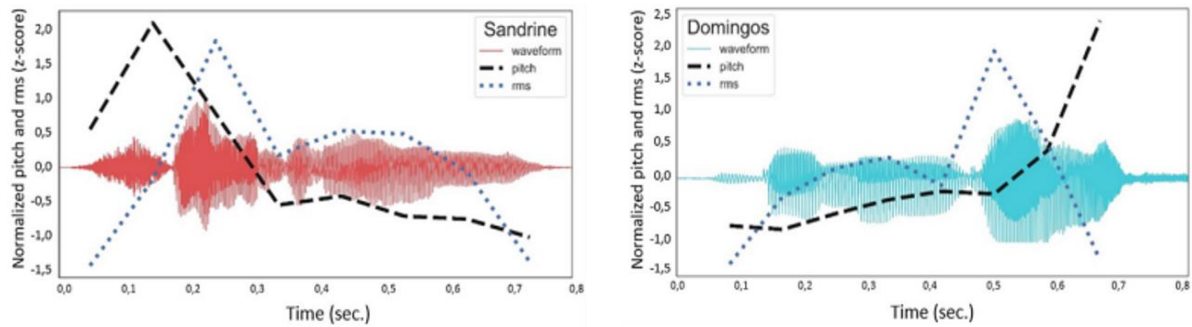


Figure 2.1 : Exemples d'analyses acoustiques sur 2 prénoms enregistrés

Le profil dynamique, défini comme la hauteur vocale (pitch) et l'intensité instantanée (rms) mesurés toutes les 10 ms au sein de l'enregistrement est représenté (via des lignes pointillées noires et bleues respectivement) sur le spectrogramme (de fréquence) du prénom. Chacune de ces caractéristiques acoustiques a été extraite via le logiciel PRAAT sur chaque prénom enregistré. Les prénoms Sandrine et Domingos ont été choisis ici car ils présentent deux profils dynamiques très différents : l'un avec une prosodie dite « descendante » (Sandrine) et l'autre dite « ascendante » (Domingos). Figure adaptée de Pruvost-Robieux et al., *Clinical Neurophysiology* (2022).

Les analyses des enregistrements acoustiques et les analyses neurophysiologiques ont été faites en aveugle par deux expérimentateurs différents (respectivement JJ. Aucouturier et moi-même).

Enfin, pour rechercher une association statistique entre ces paramètres acoustiques et la présence et / ou la latence de la réponse P300 nous avons utilisé une technique “guidée par les données” appelée technique de “*reverse correlation*” (Murray, 2011). Cette technique permet de “reconstruire”, à partir des données, quelle est la configuration optimale du stimulus (ici acoustique) qui génère telle ou telle caractéristique neurophysiologique (cf. encadré “*Zoom sur la technique de reverse corrélation*”, ci-dessous). Ici nous avons donc “reconstruit” par exemple quelle prosodie était optimale pour enregistrer une réponse P300 de latence dite “courte” (définie comme inférieure à la médiane de la latence des réponses P300 enregistrées).

Zoom sur la reverse-corrélation et la méthode de classification des images (Murray, 2011):

La reverse-corrélation est une technique d'analyse dite "guidée par les données" (*data-driven*) largement utilisée en neurophysiologie (Ringach & Shapley, 2004) et en psychophysique (Murray, 2011).

Cette méthode a été développée pour mieux comprendre l'intégration visuelle de certains stimuli par exemple au cours d'une tâche d'identification visuelle de 2 stimuli. Pour comprendre les règles de classification appliquées par un participant, la méthode consiste à lui présenter les stimuli un grand nombre de fois associés à un masque de bruit variable en notant à chaque fois si l'identification du stimulus est correcte ou non. Après un grand nombre d'essais, on applique la méthode dite d'image de classification ("*classification image*"), développée dans les années 1990 (Ahumada, 1996) et qui consiste à regrouper en une seule "image" les caractéristiques du bruit qui ont conduit le participant à donner une bonne ou une mauvaise réponse, sans nécessité d'avoir un "*a priori*" sur ces caractéristiques, cf. *Figure 2.2*.

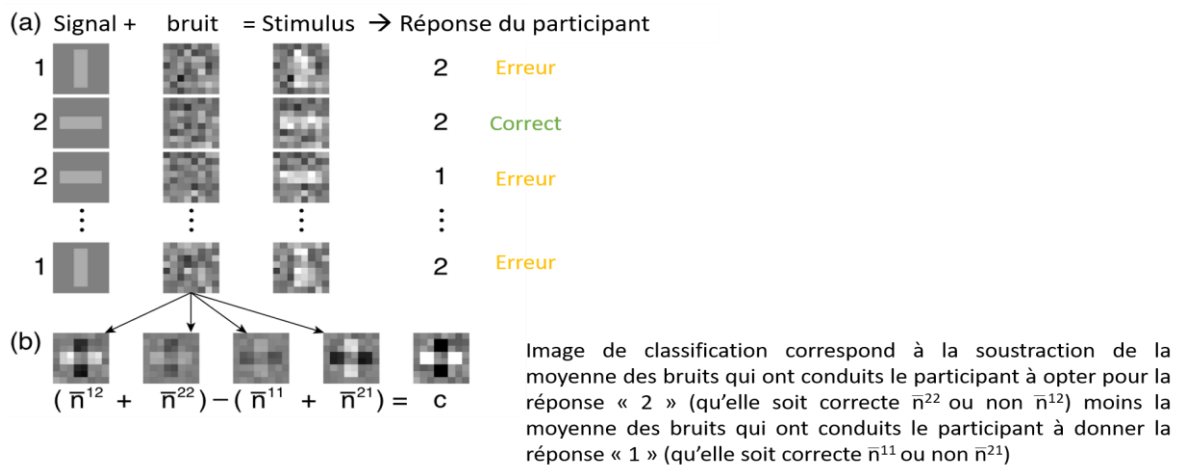


Figure 2.2 : Méthode de classification d'images
Adaptation de la figure de l'article de Murray et al. (2011).

(a) Au cours d'une tâche visuelle simple, des participants sont exposés à un signal (1- barre verticale ou 2- barre horizontale) masqué par un bruit qui constitue un "stimulus". Suite à ce stimulus, les participants doivent identifier le signal sous-jacent au bruit (comme étant le signal 1 ou 2). De multiples essais sont conduits, avec les mêmes signaux mais des bruits aléatoirement différents.

(b) A l'issue des essais, on calcule "l'image de classification" ou c. Il s'agit des caractéristiques du bruit qui ont permis au sujet d'identifier le signal comme étant le signal 2 dans l'exemple ci-dessus. Pour cela on fait la moyenne des bruits qui ont conduit le participant à répondre "signal 2" et on lui soustrait la moyenne des bruits qui ont conduit le participant à répondre "signal 1". L'image résultante comporte les caractéristiques du bruit que le participant à "évaluées" comme attribuables au signal 2.

Appliquée à notre étude, cette méthode a permis d'identifier dans les données quelles étaient les caractéristiques prosodiques des stimuli auditifs (constitués du signal "prénom" associé à du bruit représenté par toutes les variations prosodiques utilisées sur ce prénom) qui ont conduit à enregistrer des réponses P300 de latence "courte" (définie comme inférieure à la médiane des latences des réponses P300 du groupe). L'intérêt de cette méthode est de ne pas devoir formuler d'hypothèse *a priori* sur la forme de variation prosodique à tester (ex. hauteur croissante vs décroissante), mais au contraire de laisser "émerger" des données la forme prosodique la plus statistiquement associée à la mesure d'intérêt, aussi complexe soit-elle. Comme toute méthode de corrélation, cette méthode ne dispense pas cependant de

valider ses résultats dans un paradigme “causal” prospectif, comme nous le ferons dans le prochain chapitre où nous reprenons cette forme prosodique pour l’appliquer à de nouveaux stimuli pour en confirmer l’impact.

2. Résumé du résultat principal

Cette étude a mis en évidence une association entre la prosodie du propre prénom et la latence de la réponse P300 enregistrée. En effet, l’analyse de *reverse correlation* a montré que le profil prosodique statistiquement associé à une latence courte de réponse P300 faisait apparaître une hauteur vocale ascendante à la fin du prénom, cf. *Figure 2.3*.

Plus précisément, les prénoms qui avaient été enregistrés avec une prosodie ascendante étaient significativement associés à une latence de la réponse P300 plus courte de 66.13 ms ($IC_{95\%} = [6.36; 125.9]$ ms) par rapport à celle des prénoms enregistrés avec une prosodie descendante.

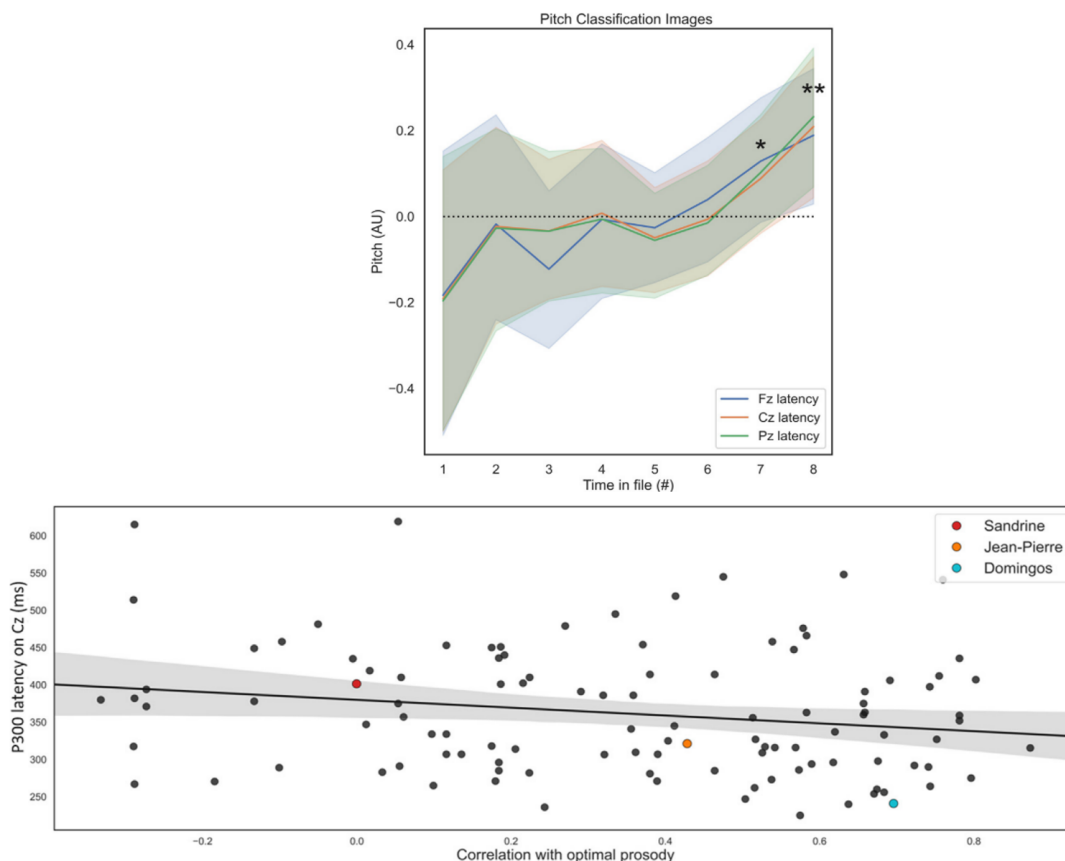


Figure 2.3 : Résultat de l’analyse de « reverse-correlation »

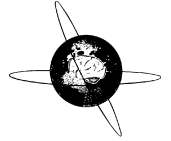
Les prénoms associés à une latence de réponse P300 plus courte avait une hauteur vocale ascendante à la fin de l’enregistrement. En haut: profil dynamique de la hauteur vocale « optimale » pour diminuer la latence de la réponse P300 identifié par l’analyse de « reverse-correlation ». En bas : corrélation entre la latence de la réponse P300 sur Cz (pour chaque enregistrement individuel) et la prosodie « optimale » identifiée pour réduire la latence de la réponse P300. Figure adaptée de Pruvost-Robieux et al., *Clinical Neurophysiology* (2022).

3. Résumé de la discussion

Malgré la grande diversité des patients inclus dans cette étude et son caractère rétrospectif nous avons pu mettre en évidence que les prénoms enregistrés avec une prosodie ascendante étaient associés à une latence de réponse P300 plus courte que ceux enregistrés avec une prosodie descendante. Il semble donc que les patients en état de conscience altérés puissent être sensibles à la prosodie, qui modifierait la latence de leur réponse P300. Ce résultat - une latence de réponse P300 plus courte lorsque le prénom est prononcé avec une hauteur vocale ascendante - semble également cohérent avec ce que nous avons décrit plus haut sur la perception de la prosodie chez les sujets sains où la prosodie ascendante joue un rôle important en communication vocale (elle est plus saillante et semble associée à un questionnement plus qu'à une affirmation ce qui pourrait déclencher des réponses cognitives plus rapides - de latence plus courte - chez un sujet).

Cependant, cette étude a de nombreuses limites de par son caractère rétrospectif mais aussi en raison de la technique d'enregistrement des réponses P300 qui, en pratique clinique, fait appel à un nombre limité d'électrodes (Fz, Cz, Pz, références sur les mastoïdes ou lobules des oreilles) et ne met à disposition que les courbes déjà moyennées et non les époques individuelles.

Dans les chapitres suivants, nous nous sommes donc intéressés, d'une part à l'effet de différentes variations prosodiques sur la P300 au propre-prénom chez des volontaires sains (population qui permet l'utilisation d'une technique d'acquisition plus précise telle que l'électro-encéphalogramme (EEG) haute résolution et la localisation de sources); d'autres parts à l'effet des variations prosodiques du prénom du patient sur la P300 résultante et sur sa valeur pronostique sur le devenir neurologique du patient, de façon prospective chez des patients hospitalisés en réanimation (en utilisant les outils cliniques habituels).



It's not what you say, it's how you say it: A retrospective study of the impact of prosody on own-name P300 in comatose patients



Estelle Pruvost-Robieux^{a,d,e,*}, Nathalie André-Obadia^b, Angela Marchi^a, Tarek Sharshar^{c,d}, Marco Liuni^g, Martine Gavaret^{a,d}, Jean-Julien Aucouturier^f

^aNeurophysiology Department, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte Anne Hospital, Paris, France

^bNeurophysiology Department, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Bron, France

^cIntensive care unit, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte Anne Hospital, Paris, France

^dUniversité de Paris, Institut Paris Neurosciences et Psychiatrie IPNP (INSERM / Université de Paris), Paris, France

^eScience and Technology of Music and Sound Lab (IRCAM/CNRS/Sorbonne Université), Paris, France

^fFEMTO-ST Institute (CNRS/Université de Bourgogne Franche Comté), Besançon, France

^gAlta Voce SAS, Houilles, France

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 18 December 2021

Available online 13 January 2022

Keywords:

Disorders of consciousness

Evoked potentials

Own name protocol

Acoustic properties

P300 wave

ERP (Evoked Related Potential)

HIGHLIGHTS

- Acoustic properties of own-name stimuli used in clinical practice are very variable.
- Prosody of own-name stimuli influences latencies of the P300 response when obtained.
- No evidence that the prosody of own-name stimuli influences P300 occurrence.

ABSTRACT

Objective: The acoustic characteristics of stimuli influence the characteristics of the corresponding evoked potentials in healthy subjects. Own-name stimuli are used in clinical practice to assess the level of consciousness in intensive care units. The influence of the acoustic variability of these stimuli has never been evaluated. Here, we explored the influence of this variability on the characteristics of the subject's own name (SON) P300.

Methods: We retrospectively analyzed 251 disorders of consciousness patients from Lyon and Paris Hospitals who underwent an "own-name protocol". A reverse correlation analysis was performed to test for an association between acoustic properties of own-names stimuli used and the characteristics of the P300 wave observed.

Results: Own-names pronounced with increasing pitch prosody showed P300 responses 66 ms earlier than own-names that had a decreasing prosody [$IC_{95\%} = 6.36; 125.9$ ms].

Conclusions: Speech prosody of the stimuli in the "own name protocol" is associated with latencies differences of the P300 response among patients for whom these responses were observed. Further investigations are needed to confirm these results.

Significance: Speech prosody of the stimuli in the "own name protocol" is a non-negligible parameter, associated with P300 latency differences. Speech prosody should be standardized in SON P300 studies.

© 2022 International Federation of Clinical Neurophysiology. 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/>).

BAEPs, brainstem auditory evoked potentials; DOC, disorders of consciousness; ERP, evoked related potential; HNR, harmonic-to-noise ratio; ICU, Intensive care unit; MLAEPs, middle latency auditory evoked potentials; MMN, Mismatch Negativity; RMS, root-mean-square; SON, subject's own name; TBI, traumatic brain injury; GHU, Groupe Hospitalier Universitaire; dBHL, decibels Hearing Level; SWIPE, sawtooth waveform inspiredpitchestimator.

* Corresponding author at: Service de neurophysiologie Clinique, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France.

E-mail address: e.pruvost@ghu-paris.fr (E. Pruvost-Robieux).

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.12.015>

1388–2457/© 2022 International Federation of Clinical Neurophysiology. 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/>).

1. Introduction

In disorders of consciousness (DOC), multimodal neurophysiological testing is recommended to better predict neurological outcome (André-Obadia et al., 2018). Evoked potentials (EPs) in response to auditory stimulation are an integral part of this approach.

Auditory EPs include brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) and middle latency auditory evoked potentials (MLAEPs), used to evaluate the integrity of auditory tracts, brainstem structures, and auditory primary cortices, as well as long latency auditory EPs, which aim to discriminate conscious versus unconscious processes. As an example of the latter, oddball paradigms can be used to assess a patient's ability to discriminate between frequent standard and rare deviant sounds. In such paradigms, the mismatch negativity (MMN) response, a fronto-central negative wave recorded about 100 – 250 ms post-stimulus, is thought to index an automatic/pre-attentive cognitive processing of acoustic differences between the frequent and the deviant stimuli (which can differ in duration, frequency or pitch of the stimuli (Goodin et al., 1994; Näätänen et al., 1978)). Observing this MMN, notably in acute post-anoxic DOC, is a good predictor of exiting vegetative state, with a positive predictive value of 100% in the cohort of Fischer et al. (Fischer et al., 2006, 1999). However, in other etiologies of DOC, or later in chronic DOC, predictive values are lower (Fischer et al., 2004; Naccache et al., 2005). In addition, the sensitivity of MMN is greatly variable (Fischer et al., 1999; Kane et al., 1996).

To improve the assessment of DOC patients, some authors developed further auditory paradigms, notably to elicit a P300 response, a positive wave recorded when patients focus their attention on deviant stimuli, notably when these deviants are rare and relevant (Squires et al., 1976; Sutton et al., 1965). Many studies demonstrated the ability of a patient's own-name to grab attention (Moray, 1959; Wood and Cowan, 1995), which motivated Fischer and Morlet (2008) to develop a new oddball paradigm in which frequent and deviant tone stimuli (differing by tone duration) are intermixed with rare audio recordings of a speaker uttering the patient's own-name. In DOC patients, this paradigm was shown to elicit a P300 wave in response to the patient's own-name, which correlates with a good prognosis for awakening in some studies, sometimes with a better sensibility than MMN (Cavinato et al., 2009; Fischer et al., 2010). Yet, important discrepancies persist according to the etiologies of DOC and the delay between the onset of DOC and the completion of neurophysiological tests (André-Obadia et al., 2018; Fischer et al., 2008).

In the typical clinical implementation of own-name P300 paradigms, recordings of a patient's name prior to the evaluation may be done by clinical staff in relatively uncontrolled acoustic conditions (e.g. staff room, over a computer microphone) and, over the years, clinical institutions have constituted unofficial stimulus sets of recordings of frequent first names which can be reused without needing to record them again. The original study of Fischer et al. (2008) offered no guidelines on how these audio recordings should be made. Large acoustic differences are likely to be observed: names may be recorded by male or female staff (resulting in sex-related pitch and timbre differences; Titze, 2000), and pronounced with arbitrary intonation, for example in a questioning or assertive tone, and emotional content, for example calm or alerting tone.

Here, we ask whether that the latency, amplitude and, to some extent, the detectability of own-name P300 responses in the context of DOC evaluation can be influenced to a non-negligible degree by the acoustic and expressive characteristics of the vocal recordings used as stimuli.

To look for a link between the acoustic and expressive content of the recorded name and the ability to detect a P300 response and its characteristics we retrospectively analyzed DOC evaluations at two hospitals in France (Hospices civils de Lyon and Groupe Hospitalier Universitaire (GHU) Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte Anne). We collected clinical data from N = 251 patients who underwent own-name protocols each linked to the sound stimulus used for their Evoked-related-Potentials (ERP) measurement from August 2008 to May 2021. We also analyzed

a set of 120 own-name sound recordings used for DOC evaluations. We then computerized acoustic analysis on the own-name stimuli and the characteristics of the P300 responses observed.

2. Material and methods

2.1. Participants

We studied a retrospective cohort of N = 251 patients (male:160) who underwent DOC assessment with the own-name protocol (Fischer et al., 2008) from August, 7th 2008 to May, 20th 2021 at two centers, the Hospices Civils de Lyon, France (Lyon, N = 132, 53%) and the GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences Sainte-Anne, France (Paris, N = 119, 47%). The study did not modify the usual medical practices and was conform to the ethics policies of GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences and Hospices civils de Lyon.

2.2. Own-name protocol

All patients in the retrospective cohort underwent the same own-name protocol in both centers, with similar hardware (Micro-med S.p.A., Treviso, IT). Standard tones (81% of stimuli) were 80 decibels Hearing Level (dBHL), 800 Hertz (Hz) tones with 1 millisecond (ms) rising and fall time and 75 ms duration, deviant tones (15% of stimuli) were 80dBHL, 800 Hz tones with 1 ms rising and fall time and 35 ms duration, and own-name stimuli (4% of stimuli) were 80dBHL recordings with a duration inferior to 1200 ms. In both centers, P300 paradigms are passive protocols (no instruction is given to the patient before the stimulation). Recording electrodes are placed on Fz, Cz, Pz and linked mastoids (André-Obadia et al., 2018). All electrodes are referenced to the nose. High-pass filter was set at 0.1 Hz and low-pass filter at 30 Hz for cortical derivations, and amplifier sensitivity was set at + 200 μ V. The temporal window of analysis is 1000 ms (100 ms pre- and 900 ms post-stimulus onset). Three stimulus series were performed in passive conditions for each patient in Paris (up to 5 if they were not reproducible) and 5 stimulus series in Lyon. All series were timed to include at least 40 own-name stimuli. As part of standard DOC evaluation protocol, the cohort also underwent BAEPs, somatosensory evoked potentials and MMN testing on the same day of evaluation – results from these additional tests were not collated nor analyzed for the present study.

2.3. Clinical and neurophysiological outcomes

For each retrospective patient, we collected the outcome of the P300 evaluation (absent/present) as recorded in the clinical registers. Additionally, a single neurophysiologist (the first author) re-analyzed all ERP files classified as “P300 present” to measure the latency (in ms) at three electrode sites (Fz, Cz, Pz) of the own-name P300 response. For each patient, the neurophysiologist visually checked for artefacts among the ERP curves of the 5 (Lyon) or 3 (Paris) stimulus series and then averaged the non-artefacted series into a global ERP curve. The latency of the P300 response was determined visually as the position of the first peak of the P300 response (when the response displayed multiple components). This procedure was similar to the one used in the original clinical evaluation of the patients, which determined if a P300 response was present or absent, and was only used here to document the latency of this response when present. This procedure was blind to the prosody of the patient's own-name audio recording used for the evaluation.

After all information was collated, data were anonymized with the exception of the patient's first name, which was used to match each patient file with the sound recording used for the evaluation.

2.4. Sound recordings

In addition to retrospective data on patient evaluation, we collected a dataset of $n = 623$ audio recordings of patient first names, assembled over the years by the neurophysiology teams at Hospices Civils de Lyon and GHU Paris and used for coma evaluation at the two centers considered in this study. $n = 153$ (male names: 87, female names: 66; all French language) of these recordings corresponded to the ones used to test the $N = 251$ patients in the cohort and were retained for further analysis. While the number of different speakers involved in recording the names was undocumented (and difficult to evaluate by listening to them), there was a majority of female voice recordings (149: 96.7%). The average duration of the recordings was $M = 825$ ms ($SD = 151$ ms).

Of these $n = 153$ recordings, 58 (37.9%) names were either used for several different evaluations for the same patient, or were namesakes which corresponded to 2 or more patients tested with the same file (shared by 8 evaluations/patients: *Philippe*; by 6: *Alain, Mustapha, Thierry*; by 5: *Frédéric*; by 4: *Jocelyne, Lionel*; by 3: *André, Anne, Bernard, Charles, Dominique, François, Françoise, Huguette, Jeanine, Jean-Pierre, Kamel, Marc, Sébastien*; and by 2: *Caroline, Christophe, Christelle, Claude, Denis, Domingos, Eric, Florence, Genevieve, Georges, Gérard, Ghislaine, Guy, Jean, Jean-François, Jean-Marc, Joël, Josiane, Laurent, Lucienne, Makram, Manon, Marie, Nicolas, Noël, Pascal, Patricia, Patrick, Régis, Robert, Svilen, Sylvie, Valérie, Victoria, Vincent, Viviane, Yoann*). Because they contribute identical acoustic properties in potentially different clinical groups, the existence of namesakes has the potential to obfuscate the relation between the acoustic content of the recorded name and the patient's P300 characteristics. In the P300-negative group ($N = 141$), 12 patients (8.5%) had at least 1 namesake in the P300-positive group. Within the P300-positive group ($N = 110$), 17 patients (15.4%) had at least 1 or 2 namesakes (2: *Charles, Huguette, Jocelyne, Marc*; 1: *Anne, Bernard, Christian, Christophe, Dominique, Françoise, Laurent, Mustapha, Pascal, Philippe, Sébastien, Thierry, Yoann*) and none of these corresponded to repeated tests by the same patient.

2.5. Acoustical analysis

For each name recording, we used the Praat software (Boersma and Van Heuven, 2001) to extract 17 different acoustic characteristics traditionally associated with emotional expression (Juslin and Laukka, 2002).

Voice is produced when the expiratory airflow from the lungs, generated by thoracic and abdominal muscles, travels through the glottis and sets the vocal folds of the larynx into oscillations (for a review, see (Arias et al., 2021)). Changes in sub-glottal pressure primarily lead to modulations of voice intensity. For instance, happy, aroused voices are typically faster and louder than calm, sad voices (Ilie and Thompson, 2006). Here, we quantify variations of intensity across recordings using (1) utterance duration (how fast or slow the name is pronounced, which is also confounded here with how short or long the name is) and (2) root-mean-square (RMS) intensity (how loud or calm the voice is).

Changes in the oscillatory properties of the vocal folds, such as their length and opening, are controlled by the laryngeal muscles and lead to modulations of vocal F0, or pitch (how low or high the voice sounds). For instance, low or high average pitch may correspond e.g. to voices with negative or positive emotional valence (Ilie and Thompson, 2006), but larger pitch variations may also differentiate e.g. fearful vs sad vocalizations (Pell et al., 2011) and

local intonations at the start or end of an utterance can also be found in surprised or assertive speech (Jiang and Pell, 2017). Here, we quantify variations of pitch across recordings using the recording's (3) average fundamental frequency in Hertz (Hz), as well its (4) maximum, (5) minimum and (6) standard deviation.

Finally, increased airflow, such as in cries or anger shouts, but also altered neurological (vagal) control over the laryngeal muscles such as in stress or anxiety, may drive the vocal folds into non-linear/chaotic oscillatory regimes which result in alterations of sound quality such as roughness, noisiness or breathiness. Such modulations of vocal source quality are important in emotional behaviors (Gobl and Ní Chasaide, 2010); Johnstone and Scherer, 1999) and are known, in listeners, to trigger prioritized sensory processing and an increased involvement of subcortical structures such as the amygdala (Arnal et al., 2015). Here, we quantify variations of vocal source quality across recordings using four (7–10) standardized measures of pitch perturbation quotient (jitter, measured as the % amount of frequency modulation of the fundamental frequency (Boersma and Van Heuven, 2001), five (11–15) standardized measures of amplitude perturbation quotient (shimmer, measured as the % amount of amplitude modulations of the fundamental frequency), and two (16–17) measures of harmonic-to-noise ratio (HNR, corresponding to the % amount of additive noise or breathiness in the voice). Each of the 17 characteristics extracted here contributed one (averaged) value per recording.

In addition to these 17 averaged characteristics, we also computed dynamic pitch profiles for each recording by calculating instantaneous pitch and RMS (i.e. loudness) values on successive 10 ms windows within a recording (for pitch, using the Sawtooth Waveform Inspired Pitch Estimator (SWIPE) technique - (Camacho and Harris, 2008) - and averaging these values at 8 regularly-spaced time points within the recording (every successive 103 ms on average). The resulting pitch and RMS profiles describe the prosody of the utterance, and allows to separate e.g. names pronounced with similar mean pitch by with rising vs falling intonations.

2.6. Classification image analysis

To test for a statistical association between the prosody of each name and the presence and latency of a resulting P300 response, we used the data-driven technique of "classification images" (Murray, 2011). The classification image technique reconstructs, from the data, what configuration of a stimulus is optimal to generate an outcome ("what dynamic pitch and RMS profile of an own-name recording is optimal to reduce Cz latency" or "to obtain a present or absent P300").

In more details, to compute the classification image (optimal prosody) corresponding to the presence or absence of a P300 (binary variable), we z-scored the individual pitch profile p and RMS profile r of each stimulus; averaged the z-scored profiles of patients in the P300-positive group, weighted by the relative proportion of the group (0.44); and subtracted the sum of the z-scored pitch profile of patients in the low-latency group, weighted by the relative proportion of the group (0.56).

Similarly, to compute the classification image corresponding to an early/late P300 latency (continuous variable), we separated the P300-positive patient group into high and low-latency groups based on a mean-cut (Fz: $M = 367.2$ ms; Cz: $M = 361.7$ ms; Pz: $M = 363.2$ ms); z-scored the individual pitch profile p and RMS profile r of each stimulus; averaged the z-scored pitch and RMS profiles of patients in the low-latency group and we subtracted the sum of the z-scored pitch profile of patients in the high-latency group. This procedure was the same as Ponsot et al. (2018) and Goupil et al. (2021).

In both cases, the resulting classification image is a pitch and RMS profile p^* and r^* which have the same format as each individual's stimulus (i.e., each, a 8-point vector), with a distribution of values around the mean at each time-point with degree of freedom $d = 109$ (Fig. 1). We tested the significance of the classification image with a one-sample t-test difference to zero, at each time-point (see e.g. Ponsot et al., 2018).

2.7. Distance to optimal prosody

Finally, to compute the distance between a given name's pitch and RMS profiles p and r and the group's classification image p^* and r^* , we computed the average Pearson's correlation coefficient $d = \frac{1}{2} * (\text{corr}(p, p^*) + \text{corr}(r, r^*))$.

3. Results

3.1. Characteristics of the cohort

Main DOC etiologies for this cohort were anoxia (Lyon: $N = 26$, 19.6%; Paris: $N = 27$, 22.6%), traumatic Brain Injury (TBI) (Lyon: $N = 42$, 31.8%; Paris: $N = 18$, 15.1%), stroke (Lyon: $N = 10$, 7.5%; Paris: $N = 16$, 13.4%), subarachnoid hemorrhage (Lyon: $N = 21$, 15.9%; Paris: $N = 17$, 14.2%), and non-TBI intracerebral hemorrhage (Lyon: $N = 12$, 9.0%; Paris: $N = 24$, 20.1%).

Of the $N = 251$ patients in the cohort, $N = 110$ (43.8%) had a positive own-name P300 response (with latencies: Fz: $M = 367.2$ ms, $SD = 81.7$ ms; Cz: $M = 361.7$ ms, $SD = 84.5$ ms; Pz: $M = 363.2$ ms, $SD = 85.2$ ms). Note that of these 110 patients with measures of P300 latencies, 19 had missing values (ie. no identifiable P300 response) at the Fz site, 1 at Cz and 4 at Pz. These characteristics are summarized in Table 1.

Table 1

Clinical and neurophysiological characteristics of the cohort and acoustics characteristics of audio recordings analyzed.

Whole cohort, n	251
From Paris center, n	119
From Lyon center, n	132
Male, n	160
Disorders of consciousness etiologies	
Anoxia, n (%)	53 (21%)
Traumatic brain injury, n (%)	60 (24%)
Stroke, n (%)	26 (10%)
Subarachnoid hemorrhage, n (%)	38 (15%)
Non-TBI intracerebral hemorrhage, n (%)	36 (14%)
Others, n (%)	38 (15%)
P300 positive group, n	
P300 Median latency on Fz, (SD), ms	367.2 (81.7)
P300 Median latency on Cz, (SD), ms	361.7 (84.5)
P300 Median latency on Pz, (SD), ms	363.2 (85.2)
Audio recordings available, n	
623	
Audio recordings used for DOC assessment	
153	
Female voice	149
Recording duration, mean (SD), ms	825 (151)
Mean pitch, Hertz (SD)	269.2 (38.4)
Mean Jitter (%)	1.69
Mean shimmer (%)	7.41
Mean HNR (dB)	17.6

SD: Standard Deviation; ms: millisecond; HNR: harmonic-to-noise ratio; dB: decibel.

3.2. Acoustic characteristics of the name dataset

Average acoustic characteristics for the 153 recorded names were within the range of normal, non-pathological speech (pitch: $M = 269.2$ Hz, $SD = 38.4$ Hz; jitter: $M = 1.69\%$; shimmer: $M = 7.41\%$; HNR: $M = 17.6$ dB). Although the number of recordings by male speakers was very small ($N = 4 / 153$), there were well-expected differences between recordings made by male and female speakers (Titze, 2000): names pronounced by male speakers were pronounced with lower pitch ($M = -144.5$ Hz), more jitter/rough-

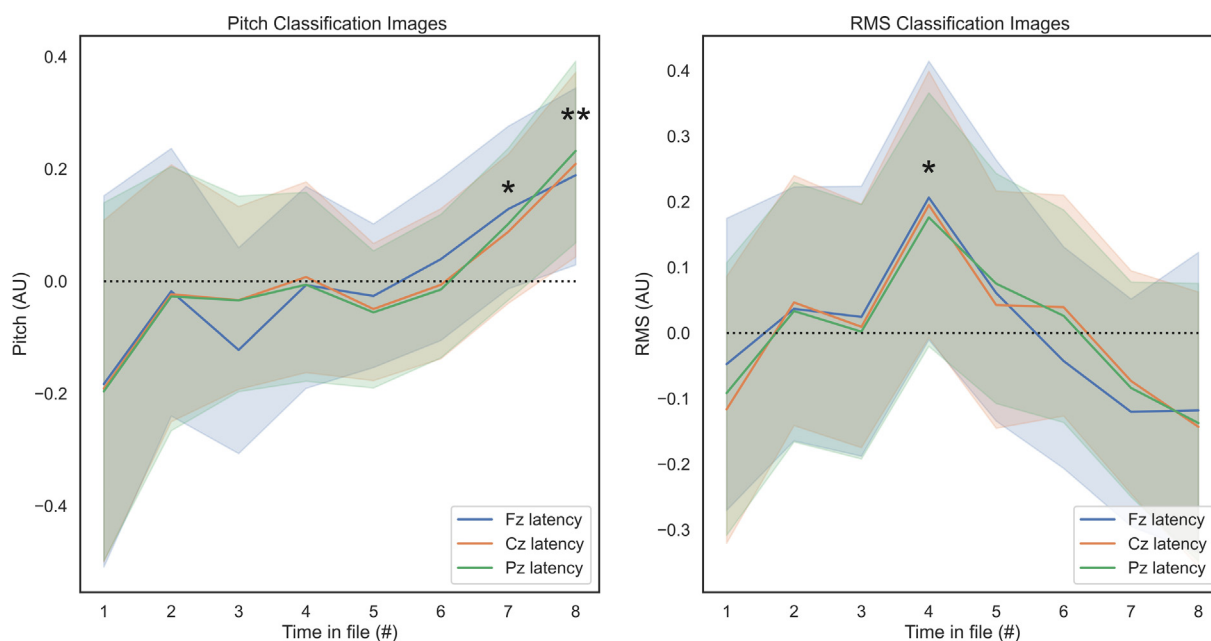


Fig. 1. Optimal pitch and RMS prosody to decrease P300 latency. Left: Pitch classification images for P300 latency on Fz, Cz and Pz. Pitch is calculated at 8 regularly-spaced time points within each own-name recording, and correlated to the latency of the P300 response in Fz (blue), Cz (red) and Pz (green). Recordings with ascendant pitch profile, notably at the end of the recording were associated to the shortest P300 latencies. Right: RMS classification images. RMS is calculated at 8 regularly-spaced time points within the recording, and correlated to the latency of the P300 response in Fz (blue), Cz (red) and Pz (green). Recordings with an arching RMS profile were associated to the shortest P300 latencies. RMS: root-mean-square; AU: Arbitrary Unit.

ness ($M=+1.40\%$), more shimmer/roughness ($M=+10.3\%$) and less harmonicity ($M = -79$ dB).

Less predictably, there were also systematic differences in how the female majority of speakers pronounced male and female first names, with male names ($n = 84/149$) being pronounced with less harmonicity (HNR: $M = -1.40$ dB; $t(146) = -2.87$, $p = .004$, corrected $\alpha = 0.0025$; a voice with less harmonicity appears more noisy and breathy) than female names ($n = 65/149$), as well as marginally more shimmer ($M=+0.74$ dB, $t(146) = 1.95$, $p = .053$; a voice with more shimmer appears coarse, rough or aroused). While these differences may suggest that female caregivers address male and female patients with different attitudes, we think it plausible that they also, and perhaps primarily, reflect phonetic and morphological differences between male and female first names (e.g. in the English language, names beginning with a voiced sound – Brian, David, Gregory – are given more frequently to males, and names beginning with unvoiced sounds – Carol, Chelsea, Fiona – more frequently to females; (Slepian and Galinsky, 2016).

Beyond average characteristics, the prosody within each name recording (i.e. pitch and RMS dynamic profiles) was also highly dynamic (repeated-measure mixed ANOVA: main effect of time on z-scored pitch: $F(7,1050) = 37.5$, $p < .001$; on z-scored RMS: $F(7,1050) = 84.3$, $p < .001$), and arbitrary. In particular, neither did pitch nor RMS prosody differ between male and female first names (interaction time \times patient sex on z-scored pitch: $F(14,1050) = 1.02$, $p = .42$; z-scored RMS: $F(14,1050) = 0.94$, $p = .51$).

On the whole, all such differences, which are arbitrary with respect to a patient's medical condition, highlight that ERP with own-name stimuli are not auditorily equivalent from patient to patient (some of them should be more alerting due to their acoustic differences). In the following, we therefore test whether such acoustic differences have systematic consequences on electrophysiological measures.

3.3. Association between time-averaged acoustic characteristics and electrophysiological measures

We found no statistical association between the time-averaged acoustic characteristics of each name and the P300 measures of the corresponding patients. First, to test for associations with measured P300 latency in the P300-positive group ($N = 110$), we conducted separate ordinary least-square (OLS) linear regressions of Fz, Cz and Pz latencies on each characteristic, Bonferroni-corrected for the number of characteristics (20; corrected $\alpha = 0.0025$). None of the characteristics (incl. e.g. durations of the first name recordings, on Cz latency: $R^2 = 0.003$, $t(108) = -0.51$, $p = .60$) were significant regressors of latency at either electrode (all $ps > 0.23$).

Second, to test for associations with the presence/absence of a SON P300 response, we conducted separate two-sample t-tests comparing the distribution of each characteristic between the P300 positive ($N = 110$) and negative ($N = 141$) groups. None of the characteristics differed statistically between the names of the P3-positive patients and the names of P300-negative patients at the corrected level (all $ps > 0.03$; best, mean RMS: $t(249) = 2.06$, $p = .039$).

3.4. Association between time-varying prosody and electrophysiological measures

We did find retrospective evidence of an association between the time-varying prosody of each name with P300 latencies. Using the data-driven technique of classification images (Murray, 2011), we reconstructed, from the data, what dynamic pitch and RMS profile of an own-name recording is optimal to generate an early, rather than a late, P300 latency (see section II.6). The optimal pro-

sody had an increasing pitch profile, with significantly positive coefficients at the end of the names for the Fz (segment 7: $t(109) = 1.75$, $p = .083$; segment 8: $t(109) = 2.20$, $p = 0.03$), Cz (segment 8: $t(109) = 2.50$, $p = .013$) and Pz electrodes (segment 8: $t(109) = 2.78$, $p = .0065$). It also had an arching RMS profile, peaking in the middle of the word (Fz: $t(109) = 1.81$, $p = .07$; Cz: $t(109) = 1.95$, $p = .05$; Pz: $t(109) = 1.74$, $p = .08$), albeit non statistically (Fig. 1).

To quantify the effect of this optimal prosody on P300 latency, we ranked all $N = 110$ P300-positive stimuli by increasing correlation of their individual pitch profile to the Cz classification image, and found that P300 latency on Cz significantly decreased with increasing correlation to the optimal prosody (OLS regression: $\text{coef} = -56.7$, $R^2 = 0.043$, $t(108) = -2.19$, $p = .03$, Fig. 2). P300-positive patients whose first names happened to be pronounced with increasing pitch and arching RMS prosody had P300 responses that were +66.13 ms (95% CI [6.36 ms; 125.90 ms]) earlier than patients whose names had a decreasing prosody.

Contrary to latency classification images, pitch and RMS classification images corresponding to the classification of name prosodies into P300-positive ($N = 110$) and P300-negative patients ($N = 141$) were non-significantly different from zero.

In summary, there was no evidence in our data that the prosody of own-name was related to the presence or absence of P300. However, when P300 was present, the prosody was related to P300 latency.

4. Discussion

Electrophysiological responses to audio recordings of a patient's own name are an important part of prognosis evaluation in disorders of consciousness (André-Obadia et al., 2018; Fischer et al., 2008). Yet, no general guidelines specify how own-name stimuli should be pronounced when recorded, and large acoustic differences are likely to exist between the stimuli used for different patient names, arbitrarily with respect to a patient's clinical condition. Using a data-driven reverse-correlation analysis on a cohort of 251 retrospective coma patients tested at two centers in Lyon and Paris (France), we showed here that difference in the prosody of recorded names (i.e. whether names were pronounced with a rising or falling intonation) correlate with differences in P300 latencies of 66.13 ms (95% CI [6.36 ms, 125.90 ms]) among patients for whom these responses were observed. This association appeared despite the huge variability between patient conditions (two databases with various DOC etiologies, various delays between the onset of DOC and the neurophysiological assessment, etc.), and some overlap due to namesakes.

The fact that rising intonations were associated with earlier P300 responses is coherent with a wealth of speech production data showing that pitch intonation is an important cue in vocal communication. First, rising pitch is more salient (Gordon and Poeppel, 2002), associated with questions versus declaratives sentences. In Goupil et al. (2021), rising prosodies associated with unreliable utterances were found to be automatically processed to influence words working. Rising pitch is also more affiliative, e.g. associated with trustworthiness (Ponsot et al., 2018). On the contrary, falling pitch correspond to a default speech production mode (a natural consequence of the decrease in subglottal air pressure during the exhalation phase of breathing (Gussenhoven, 2002), which could be judged as less pertinent for the subject. It is therefore striking that a similar pattern (Fig. 1) emerges from our data in a purely data-driven manner, without making any *a priori* hypothesis (other than choosing pitch and RMS as parameters of prosody).

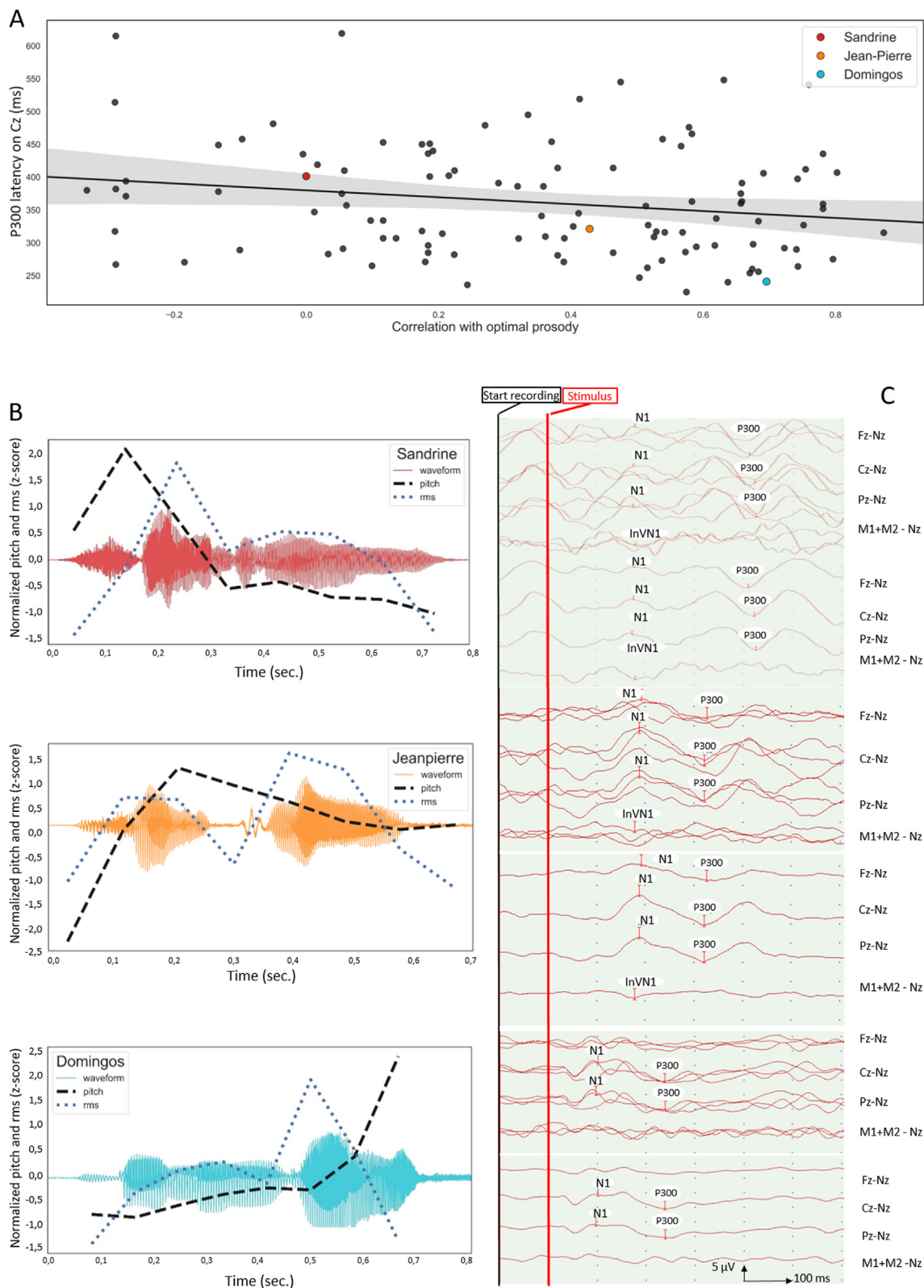


Fig. 2. Correlation between individual P300 recordings on the optimal prosody profile on Cz to generate a reduced P300 latency. (A) Correlation of each Cz latency of P300 positive recordings on the optimal prosody profile. Optimal prosody profile was defined as the prosody who was associated to short P300 latencies according to the data-driven analyze. Three patients are colored ('Sandrine' in red, 'Jean-Pierre' in orange and 'Domingos' in blue). (B) Normalized pitch and rms of the three first-names recordings used to elicit a P300 response in the three colored patients on the panel A. Each recording has a different pitch intonation. (C) P300 and N1 waveforms of the three colored patients identified on panels (A) and (B). For each panel, the pre-stimulus period (100 ms), stimulus (red-line) and the post-stimulus period (600 ms) are displayed. Recordings were performed on Fz, Cz, Pz and linked-mastoids electrodes, all being referred to the nose (Nz). On top: The three stimulations series superimposed; On the bottom: Average of the three stimulations series. RMS: root-mean-square; ms: millisecond; sec: second; Nz: Nose.

More generally, the fact that own-name prosody is associated with variations of P300 latency is consistent with a wealth of cognitive neuroscience research on healthy participants showing that cognitive ERP are modulated by the acoustic characteristics of the stimuli. It is for instance widely established that the occurrence of a MMN (Horváth et al., 2008) increases, and its latency decreases, with greater separation between the standard and the deviant sounds in pitch (Horváth et al., 2008; Näätänen et al., 1982; Pakarinen et al., 2007), duration (Näätänen et al., 2004) or intensity (Schröger and Winkler, 1995). Similarly, in three-stimulus P300 paradigms, P300 latency for the non-target stimulus tones is shorter when their pitch deviates more strongly from standard tones (Katayama and Polich, 1998). Beyond mean pitch, the emotional content of stimuli modulates MMN, for example, modulations of emotional tone of a violin elicited MMN (Goydke et al., 2004) and, for vocal stimuli, modulation of the emotional characteristics of the vowel “a” - anger, fear, happiness, surprise, disgust or sadness - elicited MMN in healthy subjects and autism spectrum disorder patients (Charpentier et al., 2018). Processing the expressive changes of a human voice is also different whether the speaker voice was familiar or not in awake healthy subjects: larger amplitude in the late phase of P300 response with the own-name uttered by a familiar voice (Holeckova et al., 2008, 2006) and 46 ms MMN onset latency difference between familiar and non-familiar voices in Rachman, Dubal and Aucouturier (2019). It is therefore unsurprising that variations in the dynamic pitch and RMS profile of stimuli, although these had never been specifically tested in the previous literature, should be associated, here, with variations of latency of several 10 s of ms.

Finding an association of own-name prosody with P300 latency in DOC patients has important implications for clinical practice. While the occurrence of a P300 response is the clinical criteria for prognosis (Cavinato et al., 2009; Daltrozzi et al., 2007; Fischer et al., 2008), latency is also relevant because its variability can mislead the practitioner in its interpretation of the presence / absence of the response. In healthy participants, Barry et al (2020) described the P300/Late Positive Complex (LPC) with temporal principal components analysis (PCA), found that P3a, P3b, novelty P3 and a positive slow wave appeared in that order, and that the novelty P3, or nP3 (peaking between 360–450 ms) was the only component significantly affected by the change stimulus (Barry et al., 2020). In DOC patients however this latency can be unusually delayed (Fischer et al., 2010) and clinical recommendations do not typically attempt to separate P300 sub-components (André-Obadia et al., 2018). Thus, in clinical practice, it's mainly the detection of a positive wave in a compatible temporal window which drives the decision of “P300 present versus P300 absent”, and late peaks may be rejected as irrelevant. Our work shows that it is therefore important to standardize and optimize the prosody of own-name recordings to improve testing reproducibility.

Because of its retrospective design, our study has some limitations. First, due to missing values, and the relatively small size of the cohort, we couldn't test for interactions with patient etiologies, or time spent since the onset of DOC. Further work could also test for effects of voice timbre, e.g. whether responses are facilitated by female/male voices, or by voices that are familiar or not to the patient (Bekinschtein et al., 2004; Holeckova et al., 2006; Machado et al., 2007), and voice emotion, e.g. whether responses are facilitated by smiling, positive voices (Arias et al., 2018). Second, in current practice, the P300 own-name protocol is performed with recording electrodes at Fz, Cz and Pz sites and linked mastoids (André-Obadia et al., 2018). However, fundamental research demonstrated that pitch contours are encoded in the superior temporal gyrus (Hamilton et al., 2018; Tang et al., 2017; Yi et al., 2019). It should be interesting to investigate the effects of these prosody

differences with a larger set of recording electrodes to improve the spatial resolution of these acquisitions.

After using this retrospective analysis to let the prosodic patterns of Fig. 1 emerge from the data, the logical next step of this work will be to confirm results in a prospective study where new patients will be evaluated with the two versions of their own name (one corresponding to Fig. 1, and the other corresponding to its mathematical opposite). In this future study, presence and characteristics of the P300 responses could be compared within-subject. The prosodic pattern found here may also end up as guidelines for recording new stimuli, by training staff to pronounce names with optimal intonations or, more practically, by providing a web service able to synthesize new stimuli, on demand, with the optimal intonation characteristics (Burred et al., 2019).

Funding

Work funded by ERC StG CREAM 335536, ANR SEPIA, and Fondation pour l'Audition FPA RD-2018-2 (to JJA), and “Sauver la vie 2020” grant (to EPR).

Funders had no involvement in the study.

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.

References

- André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur J-P, Azabou E, Boulogne S, Guérit J-M, McGonigal A, Merle P, Mutschler V, Naccache L, Sabourdy C, Trébuchon A, Tyvaert L, Vercueil L, Rohaut B, Delval A. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 2018;48(3):143–69. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.038>.
- Arias P, Belin P, Aucouturier J-J. Auditory smiles trigger unconscious facial imitation. *Curr Biol* 2018;28(14):R782–3.
- Arias P, Rachman L, Liuni M, Aucouturier J-J. Beyond Correlation: Acoustic Transformation Methods for the Experimental Study of Emotional Voice and Speech. *Emot Rev* 2021;13(1):12–24. <https://doi.org/10.1177/1754073920934544>.
- Arnal L, Flinker A, Kleinschmidt A, Giraud A-L, Poeppel D. Human Screams Occupy a Privileged Niche in the Communication Soundscape. *Curr Biol* 2015;25(15):2051–6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.043>.
- Barry RJ, Steiner GZ, De Blasio FM, Fogarty JS, Karamacoska D, MacDonald B. Components in the P300: Don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology* 2020;57(7). <https://doi.org/10.1111/psyp.v57.10111/psyp.13371>.
- Bekinschtein T, Leiguarda R, Armony J, Owen A, Carpintero S, Niklison J, et al. Emotion processing in the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:788. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.034876>.
- Boersma P, Van Heuven V. Speak and unSpeak with PRAAT. *Glott Int* 2001;5:341–7.
- Burred JJ, Ponsot E, Goupil L, Liuni M, Aucouturier J-J. CLEESE: An open-source audio-transformation toolbox for data-driven experiments in speech and music cognition. *PLoS One* 2019;14:e0205943–e0205943. 10.1371/journal.pone.0205943.
- Camacho A, Harris JG. A sawtooth waveform inspired pitch estimator for speech and music. *J Acoust Soc Am* 2008;124(3):1638–52. <https://doi.org/10.1121/1.2951592>.
- Cavinato M, Freo U, Ori C, Zorzi M, Tonin P, Piccione F, Merico A. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj* 2009;23(12):973–80. <https://doi.org/10.3109/02699050903373493>.
- Charpentier J, Kovarski K, Houy-Durand E, Malvy J, Saby A, Bonnet-Brihault F, Latinus M, Gomot M. Emotional prosodic change detection in autism Spectrum disorder: An electrophysiological investigation in children and adults. *J Neurodev Disord* 2018;10(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9246-9>.
- Daltrozzi J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2007;118(3):606–14. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.11.019>.
- Fischer C, Dailler F, Morlet D, Fischer, Dailler, Morlet. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224–30. 10.1016/j.clinph.2008.03.035.
- Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004;63(4):669–73. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134670.10384.E2>.

- Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010;121(7):1032–42. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.005>.
- Fischer C, Luaute J, Némoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit. Care Med.* 2006;34(5):1520–4. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99>.
- Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110(9):1601–10. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00131-5](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00131-5).
- Gobl C, Ni Chasaide A. Voice Source Variation and Its Communicative Functions. In: *Hardcastle WJ, Laver J, Gibbon FE, editors. The Handbook of Phonetic Sciences.* Wiley; 2010. p. 378–423. 10.1002/9781444317251.ch11.
- Goodin D, Desmedt J, Maurer K, Nuwer MR. IFCN recommended standards for long-latency auditory event-related potentials. Report of an IFCN committee. International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91(1):18–20. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)90014-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90014-0).
- Gordon M, Poeppel D. Inequality in identification of direction of frequency change (up vs. down) for rapid frequency modulated sweeps. *Acoust Res Lett Online* 2002;3(1):29–34. <https://doi.org/10.1121/1.1429653>.
- Goupil L, Ponsot E, Richardson D, Reyes G, Aucouturier J-J. Listeners' perceptions of the certainty and honesty of a speaker are associated with a common prosodic signature. *Nat Commun* 2021;12:861. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20649-4>.
- Goydke KN, Altenmüller E, Möller J, Münte TF. Changes in emotional tone and instrumental timbre are reflected by the mismatch negativity. *Cogn Brain Res* 2004;21(3):351–9. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.06.009>.
- Gussenhoven C. *Intonation and Interpretation: Phonetics and Phonology.* Grenoble, France: International Speech Communication Association; 2002.
- Hamilton LS, Edwards E, Chang EF. A Spatial Map of Onset and Sustained Responses to Speech in the Human Superior Temporal Gyrus. *Curr Biol* 2018;28(12):1860–1871.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.04.033>.
- Holeckova I, Fischer C, Giard M-H, Delpuech C, Morlet D. Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Res* 2006;1082(1):142–52. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.089>.
- Holeckova I, Fischer C, Morlet D, Delpuech C, Costes N, Mauguière F. Subject's own name as a novel in a MMN design: A combined ERP and PET study. *Brain Res* 2008;1189:152–65. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.10.091>.
- Horvath J, Czizler I, Jacobsen T, Maess B, Schroger E, Winkler I. MMN or no MMN: no magnitude of deviance effect on the MMN amplitude. *Psychophysiology* 2008;45:60–9. 10.1111/j.1469-8986.2007.00599.x.
- Ilie G, Thompson WF. A Comparison of Acoustic Cues in Music and Speech for Three Dimensions of Affect. *Music Percept* 2006;23:319–30. <https://doi.org/10.1525/mp.2006.23.4.319>.
- Jiang X, Pell MD. The sound of confidence and doubt. *Speech Commun* 2017;88:106–26. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2017.01.011>.
- Johnstone T, Scherer K. The effects of emotions on voice quality. In: *Proceedings of the XIVth international congress of phonetic sciences.* University of California at Berkeley, Berkeley, CA. 1999, pp. 2029–32.
- Juslin P, Laukka P. Impact of Intended Emotion Intensity on Cue Utilization and Decoding Accuracy in Vocal Expression of Emotion. *Emotion* 2002;1:381–412. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.1.4.381>.
- Kane NM, Curry SH, Rowlands CA, Manara AR, Lewis T, Moss T, Cummins BH, Butler SR. Event related potentials - neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Med* 1996;22(1):39–46. <https://doi.org/10.1007/BF01728329>.
- Katayama J, Polich J. Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology* 1998;35(1):23–33.
- Machado C, Korein J, Aubert E, Bosch J, Alvarez MA, Rodríguez R, Valdés P, Portela L, García M, Pérez N, Chinchilla M, Machado Y, Machado Y. Recognizing a Mother's Voice in the Persistent Vegetative State. *Clin EEG Neurosci* 2007;38(3):124–6. <https://doi.org/10.1177/155005940703800306>.
- Moray N. Attention in dichotic listening: Affective cues and the influence of instructions. *Q J Exp Psychol* 1959;11(1):56–60. <https://doi.org/10.1080/17470215908416289>.
- Murray RF. Classification images: A review. *Journal of Vision* 2011;11(5):2.
- Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)* 1978;42(4):313–29. [https://doi.org/10.1016/0001-6918\(78\)90006-9](https://doi.org/10.1016/0001-6918(78)90006-9).
- Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol* 2004;115(1):140–4. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.04.001>.
- Näätänen R, Simpson M, Loveless NE. Stimulus deviance and evoked potentials. *Biol Psychol* 1982;14(1-2):53–98. [https://doi.org/10.1016/0301-0511\(82\)90017-5](https://doi.org/10.1016/0301-0511(82)90017-5).
- Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer J-C. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol* 2005;116(4):988–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.009>.
- Pakarinen S, Takegata R, Rinne T, Huottilainen M, Näätänen R. Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP). *Clin Neurophysiol* 2007;118(1):177–85. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.09.001>.
- Pell MD, Kotz SA. On the Time Course of Vocal Emotion Recognition. *PLoS One* 2011;6.
- Ponsot E, Burred JJ, Belin P, Aucouturier J-J. Cracking the social code of speech prosody using reverse correlation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(15):3972–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716090115>.
- Rachman L, Dubal S, Aucouturier JJ. Happy you, happy me: Expressive changes on a stranger's voice recruit faster implicit processes than self-produced expressions. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2019;14:559–68. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz030>.
- Schröger E, Winkler I. Presentation rate and magnitude of stimulus deviance effects on human pre-attentive change detection. *Neurosci Lett* 1995;193(3):185–8.
- Slepian ML, Galinsky AD. The voiced pronunciation of initial phonemes predicts the gender of names. *J Pers Soc Psychol* 2016;110:509–27. <https://doi.org/10.1037/pspa0000041>.
- Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science* 1976;193(4258):1142–6.
- Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965;150(3700):1187–8.
- Tang C, Hamilton LS, Chang EF. Intonational speech prosody encoding in the human auditory cortex. *Science* 2017;357(6353):797–801.
- Titze IR. *Principles of voice production.* Salt Lake City, Utah: National Center for Voice and Speech; 2000.
- Wood N, Cowan N. The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1995;21:255–60. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.21.1.255>.
- Yi HG, Leonard MK, Chang EF. The Encoding of Speech Sounds in the Superior Temporal Gyrus. *Neuron* 2019;102(6):1096–110. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.04.023>.

Chapitre 3 - Etude “Expre-Son Healthy” : Etude prospective sur sujets sains Pitch contours, but not emotional timbre, interact with the recruitment of attention in a simple linguistic oddball paradigm - (étude n°2)

La publication des résultats de cette étude est en cours de préparation. Nous en proposons ici un résumé en français. L'article en anglais, tel que déjà proposé à certains journaux est reproduit à la suite.

Pour mieux comprendre les liens entre la prosodie du prénom et les réponses évoquées (notamment P300) en électroencéphalographie (EEG), nous avons décidé d'investiguer cette question sur une cohorte de sujets sains.

La réponse P300, nous l'avons vu plus haut, traduit l'orientation de l'attention du sujet vers un stimulus déviant, “rare”. De nombreuses études se sont intéressées aux liens entre attention et émotion : la perception émotionnelle nécessite-t-elle de prêter attention au stimulus émotionnel spécifiquement? Autrement formulé, est-ce qu'une tâche distractive empêche de percevoir l'émotion véhiculée par un stimulus cible?

Cette question nous intéressait particulièrement car si la perception émotionnelle nécessite de prêter une attention particulière aux stimuli, alors la démonstration de sa préservation chez un patient en état de conscience altérée (chez qui nous ne pouvons donner de consigne en ayant la certitude qu'elle soit entendue, comprise et/ou accomplie) pourrait témoigner d'une activité corticale riche impliquant l'interaction de systèmes attentionnel, auditifs complexes et émotionnels. Cette préservation pourrait donc refléter un niveau de conscience supérieur et avoir un intérêt pronostique sur le bon devenir neurologique.

Une étude récente (Nussbaum et al., 2022) avait déjà été menée sur sujets sains démontrant la capacité du timbre et de la hauteur vocale à moduler les réponses évoquées au cours d'une tâche explicite de jugement du contenu émotionnel des stimuli utilisés. Cette étude ne répondait cependant pas à la question “est-ce que la prosodie - ici traduite par des modulations de hauteur vocale ou de timbre - pouvait implicitement moduler la réponse P300 du sujet (et traduire ainsi une modulation de l'attention du sujet) au cours d'une tâche de comptage ?”.

Dans l'étude décrite par ce chapitre, nous avons choisi de nous intéresser à deux types de modulation prosodiques :

- des modulations de hauteur vocale (pour mieux comprendre les résultats que nous avons observés avec les prosodies de prénom “ascendantes” dans le protocole “Own-name Rétro”) ;

- des modulations de timbre émotionnel, en faisant l'hypothèse que la perception d'émotions vocales positives (voix souriante) ou plus inquiétantes/alarmantes (voix rugueuse) pouvait être d'un intérêt particulier dans le contexte des patients en états de conscience altérés en réanimation.

1. Résumé de la méthodologie de l'étude

L'étude a porté sur 24 participants (dont 13 hommes, de moyenne d'âge 25 ans), droitiers. Le nombre de participants à recruter a été choisi pour des raisons de faisabilité et en cohérence avec le nombre de participants inclus dans les études comportementales réalisées avec les mêmes transformations prosodiques que celles utilisées dans cette étude (Arias, Belin, et al., 2018; Bedoya et al., 2021; Rachman et al., 2019).

Aucun participant n'avait de trouble neurologique, psychiatrique ou auditif connu. Le protocole a été validé par l'IRB (Institutional Review Board) de l'INSEAD (Institut Européen d'Administration des affaires) en date du 10/08/2021 (numéro de protocole 2021-51). Après information sur le protocole et recueil du consentement éclairé, chaque participant recevait 30 euros pour sa participation.

Chaque participant était invité à écouter un enregistrement auditif comportant 2 paradigmes oddball successifs (présentés dans un ordre randomisé) :

- un évaluant l'impact de modulations de la hauteur vocale au sein du prénom du sujet ;
- un évaluant l'impact de modulations du timbre émotionnel du prénom du sujet.

Chaque paradigme était composé d'un seul bloc de sons purs (fréquents) représentant 82 % des stimuli, mélangés au prénom du participant qui était énoncé respectivement selon 3 prosodies différentes : plate, ascendante et descendante dans le paradigme "hauteur vocale" et neutre, souriante et rugueuse dans le paradigme "timbre émotionnel". Chaque déviant "prénom" était prononcé avec une fréquence d'environ 6 % au sein de chaque paradigme.

Durant l'écoute des paradigmes auditifs, les participants devaient fixer une croix de fixation sur un écran et compter mentalement combien de fois ils entendaient leur prénom (implicitement indépendamment de sa prosodie). De façon simultanée, un enregistrement de l'activité électroencéphalographique à haute résolution (64 électrodes) était réalisé.

Les transformations prosodiques utilisées étaient les mêmes que celles présentées en introduction (Chapitre 1, paragraphe B.2, page 106) : des modifications de fréquences fondamentales via le logiciel CLEESE (Burred et al., 2019) pour le paradigme portant sur les modulations de la hauteur vocale du prénom; La création de sous-harmoniques de la

fréquence fondamentale du signal pour la création des pré-noms “rugueux” (Liuni et al., 2019); L’augmentation de la puissance spectrale de certains formants pour la création des pré-noms “souriants” (Arias, Soladie, et al., 2018).

Les données électroencéphalographiques ont ensuite été analysées via des logiciels spécialisés (EEGlab/Matlab R2022b et ERPlab et répliquées avec Python/MNE) (Delorme & Makeig, 2004; Gramfort et al., 2013; Lopez-Calderon & Luck, 2014).

Après pré-processing, le tracé continu d’électroencéphalographie a été “découpé” en périodes de [-100;600 ms] par rapport au début des stimuli auditifs déviants.

Les potentiels auditifs évoqués ont ensuite été reconstruits par moyennage de ces différentes périodes selon les 6 conditions déviantes (prosodie ascendante, descendante ou plate d’une part et prosodie neutre, souriante ou rugueuse d’autre part).

Pour comparer les réponses évoquées par les différents déviants prosodiques nous avons ensuite réalisé des tests de permutations basés sur les clusters (“*cluster-based permutation tests*”) sur les 64 électrodes au sein de nos périodes d’intérêt, en comparant les différentes conditions deux-à-deux (prosodie ascendante versus descendante, prosodie ascendante versus plate, prosodie plate versus descendante et prosodie souriante versus neutre, souriante versus rugueuse et neutre versus rugueuse). Les tests de permutations basés sur les clusters utilisaient la méthode de Monte-Carlo avec 1000 permutations et un seuil de significativité à 0.05 (Maris & Oostenveld, 2007), cf. Zoom “*Le test de permutation basé sur des clusters*” à la page suivante de cette thèse.

Des tests paramétriques post-hoc ont secondairement été conduits au sein des clusters spatio-temporels identifiés par les tests de permutation (afin de comparer les pics d’amplitude et les aires sous la courbe entre les différentes conditions dans les différents clusters spatio-temporels identifiés).

Pour finir nous avons également réalisé des localisations de sources des réponses évoquées, à partir des données enregistrées au niveau des électrodes pour chaque sujet et pour chaque condition moyennée. Les sources corticales obtenues dans chaque condition ont ensuite été comparées avec des t-tests appariés dans les fenêtres spatio-temporelles d’intérêt (c’est-à-dire qui avaient été identifiées comme significativement différentes selon les conditions lors de la première analyse au niveau des électrodes par les tests de permutation basés sur les clusters). Certaines régions supplémentaires ont également été analysées car elles avaient été décrites comme d’un intérêt particulier dans la littérature sur les générateurs supposés de la réponse P300 aux stimuli auditifs (Halgren et al., 1998; Perrin et al., 2005) : gyrus cingulaire postérieur, gyrus supra-marginal, sillon temporal supérieur, cortex préfrontal médial, dorsolatéral et ventrolatéral.

Zoom : Le test de permutation basé sur des clusters

Il s'agit d'un test statistique non paramétrique très utile dans la comparaisons des données acquises en EEG car il permet de prendre en compte le problème des comparaisons multiples. En effet, la comparaison de deux signaux EEG nécessite de comparer de multiples points, caractérisés par leurs caractéristiques spatiales (qui dépendent du nombre d'électrodes utilisées pour l'acquisition) et temporelles (qui dépendent de la fréquence d'échantillonnage de l'équipement). Du fait de ces comparaisons multiples, le risque de conclure à tort à une différence significative entre deux signaux augmente (erreur de type I). Une façon classique de contrôler ce type d'erreur est de diminuer la valeur du seuil alpha fixé pour retenir une différence comme significative. Cependant, compte tenu du nombre très important de comparaisons multiples dans la comparaison des signaux EEG et du fait que les signaux de points proches temporellement (ex. points acquis à 100 ou 101 ms post-stimulus) et spatialement (ex. Cz et C1) ne peuvent pas être considérés comme des tirages indépendants, cette méthode ne peut s'appliquer. Le test de permutation basé sur les clusters compare les deux signaux EEG, point à point selon leurs coordonnées [coordonnée spatiale; coordonnée temporelle] avec un test t. Puis tous les points associés à des valeurs de test t supérieures à celle que l'expérimentateur a défini comme 'significative' (usuellement un seuil alpha < 0,05) sont sélectionnées et réunies dans des "clusters" spatio-temporels. Le niveau de significativité de ces clusters est ensuite déterminé par un test non-paramétrique dit "de permutation", qui mesure combien (en %) de permutations aléatoires de données (ex. dans le temps et/ou l'espace) donnent des clusters avec des statistiques plus extrêmes que celle observée en réalité pour le cluster testé; la p-value étant assimilée à ce pourcentage (Maris & Oostenveld, 2007).

2. Résumé du résultat principal

Cette étude a mis en évidence une influence des modulations de hauteur vocale sur l'amplitude des réponses évoquées chez les participants dans une fenêtre de temps compatible avec une réponse P300. Plus précisément, cette réponse que nous avons considéré être une réponse P300 (du fait du paradigme auditif et de sa latence d'apparition) était plus ample et plus large lorsque la prosodie descendait au cours du prénom comparativement aux prénoms énoncés avec une prosodie ascendante. De façon inattendue, nous n'avons pas mis en évidence de modulations des réponses évoquées par les modifications de timbre du prénom (voix souriante, neutre ou rugueuse).

Plus spécifiquement, lorsque les prénoms étaient prononcés avec une prosodie descendante versus ascendante, le test de permutation basé sur les clusters était significatif sur un cluster pariéto-occipital entre 180 et 320 ms post-stimulus, cf. *Figure 3.1*.

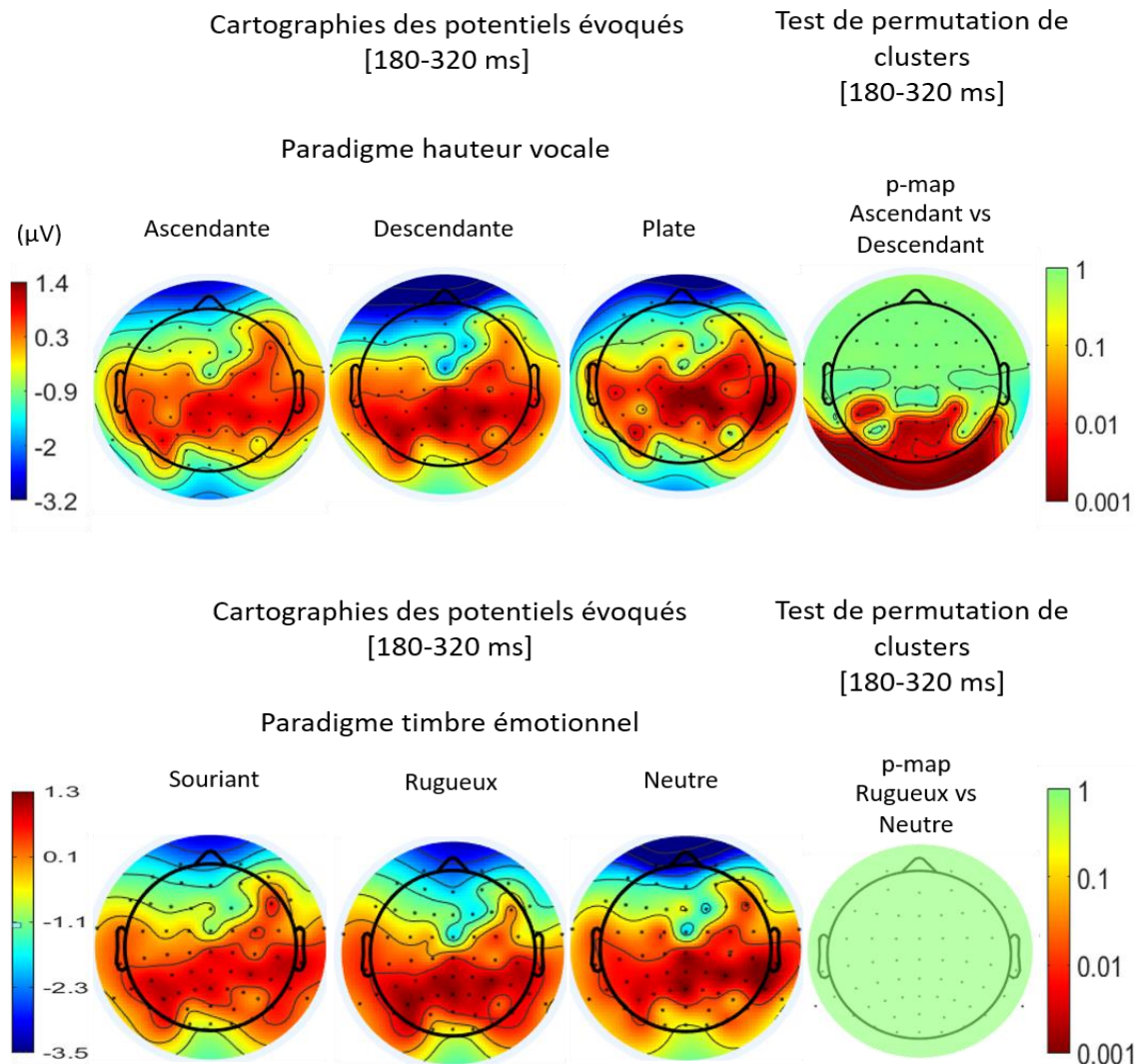


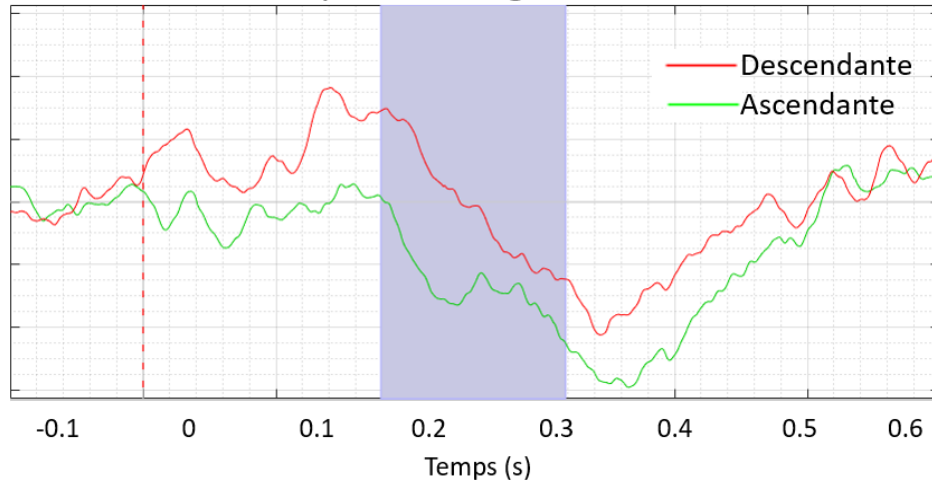
Figure 3.1 : Résultats des tests de permutation de clusters

Dans le paradigme “hauteur vocale”, un cluster pariéto-occipital apparaît significatif entre 180 et 320 ms, révélant des réponses évoquées plus amples et plus larges en réponses aux prénoms avec une prosodie descendante comparativement à ceux avec une prosodie ascendante. Il n’y avait pas de cluster spatio-temporel significativement différent dans les réponses évoquées aux contrastes prosodie ascendante versus plate, descendante versus plate ou dans les différents contrastes de timbre émotionnel.

Dans ce cluster, les réponses évoquées aux prénoms prononcés avec une prosodie descendante (versus ascendante) étaient significativement plus amples (amplitude du pic = 1.7 versus 1.1 μV respectivement, $F(1,23) = 6.6$, $p = 0.017$) et plus larges (aire sous la courbe : 0.19 versus 0.15 $\mu\text{V}/\text{ms}$ respectivement, $F(1,23) = 5$, $p = 0.036$). Les analyses de localisation de source menées dans ce cluster significatif (pariéto-occipital entre 180 et 320 ms) ont mis en évidence des activations significativement différentes au niveau du gyrus cingulaire

postérieur gauche dans la fenêtre de temps [225-246 ms] et au niveau du gyrus frontal supérieur gauche dans les fenêtres de temps [200-223 ms] et [224-261 ms], cf. *Figure 3.2*.

Activités enregistrées dans le gyrus cingulaire postérieur gauche



Activités localisées au gyrus frontal supérieur gauche

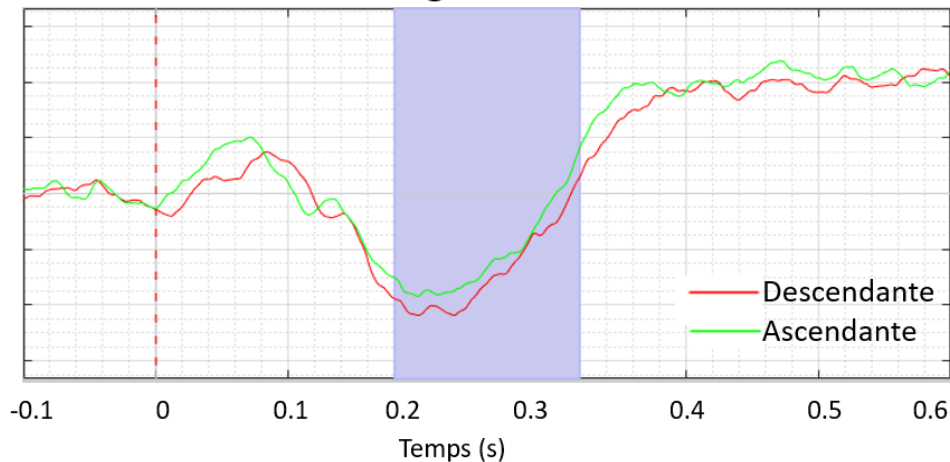


Figure 3.2 : Comparaison des activités des sources cérébrales

Les comparaisons d'activations de sources sont réalisées au sein du cluster spatio-temporel identifié comme significatif à l'échelle des électrodes (i.e. « pariéto-occipital, entre 180 et 320 ms »). Seules les activités enregistrées au niveau du gyrus cingulaire et du gyrus frontal supérieur gauches apparaissent significativement différentes entre les prosodies ascendantes et descendantes dans ce cluster. Plus spécifiquement, les prénoms prononcés avec une prosodie descendante étaient associés à une activité plus intense au niveau du gyrus cingulaire postérieur gauche et moins intense au niveau du gyrus frontal supérieur gauche comparativement aux prénoms prononcés avec une prosodie ascendante.

3. Résumé de la discussion

Dans cette étude menée sur des volontaires sains, nous avons utilisé la réponse P300 au propre prénom comme marqueur de l'orientation de l'attention des participants vers un stimulus déviant (le prénom) au cours d'une tâche de comptage et nous avons regardé si cette réponse était modulée par des modifications prosodiques standardisées appliquées à l'enregistrement du prénom (utilisé comme stimulus cible). Les modifications prosodiques étaient appliquées de façon implicite (le participant n'était pas supposé y prêter attention). Seules les modifications de hauteur vocale au sein du prénom (prosodie ascendante versus descendante) étaient associées à une modulation de la réponse P300.

Les modifications de hauteur vocale sont bien connues pour moduler la saillance des stimuli : ainsi une hauteur vocale ascendante se retrouve plutôt dans les phrases interrogatives plutôt qu'affirmatives (Ponsot et al., 2018) ou peut se retrouver dans les phrases énoncées avec surprise par exemple (Goupil et al., 2021). L'amplitude de la réponse P300 est certes corrélée à la saillance du stimulus (cf. Chapitre 1) mais elle est également modulée par l'attention portée sur la tâche puisqu'elle reflète l'orientation de l'attention du sujet vers le stimulus déviant (ici au cours d'une tâche active de comptage du prénom). Dans notre étude, l'existence d'une réponse P300 moins ample en réponse aux prénoms de prosodie ascendante (versus descendante) peut laisser supposer une perturbation de l'attention du participant dans sa tâche de comptage lors de l'écoute des stimuli à prosodie ascendante. Des phénomènes similaires, où un élément distracteur auditif ou visuel (indépendant de la tâche demandée au participant) perturbe l'attention du participant et diminue ainsi ses réponses évoquées à la tâche initialement demandée ont déjà été décrits dans la littérature (Jocoy et al., 1998; Wilson et al., 2012). Cette explication - où la réponse P300 est diminuée en raison d'une perturbation de l'attention du sujet dans sa tâche de comptage - ne peut cependant pas être prouvée dans notre étude car nous n'avons mesuré aucun marqueur comportemental de l'attention des participants (pas de mesure des temps de réaction par exemple).

Par ailleurs, les résultats de l'analyse de localisation de source montrant une activation différentielle au niveau du gyrus cingulaire postérieur et du gyrus frontal supérieur, lors de l'écoute des prénoms de prosodies ascendante ou descendante, sont cohérents avec les activations de sources connues dans les processus attentionnels et les générateurs de la réponse P300 (Halgren et al., 1998; Posner & Dehaene, 1994). La latéralisation gauche des différences d'activation de source, peut sembler "surprenante" selon la vision traditionnelle de l'intégration prosodique qui mettrait en jeu un réseau temporo-frontal latéralisé à droite (Schirmer & Kotz, 2006). Cependant, d'autres études ont également mis en évidence par IRM fonctionnelle des activations frontales, préfrontales et des noyaux caudés bilatéraux au cours

de l'écoute de variations prosodiques (Kotz et al., 2003). Ainsi, la latéralisation gauche des activations pourrait refléter l'implication spécifique de ressources cognitives pour décoder la prosodie associée au prénom. On notera cependant que nos résultats de localisation de source sont à considérer avec précaution car nous ne disposons pas des IRM cérébrales individuelles des sujets donc le positionnement des électrodes de surface n'a pas été "recalé" sur ces IRM.

Nous n'avons pas mis en évidence de modulation de la réponse P300 en réponse aux modifications de timbre (voix souriante, rugueuse ou neutre) appliquées au prénom du participant dans cette étude. Ce résultat surprenant peut avoir plusieurs explications, tant sur le plan méthodologique que cognitif.

Sur le plan méthodologique tout d'abord, il se peut que les manipulations de timbre utilisées (selon la méthodologie présentée au chapitre 1, paragraphe B.2, page 106) soient moins "efficaces" acoustiquement que les manipulations de hauteur vocale, i.e. qu'elles soient moins perçues acoustiquement. Nous ne pouvons totalement exclure cette explication car nous n'avons pas demandé aux participants de "quantifier" la valence émotionnelle des stimuli utilisés. Cependant, elle nous semble peu probable compte tenu que ces méthodologies de transformations prosodiques ont déjà été utilisées de façon « efficace » dans d'autres études sur participants sains (Arias, Belin, et al., 2018; Bedoya et al., 2021; Ollivier et al., 2019). Une autre explication méthodologique pourrait être l'unique mise en jeu différentielle de structures cérébrales plus profondes (structures limbiques notamment) en réponse aux variations de timbre. Des activités électriques au niveau de structures cérébrales profondes pourraient ne pas avoir été détectées par les enregistrements EEG de surface que nous avons réalisés (Ternisien et al., 2023). Cette explication pourrait être investiguée via des enregistrements de magnéto-encéphalographie (Pizzo et al., 2019) ou des enregistrements électroencéphalographiques intra-cérébraux (et nous le présenterons au Chapitre 5). Cependant, cette possibilité nous est apparue comme peu probable car nous avons utilisé une méthode d'enregistrement similaire pour le paradigme "hauteur vocale" et nous avons pu mettre en évidence des différences d'activations de sources cérébrales assez profondes également telles que le gyrus cingulaire postérieur.

Sur le plan cognitif, il semble donc que les modulations de timbre (voix souriante, neutre ou rugueuse) n'aient pas eu la même capacité à capter ou perturber l'attention du participant dans sa tâche de comptage, comparativement aux modulations de hauteur vocale. L'explication la plus plausible que nous avons retenue est finalement reliée au contenu émotionnel différent médié par des modifications de timbre versus de hauteur vocale. En effet, les modifications de timbre utilisées dans cette étude, comparativement aux modifications de hauteur vocale, transmettent indéniablement plus d'informations émotionnelles. Or il existe un

vrai débat dans la littérature concernant l'intégration des informations émotionnelles : l'émotion peut-elle être intégrée par un participant sans même qu'il n'y prête attention? Ou doit-il orienter spécifiquement son attention vers le stimulus émotionnel pour en percevoir sa valence émotionnelle? Autrement dit, est-ce que l'attention sollicitée par le contenu émotionnel du stimulus entre en compétition avec les autres ressources attentionnelles du sujet ou non? (Pourtois et al., 2013). Sur ces questions, les résultats des études diffèrent, certaines mettant en évidence un maintien de l'intégration émotionnelle indépendamment de l'attention du sujet (Vuilleumier et al., 2001); d'autres, en revanche, montrent une diminution de l'intégration émotionnelle lorsque les stimuli sont présentés dans des conditions de charge attentionnelle forte, y compris pour des émotions à valence "négative" (Mothes-Lasch et al., 2011; Pessoa et al., 2002). Dans ce contexte, il apparaît donc possible que, dans notre étude, l'intégration des variations de timbre émotionnel ne soit pas véritablement "entrée en compétition" avec la tâche de comptage du participant (génératrice de P300), possiblement parce que cette tâche serait trop simple pour des sujets jeunes conscients (comptage de leur prénom), et ne nécessiterait pas une implication attentionnelle importante de leur part (bien qu'elle nécessite tout de même qu'ils restent attentifs sur 240 prénoms à compter). Cette explication mériterait dans tous les cas d'être testée en reproduisant le même type de paradigme mais en demandant une tâche plus complexe au participant (i.e. qui nécessiterait une charge attentionnelle plus intense). Par ailleurs, d'un point de vue plus "clinique", il n'est pas exclu que les patients ayant moins de ressources cognitives disponibles (tels que les patients en état de conscience altérée) présentent des réponses différentes à ce paradigme.

Dans le chapitre suivant, nous présentons une étude (dont le recrutement est toujours en cours) évaluant l'impact des variations de timbre émotionnel du prénom (neutre, souriant rugueux) sur les réponses P300 chez des patients en état de conscience altérée en réanimation.

Pitch contours, but not emotional timbre,
interact with the recruitment of attention in a simple linguistic oddball paradigm

Estelle Pruvost-Robieux^{1,2,3}, Coralie Joucla^{4,5}, Sarah Benghanem^{2,3,6}, Rudradeep Guha⁵, Marco Liuni⁷

Martine Gavaret^{1,2,3}, Jean-Julien Aucouturier⁵

1. Neurophysiology and Epileptology Department, GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte Anne Hospital, Paris, France ; 2. Université Paris Cité, Paris ; 3. INSERM UMR 1266, Institut Paris Neurosciences et Psychiatrie (IPNP), Paris ; 4. Science and Technology of Music and Sound Lab (IRCAM/CNRS/Sorbonne Université), Paris, France; 5. Université de Franche-Comté, SUPMICROTECH, CNRS, institut FEMTO-ST, F-25000 Besançon, France ; 6. Medical ICU, Cochin Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014, Paris, France ; 7. Product designer, *Mezzo Forte*, Paris, France

Corresponding author :

Estelle Pruvost-Robieux; e.pruvost@ghu-paris.fr

Neurophysiology and Epileptology Department,

GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte Anne Hospital, Paris, France

Phone number : +331 45 65 81 89 ; Fax number : +331 45 65 74 21

Total word count (without tables, figures of reference) = 4906

Abstract (150 words) :

Knowing whether prosodic variations on the target of a linguistic oddball task can modulate electrophysiological markers of attention even when these variations are task-irrelevant is important for the study of social cognition, and clinically, as such modulation may indicate remaining auditory-consciousness in unresponsive patients. To study this question, we adapted here an auditory oddball-paradigm used in clinical practice (the “own-name” paradigm), and tested whether systematic transformations of pitch contours and emotional timbre on the participants’ names influenced P300 responses in 24 healthy participants. Rising pitch contours interfered with participant attention in the deviant-counting task (resulting in smaller P300 responses than falling pitch contours). No such difference was observed with emotional timbre variations. These results suggest that the emotional timbre processing weakly competes with the cognitive resources required by our task, and/or that the sensory resources involved in pitch contour processing overlap more strongly with those required to count own-name deviants.

Key-words : pitch perception, timbre perception, evoked potentials, own-name, oddball

Abbreviations: DOC (Disorders of consciousness); ERPs (Event related potentials); ICU (Intensive Care Units); MMN (mismatch negativity); AUC (Area under curve); SFG (Superior Frontal Gyrus); PCG (Posterior Cingulate Gyrus); MNI (minimum norm imaging); dSPM (dynamical Statistical Parametric Mapping); sLORETA (standardized Low resolution brain Electromagnetic Tomography); ROI (Region Of Interest)

1. Introduction

The expressive content of a voice is an important cue in human communication (Van Lancker Sidtis, 2018). Expressive intonations may reflect emotions, like happiness or sadness (Juslin & Laukka, 2003); epistemic attitudes, like doubt or certainty (Goupil et al., 2021) or speaker behaviors, such as trustworthiness or dominance (Ponsot et al., 2018; Wichmann, 2000).

Among all the acoustic characteristics of speech signals, certain prosodic dimensions are particularly relevant for such perceptions. The mean pitch (or fundamental frequency) of voices (i.e. whether a voice is lower or higher than usual) has for instance been associated with positive and/or aroused emotional states (Bachorowski & Owren, 1995) and social dominance/submissiveness (Mitchell & Ross, 2013). Beyond their mean level, pitch variations within an utterance also carry communicative meaning. Rising pitch contours, for instance, are described as more friendly and trustworthy (Ponsot et al., 2018; Torre et al., 2016), while falling pitch has been associated with assertiveness and increased speaker reliability (Goupil et al., 2021). In association to pitch, timbre (or voice quality) was also shown relevant to discriminate between attitudes and emotions (Grichkovtsova et al., 2012). For example, at similar pitch, the spectral features of smiling voices modulate facial mimicry in listeners (Arias et al., 2018); in laughter, whether the timbre is voiced (song-like) or unvoiced (grunts) modulates listeners' positive responses (Bachorowski & Owren, 2001). Conversely, the coarse and rough aspect of certain voices is known to elicit aversion and recruit increased attention in listeners (Arnal et al., 2019).

Whereas the processing of vocal pitch and timbre is often investigated in explicit rating tasks (for a review, see Juslin et Laukka 2003), a number of behavioral studies also highlight that the implicit processing of these acoustic cues can modulate the attention of the participant. For instance, rough voices appear to increase synchronized activity in supra-temporal, limbic and frontal areas and this synchronization is associated with increased attention and aversion in listeners (Arnal et al., 2019). In the same spirit, the rising pitch of an utterance has been demonstrated to influence memory recall for pseudo-words, even when prosody is irrelevant to the task (Goupil et al., 2021).

Finally, exposure to task-irrelevant environmental sounds can modulate visual attention and facilitate visual search (Asutay & Västfjäll, 2017).

From a clinical point of view, documenting such implicit modulations of attention is crucial in non-responsive patients' assessments. Demonstrating the implication of a disorder of consciousness (DOC) patient in a cognitive task is an important signature of consciousness (Naccache, 2018). However, because such patients are unresponsive, practitioners cannot be sure that task instructions have really been understood or followed if a given patient fails to do a task. For this reason, most DOC evaluation tools rely on passive paradigms, such as mismatch negativity (MMN) or P300 responses in auditory oddball tasks. For instance, the "own-name paradigm", where the patient's own-name is embedded within more frequent tone bursts, is routinely performed in clinic practice (Fischer et al., 2008) to record a P300 response. Such passive tasks typically have good positive predictive value for awakening: patients who succeed in such tasks have a high probability of awakening, but little can be predicted in terms of subsequent cognitive disabilities (André-Obadia et al., 2018; Benghanem et al., 2022; Pruvost-Robieux et al., 2022). Moreover, these tools typically have low negative predictive value, as little can be predicted about patients who do not recruit attentional resources as expected. Knowing whether task-irrelevant cues, such as the prosodic expression of a participant's own-name, modulate attentional recruitment in covert paradigms could provide clinical markers of higher-level cognitive function and, in fine, more precise prognostication for DOC patients.

In a previous retrospective study, we tested the impact of the pitch contours used when recording own-name stimuli for testing N=251 DOC patients in two French Hospitals, and found that stimuli recorded with a rising-pitch intonation were statistically associated with shorter P300 latencies (Pruvost-Robieux et al., 2022). This result suggested that pitch modulation implicitly modifies patient attention in own-name paradigms. However, because this study was performed with a retrospective design with many possible biases (patients with uncontrolled clinical conditions, etiologies of DOC, time spent since the onset of DOC, each only exposed to one type of prosody), no causal conclusions can be drawn about

the general impact of prosody on P300 responses in patients or healthy controls. For these reasons, there is a need to investigate the relationship between modulations of own-name prosody and the resulting late auditory event related potentials (ERPs) in a prospective, within-subject study where subjects are evaluated with different prosodic versions of their own-name.

A recent EEG study focused on the role of timbre and pitch in evoking responses linked to the perception of the emotional content of a voice (Nussbaum et al., 2022). In this study, pitch was found relevant for EEG responses to happy, fearful and sad voices, while timbre impacted responses to voices expressing pleasure. However, the task was to explicitly judge the emotional content of stimuli, making prosody task-relevant. The question therefore remains whether pitch and timbre can implicitly modulate P300 indices of attention in a prosody-irrelevant task such as performed in ICU.

To do this, we subjected a group of N=24 healthy participants to a covert-attention EEG task adapted from the “own-name” paradigm routinely used in ICU to evaluate DOC patients. Sequences of standard tones and own-name deviants were presented. Participants were asked to covertly count the number of deviants, a task which is both known to generate clear P300 responses, and for which participants do not need to process the prosody of the sound. Without participants’ knowing, we digitally manipulated the own-name deviants either in pitch (rising or falling intonation) or timbre (smiling or rough voices), using state-of-the-art voice transformation techniques (Bedoya et al., 2021), and looked whether these different prosodies implicitly influenced the resulting P300 characteristics.

2. Materials and methods

2.1 Study participants

Twenty-four healthy volunteers participated in the study (13 males; mean age = 25.1 years, SD 4.8, all right-handed). None of the participants reported auditory impairment or history of neurologic and psychiatric disorder. The experimental protocol was approved by Institut Européen d’Administration des Affaires (INSEAD)’s Institutional Review Board (protocol ID: 2021 – 51). Each participant provided an

informed consent form before the beginning of the study. Participants were financially compensated for their time (20 euros / participant).

2.2 Audio recordings

We synthesized audio recordings of each participant’s first name using a commercial text-to-speech software (IBM Watson). Own-name stimuli duration depended on the duration of the participant first-name (in the limit of 1200ms). Duration of the participant first-name was not modified by the acoustic manipulations. To normalize the recordings according to timbre and pitch, we used the same male voice for synthesizing all stimuli, and then algorithmically flattened the pitch contour of the stimuli at the constant pitch value of 130 Hz using the CLEESE toolbox (Burred et al., 2019). We then used algorithmic manipulations to generate four variants of each own-name recording: two manipulated in pitch (‘rising’ and ‘falling’) and two in timbre (‘smile’ and ‘rough’). Rising- and falling-pitch deviants were created using CLEESE, with which we forced the pitch contour of each stimuli to match the (roughly, linearly increasing or decreasing) contour found in our previous retrospective study (Pruvost-Robieux et al., 2022). The rising deviant had increasing pitch from 120 to 170 Hz. The falling deviant had decreasing pitch from 140 to 80 Hz.

Smiling and rough timbre deviants were created with two previously validated algorithms from our previous work: smiling deviants were created by transforming the spectral envelope of the sound using a phase vocoder technique, in a way that simulates the vocal tract transformations happening in smiled speech (Arias et al., 2020). Resulting speech stimuli were validated to be perceived more positive and arousing (Bedoya et al., 2021) and to trigger spontaneous facial imitations (Arias et al., 2018). Rough deviants were created by adding pitch-synchronous temporal modulations to the sound, mimicking the non-linearities involved in rough voices (Gentilucci et al., 2018). Resulting speech stimuli were validated to sound more negative and more aroused (Bedoya et al., 2021) and implicitly modulate auditory attention in spatial localization tasks (Ollivier et al., 2019). Finally, in all conditions, the standard sound associated to all type of deviants was a simple 75ms pure tone (1000Hz), generated with custom python code.

Examples of stimuli are available as supplemental material.

2.3 Oddball paradigms

Each participant took part in two successive oddball paradigms (one for pitch, one for timbre), separated with a five-minute break. In the “pitch” paradigm, pure-tone standards were intermixed with the three pitch-deviant stimuli: rising, falling and flat (original flat) own-name. In the “timbre” paradigm, pure-tone standards were intermixed with the three timbre-deviant stimuli: smiling, rough and neutral. We randomly counterbalanced the order of the two oddball paradigms across participants. Each oddball paradigm included 1200 stimuli with 960 (80%) standards and 240 (20%) own-name deviants (6.6% of each deviant type). Each paradigm started by an uninterrupted sequence of 10 standard sounds, and sound presentation was then semi-randomized so that each deviant was followed by at least one standard sound. The inter-stimulus interval was set at 600ms for both standards and deviants, with a random jitter of +/- 5ms.

2.4 Procedure and EEG recording

Participants were comfortably settled in front of a screen fixation-cross and started to listen to the experiment. For the four first participants, stimulus presentation was controlled using the Presentation® software (neurobehavioral systems); for the remaining 20 participants, we used Python Psychopy (Peirce, 2009). Sounds were delivered bilaterally through earphones.

In both paradigms, participants were asked to covertly count the number of own-name deviants presented in the sequence, while ignoring standard sounds. Participants were explicitly instructed to count deviants regardless of their prosodic variations, which we described as arbitrary and task-irrelevant. Participants were unaware of the true purpose of the experiment, which was to study the influence of pitch and timbre modulations on their ability to ignore such prosodic variations while counting deviants.

Electroencephalographic (EEG) data were recorded using a 64-channel device (actiCHamp, Brain Products GmbH, Germany), with a sampling rate of 1000 Hz. Bandpass was set between 0.01-100Hz. EEG sensors were disposed according to the 10-10 system (Seeck et

al., 2017). Cz was set as the reference electrode. Ground electrode was set on Fpz. Sound onset triggers were sent to the EEG acquisition computer by a Cedrus StimTracker (Cedrus Corporation, San Pedro, CA) to control synchronization between the stimulus presentation and the appearance of the trigger on the recorded EEG.

2.5 EEG data processing and analysis

2.5.1. Data pre-processing

EEG preprocessing was performed in EEGLab/Matlab R2022b, ERPLab (Delorme & Makeig, 2004; Lopez-Calderon & Luck, 2014) and later replicated with Python/MNE (Gramfort et al., 2013).

Preprocessing steps used Independent Component Analysis (ICA) and were performed according to the recommended Makoto Miyakoshi EEGlab-pipeline (*Makoto's preprocessing pipeline. (n.d.). Retrieved April 23, 2020, from https://scn.ucsd.edu/wiki/Makoto's_preprocessing_pipeline*) for each subject's dataset individually. In more details, two steps were conducted :

- a) To compute ICA weights, continuous raw EEG data was first filtered using a 30Hz-low-pass filter, a 1Hz high-pass filter (both 2nd order Butterworth filters at 6 dB/octave), and a 50Hz notch filter (Parks-McClellan filter). Data was then cleaned using the clean_rawdata EEGlab plug-in (Artifact Subspace Reconstruction, variance threshold 20) . Then a full-rank ICA was performed using the Infomax algorithm.
- b) To apply ICA weights, continuous raw EEG data was again low-pass filtered at 30 Hz, high-pass filtered at 0.1 Hz with a 50Hz notch filter. Bad electrodes (defined by an amplitude standard deviation < 2 or > 100µV) were interpolated with the trimOutlier EEGlab plug-in. Data was then cleaned with the clean_rawdata plug-in. ICA weights obtained at the first step were then applied to this EEG dataset. The ILabel EEGlab plugin was used to label independent components (among 7 labels : Brain, Muscle, Eye, Heart, Line noise, Channel noise and Other), and components reflecting eye artifacts were removed. EEG data was then re-referenced to the average of all electrodes (and Cz electrode was added). Finally, continuous EEG data were epoched using a time-interval [-100; +600ms]

relative to the auditory stimulus onset, and baseline-corrected.

2.5.2. Event-related potentials analysis

Event-related potentials for the $N = 24$ participants were obtained by averaging epochs for each of the 6 deviant conditions (pitch conditions: rising, falling, flat; timbre conditions: smile, rough, neutral). Grand-averages were computed by averaging participant-averages across participants using the ERPLab software (Lopez-Calderon & Luck, 2014).

To explore the differences between the deviant own-names conditions in terms of ERP topography and time course, we conducted cluster-based permutation tests on all 64 EEG sensors using the EEGLab FieldTrip plugin (Oostenveld et al., 2011) within a latency range of [0;600ms]. Separate cluster-based permutation tests were done for each prosody contrast in both the pitch (Rise versus Fall, Rise versus Flat, Flat versus Fall) and timbre conditions (Smile versus Rough, Smile versus Neutral and Neutral versus Rough). Cluster permutation tests used the Monte-Carlo method with 1000 permutations.

To better characterize electrophysiological responses within the spatio-temporal clusters identified with permutation tests, we then performed an additional parametric analysis using the ERPLab software (Lopez-Calderon & Luck, 2014). We calculated the peak amplitude over 3 ms and the area under curve (AUC) in each condition in the latency range corresponding to the significant clusters, and on electrodes representative of its spatial extent. We then tested for statistical differences across conditions, within subjects, using repeated measures ANOVA in the Jasp software (JASP Team (2022), version 0.16.3).

2.5.3 Source localization

Finally, we computed a mean head model (Gramfort et al., 2010) for all participants to perform source localizations with Brainstorm (Tadel et al., 2011). A noise covariance matrix was computed for each participant by taking the 100ms baseline period of each trial.

We computed, for each subject, one sensor-level average per condition (rising, falling and neutral conditions; and smiling, rough and neutral

conditions). We then estimated sources for each average according to the minimum norm imaging (MNI) method on the whole time interval [-100; 600ms], using two methods of standardization: dynamical Statistical Parametric Mapping (dSPM; Dale et al., 2000) and standardized Low resolution brain Electromagnetic Tomography (sLORETA) (Pascual-Marqui, 2002).

Source cortical maps were then compared with permutation paired t-test (with FDR correction) between deviant types, in the time-window and in ROIs identified as significant in the sensor-level cluster-based permutation test. Some ROIs were also independently investigated, because they have been described as relevant for the generation of late auditory evoked potentials in previous literature (Halgren et al., 1998; Perrin et al., 2005): posterior cingulate gyri, supramarginal gyri, superior temporal sulci, ventrolateral and dorsolateral and medial prefrontal cortices.

3. Results

3.1 Behavioral results

Participants were asked to covertly count the number of own-name deviants in both sequences. Participants performed relatively accurately, with a mean count of 233 / 240 true deviants. There was no significant difference in participants' performance between paradigms (pitch paradigm: $M = 232.3/240$; timbre paradigm: $M = 233.5/240$ own-name deviants, $t(16) = 0.12$, $p = 0.91$; 7 participants had missing values due to technical problems or losing count).

3.2 ERP grand-average in both paradigms

ERP grand-averages for both pitch and timbre paradigm are shown in Figure 1. We observed a clear N100 response for both standard tones and deviant own-names. We also observed a wide positive deflection for all deviant own-names (and not for standard tones), between 220 and 350ms, with a maximal amplitude at the level of centro-parietal sensors (Figure 1). In the rest of this manuscript, we therefore consider this positive deflection as a "P300 response" to deviant own-names. In the following, we analyze the pitch and timbre paradigms separately.

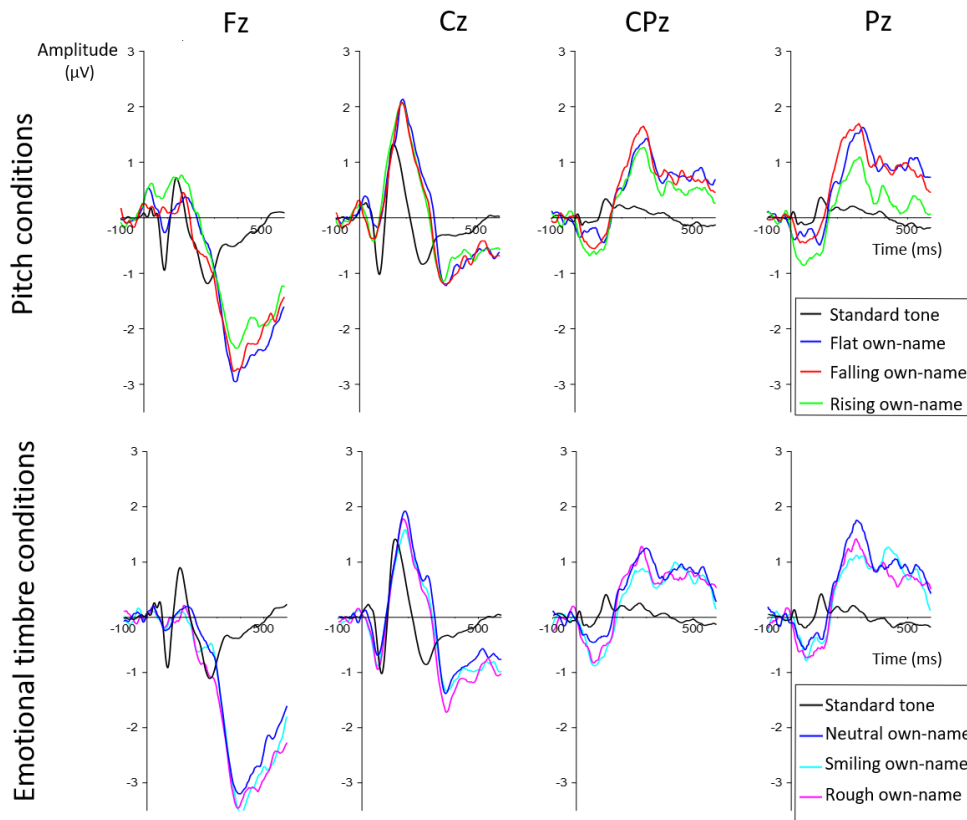


Figure 1 : Grand-average ERPs in the pitch (top) and emotional timbre paradigms (bottom), for a selection of frontal to parietal midline sensors (left to right). As expected with oddball paradigms, frequent standard sounds elicited higher N100 responses than rarer deviants (seen here e.g. on Fz and Cz), while deviant sounds generated a clear P300 response on central parietal sensors. Rising pitch contours elicited statistically smaller P300 amplitudes than falling pitch contours (top-right), while emotional timbre conditions did not have any observable impact on P300 amplitude (bottom-right).

3.3 Pitch paradigm

Topographies of the grand-average ERP in all three pitch conditions (rising, falling and flat) are shown in Figure S1.

We first ran three separate cluster-based permutation tests to compare rising and falling pitch, rising and flat pitch, and falling and flat pitch in the [0-600ms] time-window. The comparison of rising vs falling pitch was significant ($p < 0.05$) in a parieto-occipital cluster between [180;320ms], more pronounced on Pz (Figure 2-top). There was no significant difference between rising and flat, and between falling and flat.

To explore this parietal cluster in more details, we then averaged ERP data for rising and falling-pitch across a ROI comprising the 17 significant channels of the cluster (P7, P5, P3, P1, Pz, P2, P4, P6, P8, PO7, PO3, POz, PO4, PO8, O1, Oz, O2), and compared them in the [180-320ms] time-window using repeated-measure ANOVAs. In this cluster and in this time window, falling prosodies elicited both higher (peak amplitude: 1.7 versus 1.1 μV respectively, $F(1,23) = 6.6$, $p = 0.017$) and wider (AUC: 0.19 versus 0.15 $\mu\text{V}/\text{ms}$, $F(1,23) = 5$, $p = 0.036$) responses than rising prosodies (Figure 2).

Figure S1 : Grand-average ERP cartographies in pitch paradigm (between 0 to 525 ms post stimuli). Each trial in each pitch condition (rising, falling, flat) was averaged for all participants and instantaneous amplitudes are displayed on scalp maps.

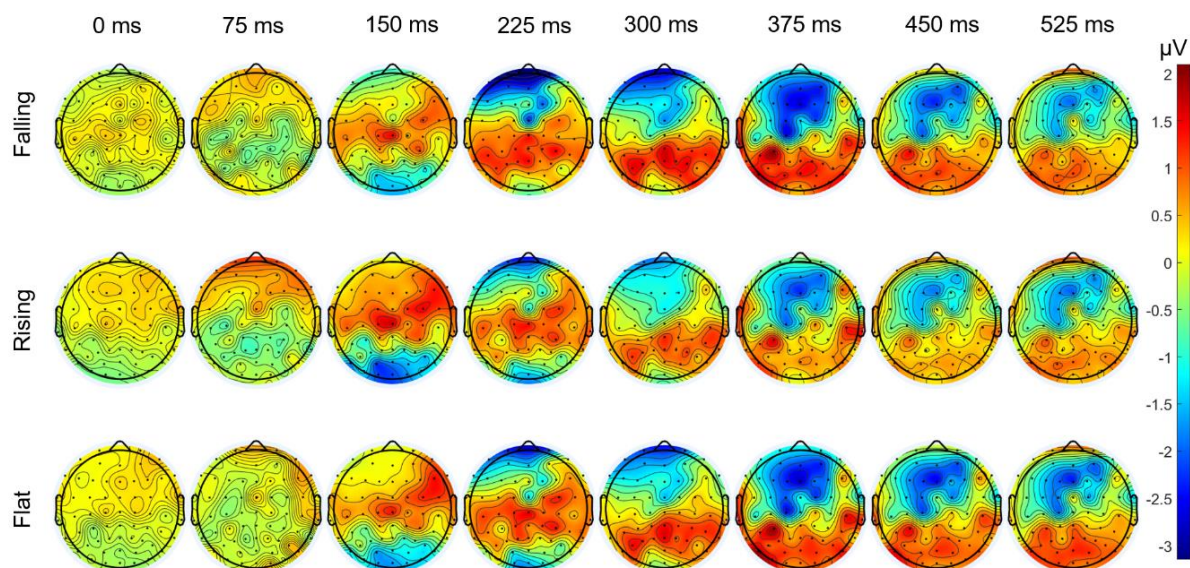
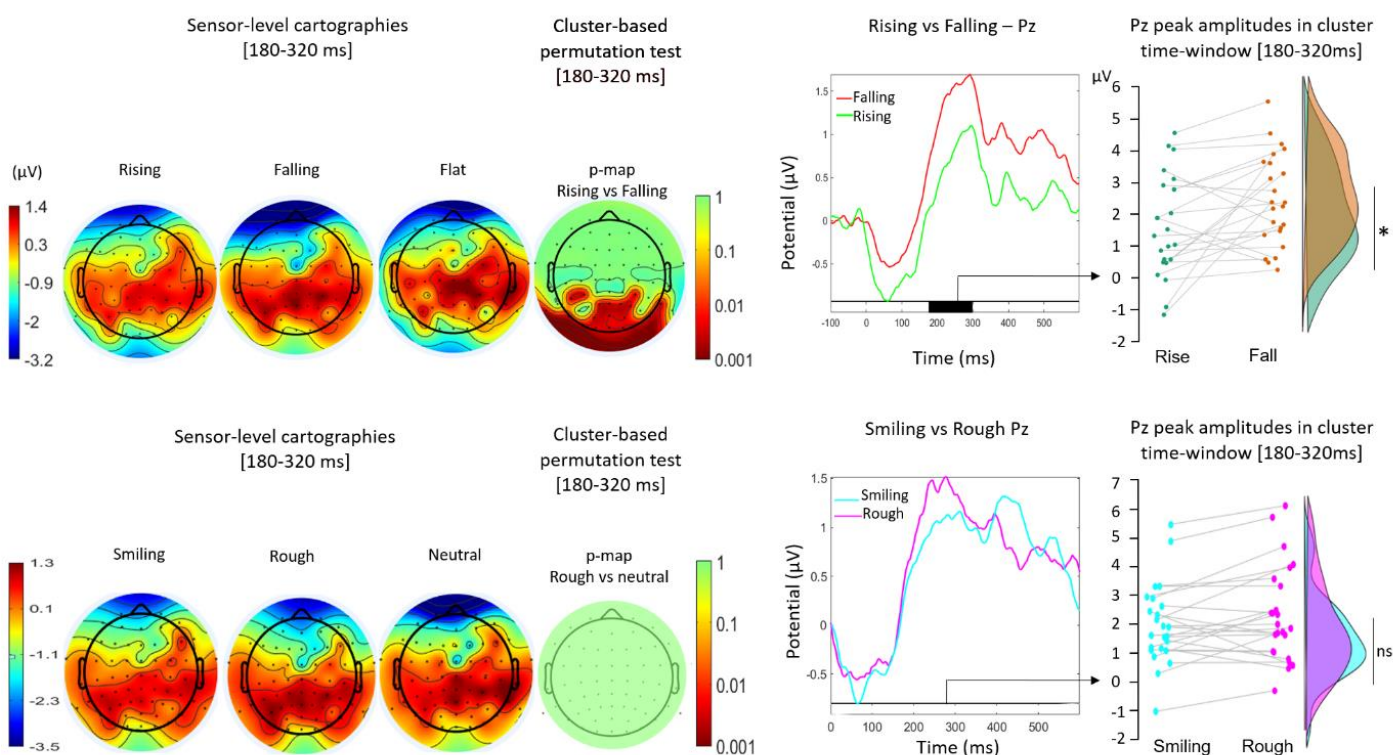


Figure 2: Sensors-level cartographies, cluster-based permutation test and parametric results in pitch (top) and emotional timbre (bottom) conditions.

Top, from left to right: Sensors-level cartographies in the most discriminative time-window for the pitch paradigm [180-320 ms]; cluster-based permutation t-map in the same time window (t-values are represented with a coloured scale ranging from 1 - green to 0.001 in red) ; Pz sensor data comparing rising and falling deviants: raincloud plot comparing Pz peak amplitudes in [180-320 ms]. Rising prosodies elicited lower peak amplitudes than falling prosodies ($p=0.02$). Bottom, from left to right: Sensor-level cartographies, cluster-based permutation t-map (t-values are represented with a coloured scale ranging from 1 - green to 0.001 in red), Pz sensor data and raincloud plot comparing smile and rough deviants in the [180-320 ms] time-window. Contrary to pitch deviants, there was no significant difference between emotional timbre conditions.



Finally, we ran source analysis in the same time window, and checked for significant differences in source activations between rising and falling conditions. Falling deviants elicited significant lower activities than rising deviants in the left posterior cingulate gyrus (PCG) in both source localizations methods (between [180;247ms] with dSPM and between [225;246ms] with sLORETA). Conversely,

falling deviants elicited significant higher activities than rising deviants in the left superior frontal gyrus (SFG) with sLORETA (between [200;223] and [244;261ms]), although this difference was not reproduced with dSPM (Figure 3). Comparisons of sources in the supramarginal, temporal and ventrolateral prefrontal areas did not reveal significant differences between conditions.

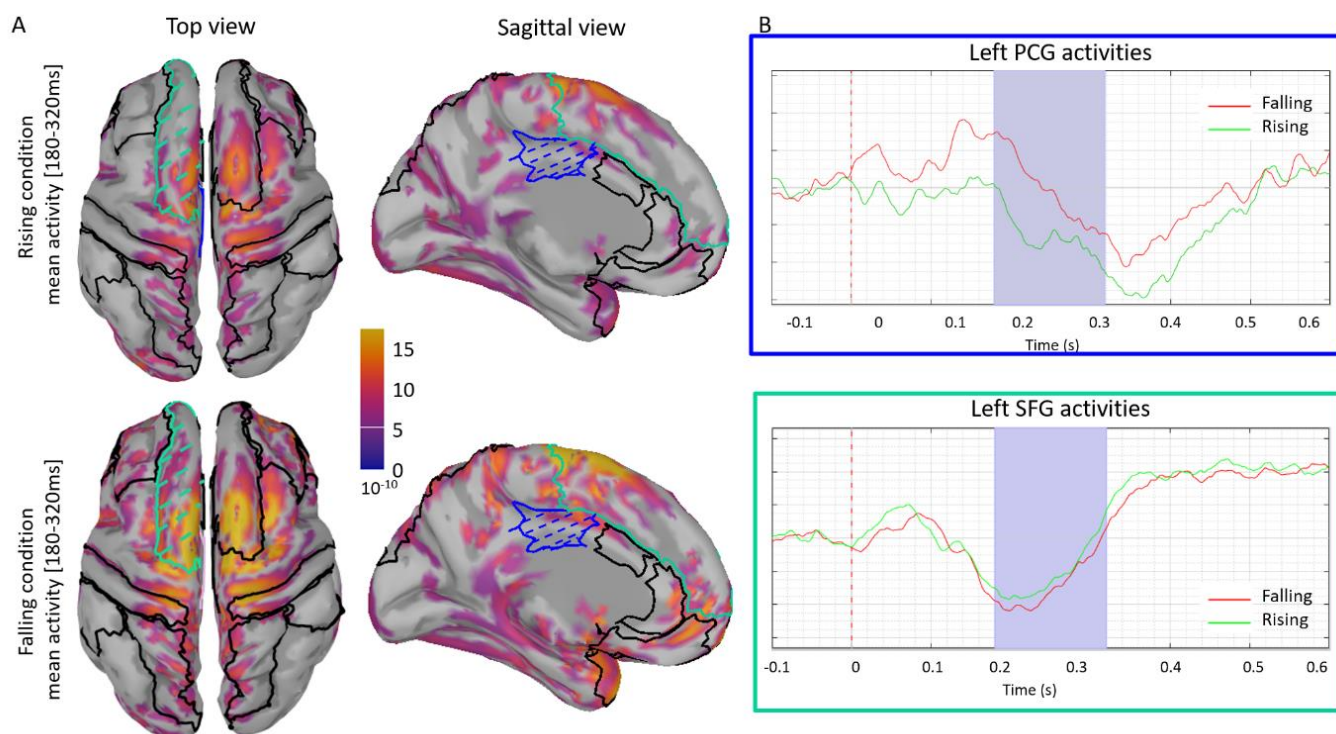


Figure 3: Source localization results in the pitch paradigm. A. Source localizations performed using sLORETA for the grand average of rising (up) and falling (bottom) conditions (top and sagittal views from left to right), in the [180-320ms] time window. Regions of interest (ROIs) included in the statistical comparison are circled in dark. The left posterior cingulate gyrus (hatched in blue) and the left superior frontal gyrus (hatched in green) displayed significant differences in the permutation t-test. B. sLORETA sources activities in (top) the left posterior cingulate gyrus (PCG) and (bottom) the left superior frontal gyrus (SFG), for falling (red) and rising pitch (green). Source activities in these two ROIs differed between rising and falling conditions in the [180-320ms] time-window, highlighted in light purple.

3.4 Timbre paradigm

Topographies of the grand-average ERP in all three timbre conditions (smile, rough and neutral) are shown in Figure S2.

As for pitch, we first ran 3 separate cluster-based permutation tests to compare smiling and rough timbre, smiling and neutral timbre, and rough and neutral timbre in the [0-600ms] time-window. No significant difference was obtained.

To verify whether a less conservative analysis strategy would reveal weaker differences between timbre

conditions, we then reduced the time-window of analysis of the cluster permutation test to either [200;400ms], [300;600ms] and [400;600ms]. Again, no significant difference was obtained.

Even so, we further explored the same time-window [180;320] identified as significant in the pitch paradigm. Cluster-based permutation tests between [180;320ms] did not reveal any significant results, nor did parametric analysis on Pz between the smiling and the rough conditions (Pz peak amplitudes: 1.9 versus 2.2 μV respectively, $F(1,23) = 3.5$, $p = 0.07$) (Figure 2).

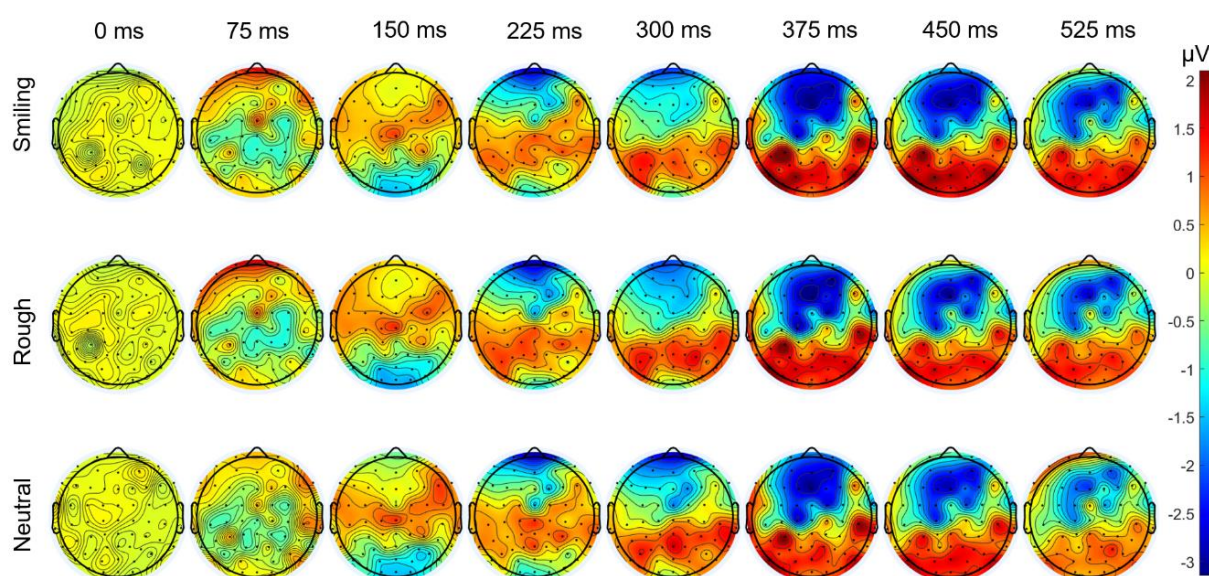


Figure S2 : Grand-average ERP cartographies in emotional timbre paradigm (between 0 to 525 ms post stimuli). Each trial in each emotional timbre condition (smiling, rough, neutral) was averaged for all participants and instantaneous amplitudes are displayed on scalp maps.

4. Discussion

Because little is known about the electrophysiological impact of pitch or timbre modulations on a listener's attention to speech stimuli when these variations are task-irrelevant, we adapted an auditory oddball paradigm routinely used in ICU to evaluate consciousness in DOC patients (the "own-name" paradigm) and tested whether systematic digital transformations of pitch and timbre influenced P300 responses in a group of N=24 healthy participants. While rising or falling pitch prosodies significantly modulated the participants P300 response (with falling pitch eliciting higher and wider responses in parieto-occipital areas), we found no such difference when comparing timbre conditions (smiling, rough or neutral).

The fact that the pitch contour of a target stimuli should influence the recruitment of task-driven attention in an oddball paradigm confirms, if at all needed, that dynamic variations of pitch are an essential element of prosodic processing (Schirmer et al., 2001; Tang et al., 2017) and that these variations are processed early and consequentially in the subsequent cognitive processing of speech and language. This result rejoins a wealth of studies demonstrating that pitch and, more generally, prosodic variations in auditory targets can modulate mid-latency ERP components such as the MMN (Charpentier et al., 2018), P200 (Paulmann et al., 2013) or P300 (Nussbaum et al., 2022), in tasks often linked to the explicit evaluation of their emotion or semantics. What the present study adds, first, is finer control on what exact variation of pitch and timbre is applied to the stimuli and, second, the demonstration that these variations are processed and influence the recruitment of attention even in the absence of explicit evaluation objectives.

More specifically here, we found that own-name deviants with falling pitch contours elicited larger and wider P300 responses than deviants with rising pitch contours when the task was to disregard the prosody of the target sounds. Utterances with rising pitch are typically regarded as more salient and more alerting: for instance, rising pitch is used to mark questions (Ponsot et al., 2018), surprise (Goupil et al., 2021; Lai, 2009) and to signal speaker unreliability (Goupil et al., 2021); in Goupil et al. (2021), words pronounced with

rising pitch contours were associated with better accuracy and faster reaction times in a verbal working memory task. Our pattern of results, where falling and flat pitch preserved relatively large P300 responses while rising pitch decreased their amplitude, therefore suggests that rising pitch contours did not modulate the saliency of the target stimulus but, on the contrary, interfered with the participant's attention in the counting task. Such an interpretation would be consistent by previous literature demonstrating similar effects where interfering auditory (e.g. infant cries) or visual stimuli decreased the participant's attention in an unrelated task, resulting in smaller P200 (Dudek et al., 2016) or P300 amplitudes (Jocoy et al., 1998; Wilson et al., 2012). Here, the attention-grabbing properties of rising pitch stimuli would compete with task-related attention towards counting the occurrence of own-name regardless of their prosody, and in turn down-modulate the P300 response linked to the task. In our study we did not measure counting accuracy separately for rising and falling deviants, and so cannot confirm whether this electrophysiological effect had any behavioral consequences. It could therefore be interesting to extend the same paradigm with a button-press detection task, and look for increased error rate or slower reaction times in rising versus falling trials.

The differential brain processing of falling and rising pitch prosodies also appeared in source activations within the left superior frontal gyrus and the left posterior cingulate gyrus. Cingulate gyri have been implicated in attentional processes (Posner & Dehaene, 1994) and, along with frontal cortices, in the generation of P300 responses (Halgren et al., 1998). The differential source activations seen here are thus consistent with an influence of pitch-deviant stimuli on the attention given to the counting-task and its related P300 response. Alternatively, the modulation of left frontal activity seen in our participants may also reflect involvement in prosodic decoding. While prosodic processing is traditionally associated with right temporo-frontal networks (Schirmer & Kotz, 2006), previous literature has indeed demonstrated the possible wider activation of bilateral inferior frontal, prefrontal and caudate nucleus areas during effortful prosodic speech listening (Kotz et al., 2003). It is therefore possible that left frontal activation in pitch contours conditions reflects the specific involvement

of cognitive resources to decode prosodic information, the same resources that may compete with task-relevant resources for counting own-name deviants.

In contrast to pitch contours, our study shows a striking lack of evidence for any effect of timbre modulations. The fact that own-name deviants were transformed to sound more smiling or rougher than normal had no observable consequence on the participants' P300 responses.

One methodological reason why one would not record evidence of any effect of timbre would be that the two timbre manipulations (smile and rough) used in this study were somehow less acoustically effective than the two pitch manipulations. While we did not measure ratings of e.g. emotionality of the four types of stimuli in the same participants, we find this explanation implausible because both algorithms have been associated with very large effects in other studies measuring explicit evaluations of emotional valence and arousal (smiling, more positive and more aroused; rough, more negative and more aroused – (Arias et al., 2018; Bedoya et al., 2021; Ollivier et al., 2019).

Another reason for the absence of a clear evidence of modulation of the P300 characteristics in the timbre paradigm could be the implication of deeper cerebral areas which could have been missed with surface recordings. For instance, the rough quality of a voice has been associated not only to frontal and auditory activities but also to the synchronization of limbic areas (and notably hippocampus and insula) in intracranial recordings (Arnal et al., 2019). Surface recordings may not be sufficiently sensitive to detect such effects. However, we again find this explanation implausible, because pitch contours effects in the first paradigm were associated with clear source differences in cortical areas involved in P300 generation, such as the PCG, and nothing would have prevented registering similar effects in timbre comparisons.

In short, our results suggest that timbre modulations (smiling/rough) do not have the same capacity as pitch contours (rising / falling) to capture bottom-up attention, and/or interfere with task-related attention towards counting the occurrence of own-name regardless of their prosody.

In our view, the main difference between both types of stimuli is that smile and rough variations carry

relatively univocal emotional meaning, while pitch contours warrant a wider variety of cognitive evaluations, including emotions but also social attitudes or linguistic prosody (Wichmann, 2000). There is a long-ranging debate regarding the automaticity of emotional processing, i.e. whether such stimuli can be processed without requiring attention or whether their processing competes with general-domain attention resources (Pourtois et al., 2013). In some studies, brain regions responding to e.g. emotional faces were found to do so even when attention is guided away from the stimuli, e.g. with a spatial visual task (Vuilleumier et al., 2001); in others however, amygdala responses to angry faces or voices were reduced when presented under high attentional load (Mothes-Lasch et al., 2011; Pessoa et al., 2002). In our participants, multiple attention gain control systems (Pourtois et al., 2013) likely operated in parallel: bottom-up processes attending to time-varying pitch cues or to emotional signatures in vocal timbre, and top-down processes attending to features allowing to distinguish vocal own-name deviants from non-vocal standard sounds. It appears possible that these three systems are mediated by distinct mechanisms that do not necessarily compete on the same neural resources: for instance, the emotional timbre processing of smile and roughness may only weakly compete with the cognitive/attention resources required by our task; alternatively, the sensory resources involved in pitch contour processing may overlap more strongly with those required to count own-name deviants (e.g. auditory cortical areas linked to voice recognition) than sensory resources involved in emotional timbre processing, which are maybe mediated by distinct neural mechanisms in amygdala and interconnected prefrontal area.

In this view, it therefore remains possible that effects of emotional timbre could be observed if participants engaged in a task with higher-attentional load (e.g. detecting own-name with a superposed brief tonal target) or that recruits slightly different sensory cues that more closely overlapped timbre cues (e.g. detecting own-name pronounced by a specific speaker). In addition, it is also possible that bottom-up emotional timbre processing did compete with the processing of acoustic features allowing to detect own-name deviants, but at a finer temporal or spatial scale than we could observe here. For instance, using

intracranial recordings, Pourtois et al. (2010) recorded both early (140–290ms) amygdala responses to threatening faces that arose independently of attentional focus and, at a later time (starting at 700ms) an attention-dependent response - see also (Luo et al., 2010). It would be therefore interesting to investigate the effect of smile and rough modulations in the own-name task using intracranial recordings or magneto-encephalography (Pizzo et al., 2019).

Finally, because own-name oddball paradigm investigated in this study is widely used to assess DOC patients (André-Obadia et al., 2018), our present results also have clinical implications. In typical patient evaluations, the acoustic characteristics of the own-name stimuli are left relatively uncontrolled, e.g. because they are recorded by staff or family members. Our results suggest, first, that normalizing the pitch contour of deviant sounds to e.g. a falling prosody could facilitate their registering by a patient's attentional system and improve the signal-to-noise ratio for detecting otherwise typically weak P300 signatures in the patients (Pruvost-Robieux, et al. 2022). Second, it is also possible that observing a modulation of P300 by prosodic features such as pitch contours is in itself a marker of high-functional cortical processing (i.e. capable of sophisticated sensory processing and/or flexible attentional allocation), which can be indicative of better prognosis upon awakening (see e.g. (Bekinschtein et al., 2009)).

In a previous retrospective study (Pruvost-Robieux et al., 2022), we tested the impact of the (arbitrary) pitch

contours used when recording own-name stimuli for testing P300 responses in N=251 DOC patients; here we used a similar paradigm on healthy participants. While both studies confirm a general role of pitch contours in modulating own-name P300 responses, they differed in their specific conclusions: in DOC patients, we found that stimuli recorded with a rising-pitch intonation were associated with shorter P300 latencies (but we couldn't test amplitudes); here, we found rising-pitch intonations cause smaller P300 amplitudes (and found no effect on latency). In both studies however, the block-structure of stimuli differed: while in the present study rising and falling-pitch stimuli alternated within a block, DOC patients were tested with only one type of stimulus in a single block (e.g. all own-name deviants had rising pitch). It is therefore possible that, in that latter case, the repetition of attention-grabbing rising-pitch stimuli did not so much compete with task-related attention, but rather elevated the general level of attention, leading to beneficial side-effects on the main task. We can assume that the effects found here in healthy participants presuppose a fully functional attentional system, able to flexibly moderate endogenous and exogenous capture, and that the same mechanisms lead to different cognitive outcomes in patients with disorders of attentional systems. Further prospective studies in DOC patients will therefore be required to clarify the interplay between consciousness, and the modulation of top-down attention by prosodic and emotional cues.

Data availability : *The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.*

Funding : This work was supported by European Research Council [StG CREAM 335536], Agence Nationale de la Recherche [Sounds4Coma ANR-19-CE19, SEPIA ANR-19-CE37], Fondation pour l'Audition [FPA RD-2018–2] (to JJA) and “Sauver la vie 2020” grant (to EPR).

Funders had no involvement in the study.

Acknowledgements : This study was conducted with the support of the INSEAD-Sorbonne Université Multidisciplinary Center for Behavioral Science.

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.

References :

- André-Obadia, N., Zyss, J., Gavaret, M., Lefaucheur, J.-P. P., Azabou, E., Boulogne, S. S., Guérit, J. M., McGonigal, A., Merle, P., Mutschler, V. V., Naccache, L., Sabourdy, C. C., Trébuchon, A., Tyvaert, L., Vercueil, L., Rohaut, B., Delval, A., Andre-Obadia, N., Zyss, J., ... Delval, A. (2018). Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, *48*(3), 143-169. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.038>
- Arias, P., Belin, P., & Aucouturier, J. J. (2018). Auditory smiles trigger unconscious facial imitation. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.084>
- Arias, P., Soladié, C., Bouafif, O., Roebel, A., Séguier, R., & Aucouturier, J.-J. (2020). Realistic Transformation of Facial and Vocal Smiles in Real-Time Audiovisual Streams. *IEEE Transactions on Affective Computing*, *11*(3), 507-518. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2018.2811465>
- Arnal, L. H., Kleinschmidt, A., Spinelli, L., Giraud, A.-L. L., & Mégevand, P. (2019). The rough sound of salience enhances aversion through neural synchronisation. *Nature Communications*, *10*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11626-7>
- Asutay, E., & Västfjäll, D. (2017). Exposure to arousal-inducing sounds facilitates visual search. *Scientific Reports*, *7*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09975-8>
- Bachorowski, J.-A., & Owren, M. J. (2001). Not All Laughs are Alike : Voiced but Not Unvoiced Laughter Readily Elicits Positive Affect. *Psychological Science*, *12*(3), 252-257. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.00346>
- Bachorowski, & Owren, M. J. (1995). Vocal expression of emotion : Acoustic Properties of Speech Are Associated With Emotional Intensity and Context. *Psychological Science*, *6*(4), 219-224. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1995.tb00596.x>
- Bedoya, D., Arias, P., Rachman, L., Liuni, M., Canonne, C., Goupil, L., & Aucouturier, J.-J. (2021). Even violins can cry : Specifically vocal emotional behaviours also drive the perception of emotions in non-vocal music. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *376*(1840), 20200396. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0396>
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1672 LP - 1677. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809667106>
- Benghanem, S., Pruvost-Robieux, E., Bouchereau, E., Gavaret, M., & Cariou, A. (2022). Prognostication after cardiac arrest : How EEG and evoked potentials may improve the challenge. *Annals of intensive care*, *12*(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01083-9>
- Burred, J. J., Ponsot, E., Goupil, L., Liuni, M., & Aucouturier, J.-J. (2019). CLEESE: An open-source audio-transformation toolbox for data-driven experiments in speech and music cognition. *PLoS One*, *14*(4), e0205943-e0205943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205943>
- Charpentier, J., Kovarski, K., Houy-Durand, E., Malvy, J., Saby, A., Bonnet-Brilhault, F., Latinus, M., & Gomot, M. (2018). Emotional prosodic change detection in autism Spectrum disorder : An electrophysiological investigation in children and adults. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *10*(1), 1-16. <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9246-9>
- Dale, A. M., Liu, A. K., Fischl, B. R., Buckner, R. L., Belliveau, J. W., Lewine, J. D., & Halgren, E. (2000). Dynamic Statistical Parametric Mapping : Combining fMRI and MEG for High-Resolution Imaging of Cortical Activity. *Neuron*, *26*(1), 55-67. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)81138-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)81138-1)
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Dudek, J., Faress, A., Bornstein, M. H., & Haley, D. W. (2016). Infant Cries Rattle Adult Cognition. *PLOS ONE*, *11*(5), e0154283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154283>
- Fischer, C., Dailler, F., & Morlet, D. (2008). Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2224-2230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035>
- Gentilucci, M., Ardaillon, L., & Liuni, M. (2018). Composing Vocal Distortion : A Tool for Real-Time Generation of Roughness. *Computer Music Journal*, *42*(4), 26-40. https://doi.org/10.1162/comj_a_00485
- Goupil, L., Ponsot, E., Richardson, D., Reyes, G., & Aucouturier, J.-J. (2021). Listeners' perceptions of the certainty and honesty of a speaker are associated with a common prosodic signature. *Nature Communications*, *12*(1), 861. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20649-4>
- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., & Hämäläinen, M. (2013). MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *BioMedical Engineering OnLine*, *9*(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-9-45>
- Grichkovtsova, I., Morel, M., & Lacheret, A. (2012). The role of voice quality and prosodic contour in affective speech perception. *Speech Communication*, *54*(3), 414-429. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2011.10.005>
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and

- visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Jocoy, E. L., Arruda, J. E., Estes, K. M., Yagi, Y., & Coburn, K. L. (1998). Concurrent visual task effects on evoked and emitted auditory p300 in adolescents. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 30(3), 319-328. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(98\)00029-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(98)00029-4)
- Juslin, P. N., & Laukka, P. (2003). Communication of Emotions in Vocal Expression and Music Performance: Different Channels, Same Code? *Psychological Bulletin*, 129(5), 770-814. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.5.770>
- Kotz, S. A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: An event-related functional MR investigation. *Brain and Language*, 86(3), 366-376. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00532-1](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00532-1)
- Lai, C. (2009). Perceiving surprise on cue words : Prosody and semantics interact on right and really. *INTERSPEECH 2009, 10th Annual Conference of the International Speech Communication Association, Brighton, United Kingdom, September 6-10, 2009*, 1963-1966.
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: An open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(1 APR), 213. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00213/BIBTEX>
- Luo, Q., Holroyd, T., Majestic, C., Cheng, X., Schechter, J., & Blair, R. J. (2010). Emotional Automaticity Is a Matter of Timing. *Journal of Neuroscience*, 30(17), 5825-5829. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.BC-5668-09.2010>
- Mitchell, R. L. C., & Ross, E. D. (2013). Attitudinal prosody : What we know and directions for future study. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 471-479. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.027>
- Mothes-Lasch, M., Mentzel, H.-J., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2011). Visual Attention Modulates Brain Activation to Angry Voices. *The Journal of Neuroscience*, 31(26), 9594-9598. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6665-10.2011>
- Naccache, L. (2018). Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain : A Journal of Neurology*, 141(4), 949-960. <https://doi.org/10.1093/brain/awx324>
- Nussbaum, C., Schirmer, A., & Schweinberger, S. R. (2022). Contributions of fundamental frequency and timbre to vocal emotion perception and their electrophysiological correlates. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac033>
- Ollivier, R., Goupil, L., Liuni, M., & Aucouturier, J.-J. (2019). Enjoy The Violence : Is Appreciation for Extreme Music the Result of Cognitive Control Over the Threat Response System? *Music Perception*, 37(2), 95-110. <https://doi.org/10.1525/mp.2019.37.2.95>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip : Open Source Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) : Technical details. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 24 Suppl D, 5-12.
- Paulmann, S., Bleichner, M., & Kotz, S. A. E. (2013). Valence, arousal, and task effects in emotional prosody processing. *Frontiers in Psychology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00345>
- Peirce, J. W. (2009). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Frontiers in Neuroinformatics*, 2. <https://doi.org/10.3389/neuro.11.010.2008>
- Perrin, F., Maquet, P., Peigneux, P., Ruby, P., Degueldre, C., Balet, E., Del Fiore, G., Moonen, G., Luxen, A., & Laureys, S. (2005). Neural mechanisms involved in the detection of our first name : A combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia*, 43(1), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.002>
- Pessoa, L., McKenna, M., Gutierrez, E., & Ungerleider, L. G. (2002). Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 11458-11463. <https://doi.org/10.1073/pnas.172403899>
- Pizzo, F., Roehri, N., Medina Villalon, S., Trébuchon, A., Chen, S., Lagarde, S., Carron, R., Gavaret, M., Giusiano, B., McGonigal, A., Bartolomei, F., Badier, J. M., & Bénar, C. G. (2019). Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nature Communications*, 10(1), 971. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08665-5>
- Ponsot, E., Burred, J. J., Belin, P., & Aucouturier, J.-J. (2018). Cracking the social code of speech prosody using reverse correlation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716090115>
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neurosciences*, 17(2), 75-79. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90078-7)
- Pourtois, G., Schettino, A., & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention : What is magic and what is not. *Biological Psychology*, 92(3), 492-512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.02.007>
- Pourtois, G., Spinelli, L., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2010). Temporal precedence of emotion over attention modulations in the lateral amygdala : Intracranial ERP evidence from a patient with temporal lobe epilepsy. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 10(1), 83-93. <https://doi.org/10.3758/CABN.10.1.83>

- Pruvost-Robieux, E., André-Obadia, N., Marchi, A., Sharshar, T., Liuni, M., Gavaret, M., & Aucouturier, J. J. (2022). It's not what you say, it's how you say it: A retrospective study of the impact of prosody on own-name P300 in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, *135*, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.12.015>
- Pruvost-Robieux, E., Marchi, A., Martinelli, I., Bouchereau, E., & Gavaret, M. (2022). Evoked and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *39*(1), 22. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762>
- Schirmer, A., Alter, K., Kotz, S. A., & Friederici, A. D. (2001). Lateralization of Prosody during Language Production: A Lesion Study. *Brain and Language*, *76*(1), 1-17. <https://doi.org/10.1006/brln.2000.2381>
- Schirmer, A., & Kotz, S. A. (2006). Beyond the right hemisphere: Brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*(1), 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.009>
- Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., He, B., & Beniczky, S. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(10), 2070-2077. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.254>
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J., Pantazis, D., & Leahy, R. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, *2011*, 879716. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tang, C., Hamilton, L. S., & Chang, E. F. (2017). Intonational speech prosody encoding in the human auditory cortex. *Science*, *357*(6353), 797 LP - 801. <https://doi.org/10.1126/science.aam8577>
- Torre, I., White, L., & Goslin, J. (2016). *Behavioural mediation of prosodic cues to implicit judgements of trustworthiness*. <https://doi.org/10.21437/SpeechProsody.2016-167>
- Van Lancker Sidsis, D. (2018). 15Ancient of Days The Vocal Pattern as Primordial Big Bang of Communication. In S. Frühholz & P. Belin (Éds.), *The Oxford Handbook of Voice Perception* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198743187.013.2>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain: An Event-Related fMRI Study. *Neuron*, *30*(3), 829-841. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00328-2)
- Wichmann, A. (2000). The attitudinal effects of prosody, and how they relate to emotion. *Proceedings of the ISCA Workshop on Speech and Emotion*.
- Wilson, M. J., Harkrider, A. W., & King, K. A. (2012). Effects of complexity of visual distracters on attention and information processing speed reflected in auditory p300. *Ear and Hearing*, *33*(4), 480-488. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182446a42>

Chapitre 4 - Etude “Expre-Son Réa” : Etude prospective sur la perception de la prosodie du prénom en réanimation - (étude n°3)

Cette étude est actuellement en cours de recrutement sur le GHU Paris - Hôpital Sainte Anne. Parmi les 78 patients prévus en inclusion, nous en avons recruté 64 au moment de la rédaction de cette thèse, et présentons donc ci-dessous une analyse préliminaire de cet échantillon.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction (Chapitre 1.A.4, page 87), le paradigme “propre prénom” utilisé dans le cadre de l'évaluation neuro-pronostique des patients en états de conscience altérée, dans sa version développée en France par l'équipe lyonnaise (Fischer et al., 2008), laisse une grande liberté sur la manière dont les enregistrements de prénoms (utilisés comme stimuli cibles) sont réalisés. Bien que l'intensité globale en décibel du prénom soit contrôlée par l'équipement clinique (Micromed®), il n'existe aucune recommandation concernant les autres paramètres prosodiques de cet enregistrement (son intonation, son rythme ou son timbre). Comme nous l'avons vu au cours dans l'étude “Own-name retro” (Chapitre 2), il en résulte une grande variabilité dans les prosodies des prénoms utilisés qui semble influencer les réponses P300 enregistrées, avec, dans cette étude rétrospective, des réponses P300 de latence plus courte lorsque le prénom était enregistré avec une prosodie ascendante. En parallèle, nous avons vu dans l'étude “Expre-Son Healthy” (Chapitre 3), menée sur des volontaires sains et évaluant de façon prospective l'influence de variations prosodiques (hauteur vocale et timbre) du prénom sur les réponses P300 résultantes que ces dernières étaient plus amples et plus larges lorsque l'intonation du prénom était de hauteur décroissante comparativement à une intonation ascendante.

Il nous a donc semblé intéressant d'évaluer l'influence des variations prosodiques du prénom sur les réponses P300 enregistrées de façon prospective chez des patients en état de conscience altérée et hospitalisés en soins intensifs.

Dans cette étude nous avons uniquement regardé l'influence de variants de timbre émotionnel et non de variants de hauteur vocale. En effet, il nous semblait intéressant d'évaluer si des patients en états de conscience altérée en réanimation (donc en situation de grande fragilité) étaient particulièrement sensibles à des variations du timbre émotionnel (voix avec une intonation plutôt positive telle que la voix souriante ou voix avec une intonation plus négative telle que la voix rugueuse). Par ailleurs, lorsque l'étude a été conçue, les résultats de l'étude Expre-Son Healthy (présentée au Chapitre 3) concernant la sensibilité des sujets sains à des variations de hauteur n'étaient pas encore disponibles.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, sur le plan clinique, la valeur prédictive de la réponse P300 au propre prénom du patient varie selon les étiologies du trouble de conscience mais reste imparfaite : VPP pour un bon pronostic neurologique à 3 mois (défini comme un "patient conscient quel que soit son handicap neurologique") de 81 % et VPN de 76 % chez des patients évalués majoritairement à la phase subaiguë de leur trouble de conscience (toutes étiologies confondues) dans l'étude princeps de l'équipe lyonnaise (Fischer et al., 2008). De plus, en pratique courante, l'interprétation de ces potentiels évoqués auditifs tardifs reste complexe et sujette à une certaine subjectivité des médecins interpréteurs : en effet, les logiciels cliniques proposent uniquement l'affichage des réponses évoquées déjà moyennées aux différentes stimulations (via un moyennage dit "*online*", qui supprime au fur et à mesure le tracé d'électroencéphalographie natif) - interdisant la suppression des "*epochs*" (ou périodes d'enregistrement) sujettes à beaucoup d'artéfacts, et sur un nombre restreint d'électrodes (enregistrement sur les électrodes de la ligne médiane : Fz, Cz, Pz, avec une référence sur le nez), limitant la possibilité de comparaison des réponses évoquées sur les différentes électrodes. Enfin, ces enregistrements étant réalisés dans un environnement de soins intensifs, leur rapport signal sur bruit est souvent altéré par de nombreux artéfacts liés à l'environnement électrique indispensable au patient (lit électrique, pompe d'alimentation, pousse-seringues électriques, respirateur, scope, etc.). Ainsi, il n'est pas surprenant qu'avec un paradigme auditif très proche, l'équipe de Azabou et al. (2017) n'observe qu'une très médiocre reproductibilité inter-observateurs dans la détermination de la présence ou absence des réponses évoquées auditives tardives, qu'il s'agisse de la réponse N100, de la MMN ou de la P300 (kappa de Cohen systématiquement inférieur à 0.2). Pour essayer d'améliorer ce point, des outils d'analyse automatisée avec validation statistique ont été proposés par certaines équipes (Daltrozzo et al., 2009; Naccache, Puybasset, et al., 2005; Qin et al., 2008; Tzovara et al., 2013) mais n'ont pas forcément montré de supériorité en termes de reproductibilité sur l'analyse visuelle (Gabriel, Muzard, et al., 2016).

Dans ce contexte de difficultés d'acquisition technique, de subjectivité d'interprétation et de valeurs pronostiques imparfaites, il semble essentiel de contrôler un maximum de paramètres liés à l'acquisition de ces réponses évoquées, notamment s'ils influencent les réponses obtenues (en termes de présence/absence des réponses, mais également de latence ou d'amplitude, ces dernières caractéristiques étant très utilisées pour identifier les réponses enregistrées). Enfin, comme nous l'avons discuté dans l'introduction générale de cette thèse, l'intégration de la prosodie vocale met en jeu plusieurs aires cérébrales, parfois éloignées impliquées par exemple dans la perception auditive, la cognition et parfois les émotions (Arnal et al., 2019; Grandjean, 2020; Schirmer & Kotz, 2006; Tang et al., 2017). L'utilisation de stimuli expressifs (dans ce chapitre: voix souriante ou voix rugueuse) pourrait faciliter l'activation de

ces larges réseaux cérébraux et refléter ainsi un fonctionnement corticalement médié plus sophistiqué présageant d'un meilleur devenir neurologique.

L'objectif de l'étude Expre-Son Réa est donc d'évaluer l'impact des variations du timbre émotionnel du prénom utilisé dans le paradigme "propre-prénom" sur les réponses P300 enregistrées et sur leur valeur pronostique pour le devenir neurologique à 3 mois du patient en état de conscience altérée en réanimation.

1. Méthodologie de l'étude

a) Population

Les patients inclus sont des patients majeurs, hospitalisés en unité de neuro-réanimation au GHU Paris et présentant un trouble de conscience (quel qu'en soit l'étiologie) défini par un score de Glasgow (Teasdale & Jennett, 1974) inférieur à 8 (état de coma) et une absence de sédation depuis plus de 24h. Les patients ne peuvent pas être inclus s'ils sont en état de mort encéphalique, s'ils ont une surdité profonde connue ou un sepsis sévère non contrôlé.

L'étude a débuté le 03/07/2020. Assez rapidement, il est apparu que nos critères d'inclusion méritaient d'être amendés :

- Ils étaient d'une part trop stricts, sélectionnant des patients très sévères et excluant les patients présentant un meilleur état de conscience mais pour lesquels la question du devenir neurologique restait entière.
- D'autres part, l'exclusion des patients sous traitement sédatif (initialement décidée en raison de la diminution des réponses évoquées en potentiels évoqués auditifs tardifs par ces traitements) nous privait d'une proportion non négligeable de patients. Pourtant, l'objectif de notre étude était d'évaluer l'influence de modulations prosodiques du prénom du patient à l'échelle intra-individuelle : la présence d'un traitement sédatif pouvait donc certes réduire les capacités cognitives du patient mais ne mettait pas en défaut une comparaison à l'échelle intra-sujet des réponses évoquées auditives tardives à des variants prosodiques du prénom et donc la méthodologie de l'étude.

Pour ces raisons, des amendements ont été réalisés (et acceptés en 2021), permettant de sélectionner "tout patient en état de coma ou en état neurovégétatif", y compris s'il présentait une sédation en cours. Finalement, cette population se rapproche le plus possible des besoins cliniques de nos réanimateurs lorsqu'ils prescrivent une évaluation neuro-pronostique. De plus

l'étude a pu être étendue à partir de 2022 sur un deuxième centre "recruteur" : le service de réanimation médicale de l'hôpital Cochin.

Cette étude (et ses amendements) ont tous été acceptés par le comité de protection des personnes. Après explication de l'étude, les proches des patients sont invités à signer à un consentement de participation pour leur proche. En absence de proche disponible, l'inclusion reste possible via la procédure de la "clause d'urgence". L'étude a également été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (numéro d'enregistrement : NCT04798508).

Parmi les 78 patients prévus en inclusion, nous en avons recruté 64 au moment de la rédaction de cette thèse.

b) Paradigme propre-prénom et bilan neuro-pronostique neurophysiologique

Tous les patients inclus font l'objet d'un bilan neuro-pronostique multimodal (au plus tard dans les 7 jours suivants l'inclusion), incluant sur le plan de la neurophysiologie un électroencéphalogramme (prolongé > 12 h pour la majorité) avec des stimulations auditives et nociceptives bilatérales, des potentiels évoqués somesthésiques (avec la recherche des réponses corticales N20 à la stimulation des nerfs médians) et des potentiels évoqués auditifs précoces (ou du tronc cérébral), de moyennes latences et tardifs incluant les paradigmes de MMN et trois paradigmes "propre prénom". Les potentiels évoqués somesthésiques sont réalisés entre chaque paradigme "propre prénom" (permettant de réaliser un examen sans stimulation auditive entre chaque paradigme). Les paradigmes "propre prénom" utilisés sont similaires à celui développé par l'équipe lyonnaise (Fischer et al., 2008) mais différent selon la prosodie du prénom utilisé.

Ils sont donc tous composés de sons purs "standards" (occurrence 81 %, intensité 80 dBHL, fréquence 800 Hz, durée 75 ms), sons purs "déviant" (occurrence 15 %, intensité 80 dBHL, fréquence 800 Hz, durée 35 ms) et du propre prénom du patient (stimulus cible, occurrence 4 %, intensité 80 dBHL, durée < 1200 ms). Pour mémoire, l'échelle dBHL (ou "*decibels Hearing Loss*") est une échelle qui prend en compte la variation de la sensibilité de l'oreille humaine en fonction des fréquences entendues contrairement à l'échelle dB SPL (ou "*decibels Sound Pressure Level*"), qui est une échelle acoustique pure ou l'intensité en décibels est définie uniquement par le rapport de la puissance par unité de surface du son. Le propre prénom du patient peut être enregistré avec une prosodie dite "neutre" (via un logiciel de synthèse vocale, IBM Watson) ou selon la méthode traditionnelle d'enregistrement clinique (une technicienne de neurophysiologie enregistre le prénom via un micro sans contrôle prosodique). Les autres prosodies étudiées étaient obtenues de façon standardisée avec une prosodie dite "souriante",

par transformation algorithmique du prénom “neutre” selon une technique déjà validée dans des études antérieures (Arias, Soladie, et al., 2018) et caractérisée par une augmentation de la puissance spectrale de certains formants et une prosodie dite “rugueuse” obtenue par l’ajout de sous-harmoniques de la fréquence fondamentale de l’enregistrement “neutre” selon un algorithme validé dans des études précédentes (Liuni et al., 2019), cf. chapitre 1.B.2, page 106. L’ordre de passation des paradigmes “propre prénoms” est randomisé sur la prosodie.

Les paradigmes “propre prénoms” sont tous réalisés de façon passive, c’est-à-dire sans tâche cognitive demandée au patient, conformément aux pratiques cliniques en vigueur. Les électrodes d’enregistrement sont positionnées en Fz, Cz, Pz et sur les lobules des oreilles (à titre de contrôle) avec une référence positionnée sur le nez (André-Obadia et al., 2018). Le filtre passe-haut d’acquisition est fixé à 0.1 Hz, et le filtre passe-bas à 30 Hz pour les dérivations corticales. La fenêtre d’analyse temporelle est de 1000 ms (incluant 100 ms pré-stimulus et 900 ms post-stimulus). Trois séries de stimulations sont systématiquement réalisées pour inclure au minimum 40 stimulations “propre prénoms” par paradigme.

De façon systématique, les patients ont également réalisé une IRM cérébrale (sauf certains patients avec des troubles de conscience évalués précocement dans un contexte post-anoxique) que nous ne décrivons pas dans cette thèse.

c) Données cliniques recueillies

Pour chaque participant, les données cliniques recueillies sont les données démographiques (âge, sexe), l’étiologie du trouble de conscience (regroupée en 7 étiologies principales : post-anoxique, traumatique, vasculaire, infectieuse, toxique ou métabolique, autres et indéterminées), la date du début du trouble de la conscience, la date d’arrêt de la sédation, les scores neurologiques (score de Glasgow à l’inclusion et échelles CRS-r à l’inclusion, J7, J14 et J28 du bilan neurophysiologique et l’échelle GOS-E à 3 mois, réalisée par un interrogatoire standardisé du patient ou d’un de ses proches ou soignants, Jennett et al., 1981; Fayol et al., 2004). En cas de décès du patient avant les 3 mois de suivi prévu dans l’étude, la date du décès était recueillie (avec mention d’une décision de limitation des thérapeutiques actives le cas échéant).

d) Données neurophysiologiques recueillies

Pour chaque participant, les résultats de l'électroencéphalogramme (activité de fond, réactivité), des potentiels évoqués somesthésiques (présence ou absence bilatérale des réponses N20), des potentiels évoqués auditifs précoces, de moyennes latences et la MMN sont recueillis (présence ou absence). Concernant la réponse P300, la présence / absence de la réponse selon chaque condition (prénom neutre, souriant et rugueux) ainsi que sa latence et son amplitude sont évalués visuellement par relecture collégiale d'au moins 2 neurophysiologistes expérimentés.

La latence de la réponse P300 est déterminée visuellement comme la position du premier pic de la réponse P300 (en cas de réponse à plusieurs composantes). L'amplitude de la réponse P300 est déterminée visuellement comme l'amplitude pic-à-pic par rapport à la dernière négativité précédant la réponse P300. Cette relecture est effectuée en aveugle du devenir clinique des patients. Il n'est pas possible pour cette étude d'effectuer une mesure informatisée des réponses P300 en raison du logiciel d'acquisition utilisé : en effet pour des raisons cliniques, le logiciel utilisé était le logiciel commercialisé par l'entreprise Micromed® qui ne propose qu'un affichage des réponses évoquées déjà moyennées (sans récupération possible du tracé EEG brut initial). Il est à noter que cette procédure, bien que manuelle, reste celle utilisée et recommandée pour la pratique clinique (André-Obadia et al., 2018).

Pour l'objet de cette thèse nous nous concentrerons par la suite sur les résultats de la réponse P300 en lien avec la prosodie du prénom utilisé et sa valeur pronostique.

e) Analyse des données cliniques, neurophysiologiques (P300) et pronostiques

Les caractéristiques socio-démographiques, cliniques (étiologie du trouble de conscience, score de Glasgow et échelle CRS-r à l'inclusion), les résultats de l'électroencéphalogramme et des potentiels évoqués auditifs et le devenir neurologique (échelles neurologiques CRS-r à J7, J14, J28 et échelle GOS-E à 3 mois) des patients inclus ont été analysées ainsi que les délais de réalisation du bilan neuro-pronostique par rapport à l'instauration du trouble de conscience et par rapport à l'arrêt du traitement sédatif.

En première analyse, nous avons quantifié l'influence de l'expressivité du prénom utilisé sur la latence et l'amplitude des réponses P300 obtenues avec des ANOVA à mesures répétées (facteur *within*: neutre, souriant ou rugueux). Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel JASP.

En deuxième analyse, pour tenir compte d'une éventuelle influence de l'ordre de passation des stimuli sur la latence et l'amplitude moyenne des réponses P300, nous avons reproduit ces analyses avec un modèle linéaire mixte (LMM) à deux facteurs fixes (condition, et ordre de passation) et un facteur aléatoire (identité du patient). Ces analyses ont été réalisées en python, avec la librairie *pymr*.

Sur le plan neuro-pronostique, nous avons enfin calculé la sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la réponse P300 pour prédire un devenir neurologique favorable selon l'échelle CRS-r à J7, J14, J28 (en définissant une évolution favorable comme un « état neurologique supérieur à un état neurovégétatif ») et selon l'échelle GOS-E à 3 mois (en définissant une évolution favorable comme un état neurologique supérieur à un état neurovégétatif ou "score GOS-E < 4"). Ces calculs ont été réalisés de façon distincte selon les différentes expressivités du prénom utilisées pour enregistrer la réponse P300.

2. Résultats préliminaires

a) Evolution clinique de la population étudiée

A ce jour 64 patients ont été inclus. Trois patients ont été exclus en raison de l'annulation du bilan neuro-pronostique (deux pour amélioration spontanée et un pour instabilité hémodynamique). Un patient a été exclu pour un défaut sur le formulaire de consentement (un médecin non investigateur avait co-signé le formulaire). Les résultats préliminaires ci-dessous portent donc sur 60 patients (dont 37 hommes).

L'âge moyen des patients est de 58,5 ans (SD = 13,4).

Tous les bilans neuro-pronostiques sont réalisés en moyenne à 30 jours de l'instauration du trouble de conscience (SD = 38,5) et à 18 jours de l'arrêt des sédations (SD = 16,1; un seul bilan a été réalisé sous sédation).

La majorité des patients présente à l'inclusion un trouble de conscience d'origine post-anoxique (n = 38; 63 %) ou d'origine vasculaire (n = 11; 18 %). Les autres étiologies de troubles de conscience sont peu représentées (traumatique, n = 4; infectieuse, n = 2; toxique ou métabolique, n = 1; autres, n = 3; indéterminée, n = 1).

Au jour du bilan neurophysiologique, le score de Glasgow moyen est de 7 (SD = 2) et la CRS-r de 5, témoignant d'un état neurovégétatif clinique (SD = 3). Ces résultats sont présentés dans le *Tableau 4.1*.

A J7, la CRS-r est en moyenne à 7 puis 11 à J14 et 15 à J28 (traduisant la représentation très majoritaire des patients sur un état neurovégétatif ou un décès sur le premier mois d'évolution), cf. *Figure 4.1*.

A 3 mois, la moyenne du score GOS-E est de 4 (état végétatif persistant). Un seul patient a eu une "bonne récupération" neurologique, 17 présentent un handicap sévère, 4 sont en état neurovégétatif persistant et 35 sont décédés. Parmi les 35 patients décédés, 26 ont fait l'objet de décisions de limitation des thérapeutiques actives.

La proportion des patients en fonction des différents états de conscience et au cours du temps (selon l'échelle CRS-r à J7, J14 et J28 et la GOS-E à 3 mois) est présentée dans la *Figure 4.1*.

N=60 (37 hommes)					
	Moyenne	Médiane	Min	Max	Ecart-type
Age à l'inclusion	58	58	31	85	13
Délai (inclusion - bilan neuro-pronostique)	0		0	2	
Délai (début du trouble de conscience - bilan neuro-pronostique)	30	20	2	278	38
Délai (arrêt des traitements sédatifs - bilan neuro-pronostique)	18	13	0	87	16
Score de Glasgow à l'inclusion	7	7	3	11	2
CRS-r à l'inclusion	5	4	0	14	3
CRS-r à J7	7	5	0	23	6
CRS-r à J14	11	8	0	23	8
CRS-r à J28	15	16	3	23	9
GOS-E à 3 mois	4	5	1	5	2
Etiologie du trouble de conscience (nombre, %)					
Post-anoxique	38	63			
Traumatique	4	7			
Vasculaire	11	18			
Infectieuse	2	3			
Toxique ou métabolique	1	2			
Autres	3	5			
Indéterminées	1	2			

Tableau 4.1 : Données socio-démographiques et cliniques

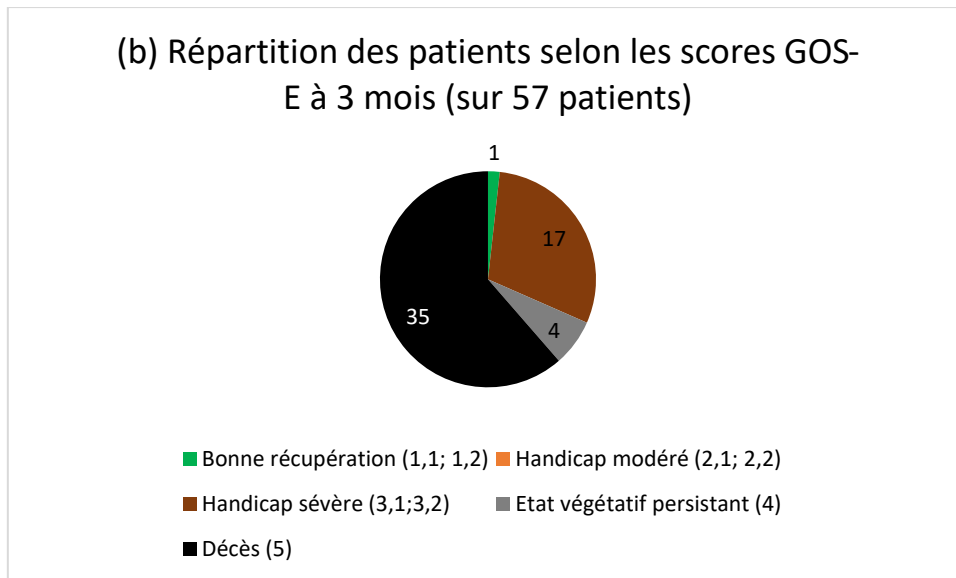
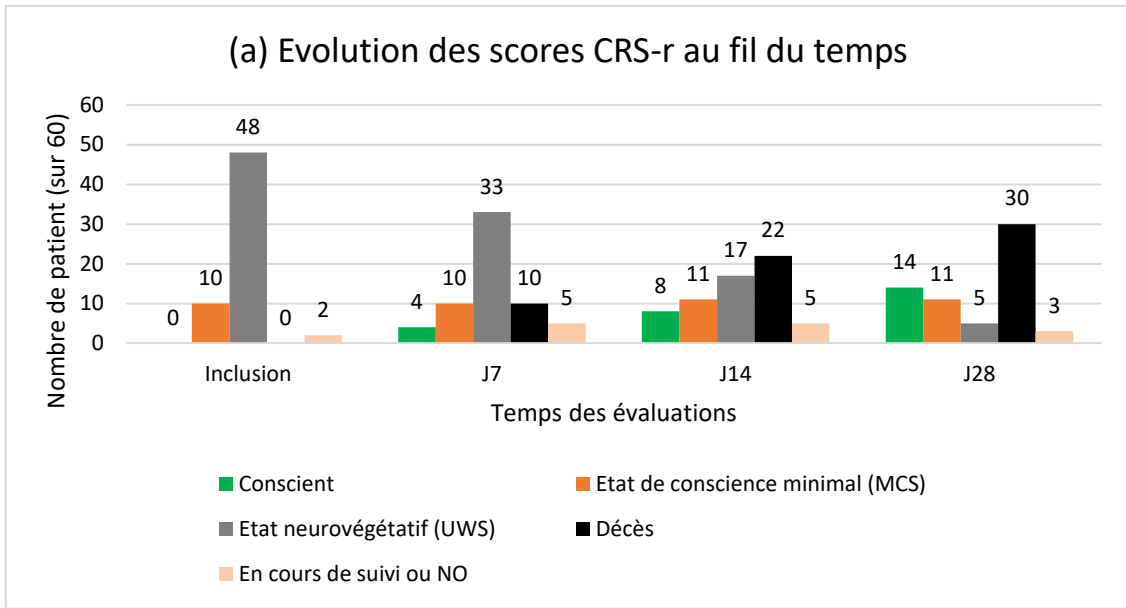


Figure 4.1 : Devenir des patients selon les sous-catégories de l'échelle CRS-r (a) et sur l'échelle GOS-E à 3 mois (b)

b) Résultats neurophysiologiques

i) Résultats hors réponse P300

A l'issue du bilan neurophysiologique, la majorité des patients présente une activité de fond continue, ralentie et réactive sur l'électroencéphalogramme et une réponse corticale somesthésique primaire N20 en potentiels évoqués somesthésiques des nerfs médians présente au moins de façon unilatérale (80 % des patients). Plus de 90 % des patients ont des réponses évoquées présentes en potentiels évoqués auditifs précoces et de moyennes latences, autorisant l'analyse des réponses tardives. 40 % des patients (n=24) ont une réponse MMN présente, cf. *Tableau 4.2*.

Nombre de patients analysés	60	%
EEG - activité de fond		
Continue, normale (n, %)	4	7
Continue, ralentie (n, %)	49	82
Discontinuités (n, %)	2	3
Epileptiforme (n, %)	5	8
EEG - réactivité		
Présente (n, %)	49	82
Potentiels évoqués somesthésiques - réponse N20		
Présente au moins unilatérale (n, %)	48	80
PEAP (ondes I, III, V)		
Présents (n, %)	57	95
PEALM (Ondes Na, Pa)		
Présents (n, %)	54	90
MMN		
Présente (n, %)	24	40

Tableau 4.2 : Résultats neurophysiologiques (hors réponses P300) sur 60 patients

ii) Résultats concernant les caractéristiques électrophysiologiques de la réponse P300 en fonction de l'expressivité du prénom

Il n'y a pas de différence significative sur la prévalence de la réponse P300 en fonction de l'expressivité du prénom utilisé: 40 patients avaient une réponse P300 au prénom neutre, 33 au prénom souriant et 29 au prénom rugueux; $\chi^2 = 4.2$, $p = 0.12$. Notons qu'à cause des mesures répétées, l'hypothèse statistique d'indépendance des observations du $\chi^2 2 \times 3$ est

violée. En regroupant les modalités expressives (souriante et rugueuse), 39 / 60 patients avaient une réponse P300 au prénom “expressif” et 40 / 60 au prénom neutre.

En première analyse, une expressivité (souriante ou rugueuse) comparativement à une expressivité neutre du prénom semble associée visuellement à une latence de réponse P300 discrètement allongée sur Fz, Cz et Pz, à l'échelle intra-individuelle (cf. *Figure 4.2*). Quantifié par une ANOVA à mesure répétée, cet allongement de latence n'est cependant pas significatif statistiquement : latence moyenne de la réponse P300 au prénom neutre, souriant ou rugueux respectivement sur Fz : 354 versus 359 versus 364 ms respectivement, $F(2,32) = 0.47$, $p = 0.63$; Sur Cz : 353 versus 369 versus 363 ms respectivement, $F(2,42) = 1.18$, $p = 0.32$; Sur Pz: 353 versus 365 versus 360 ms respectivement, $F(2,40) = 0.7$, $p = 0.51$).

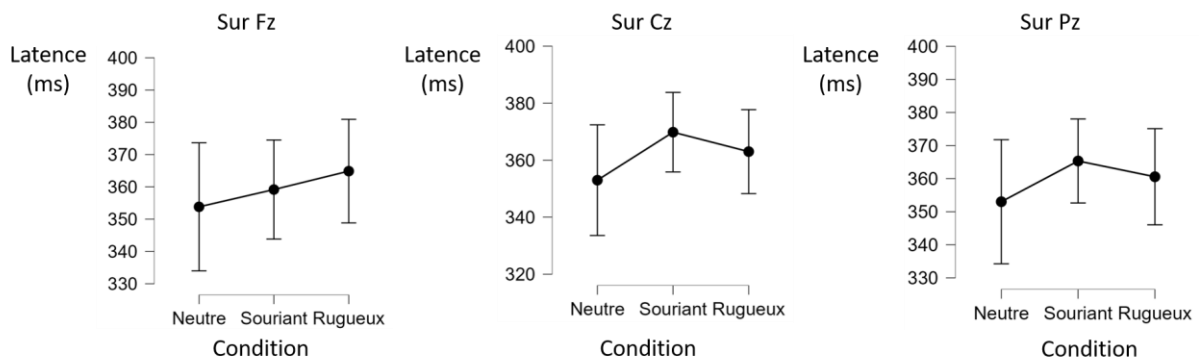


Figure 4.2 : Latences moyennes des réponses P300 sur Fz, Cz et Pz en fonction des conditions (prénom neutre, souriant, rugueux).

Les latences moyennes sont affichées avec les intervalles de confiance à 95 %.

De façon similaire, l'expressivité du prénom utilisé ne modifie pas significativement l'amplitude de la réponse P300 enregistrée à l'échelle intra-individuelle : amplitude moyenne de la réponse P300 au prénom neutre, souriant ou rugueux respectivement sur Fz : 4 μ V versus 3,9 versus 2,4 μ V respectivement, $F(2,32) = 2.35$, $p = 0.11$; Sur Cz : 4,5 versus 5 versus 4 μ V respectivement, $F(2,42) = 0,44$, $p = 0,65$; Sur Pz : 5 μ V versus 5 μ V versus 3,6 μ V respectivement, $F(2,40) = 0.84$, $p = 0.44$).

De la même façon, l'ordre de présentation des stimuli (neutre, souriant, rugueux) semble visuellement allonger la latence et diminuer l'amplitude de la réponse P300, mais cette influence testée avec une ANOVA à mesure répétée est non significative (latence: $F(2,40) = 0,69$, $p = 0.51$; amplitude: $F(2,40) = 1,24$, $p = 0.29$). On notera cependant que cet allongement de latence (au fur et à mesure de la passation des stimuli) est plus marqué sur le groupe de patients qui décède à 3 mois (GOS-E = 5) que dans le groupe de meilleur devenir (GOS-E=3.2) : $F(2,12)=5.0$, $p = 0.02$ sur la latence de Cz notamment.

En deuxième analyse, nous avons donc testé l'effet de la condition expressive sur la latence et l'amplitude en contrôlant pour un éventuel effet d'ordre de passation. En incluant cette correction, le modèle linéaire mixte latence ~ condition + ordre + (1|patient) met en évidence une augmentation de latence aux stimuli souriants versus neutres d'environ 20 ms, de façon marginalement significative ($t(55.7) = 1.86$, $p = 0.067$ sur Pz; $t(57.7) = 1.77$, $p = 0.082$ sur Cz). De plus, il révèle une augmentation de latence de la réponse P300 pour les stimuli rugueux versus neutres d'environ 35 ms uniquement dans le groupe de patients au meilleur devenir (patients GOS-E = 3.2): $t(10.13) = 2.4$, $p = 0.035$ sur Cz; $t(10.1) = 2.09$, $p = 0.062$ sur Pz). Le modèle amplitude ~ condition + ordre + (1|patient) ne révèle pas d'influence statistique de l'expressivité des stimuli sur l'amplitude des réponses P300.

En résumé, l'influence de la prosodie du prénom sur les propriétés électrophysiologiques de la réponse P300 (latence, amplitude) dans le paradigme own-name est modeste: effet positif (d'environ 20-30ms), marginalement significatif, des deux conditions expressives (prénom souriant vs neutre et prénom rugueux vs neutre) sur la latence, qui semble plus avéré sur le groupe de patients au meilleur devenir (GOS-E 3.2) et uniquement quand on corrige simultanément un éventuel effet d'ordre de passation.

iii) Résultats concernant la valeur pronostique de la réponse P300

44 patients sur les 60 évalués ont une réponse P300 évoquée par leur prénom présente pour au moins une des modalités expressives (soit 73 % des patients). Concernant la valence expressive, 67 % des patients ($n = 40$) ont une réponse P300 au prénom neutre et 65 % des patients ($n = 39$) au prénom expressif (souriant ou rugueux).

La présence de la réponse P300 au prénom neutre a une excellente VPN (93 %), pour exclure un devenir neurologique défavorable à 3 mois (défini par un score de GOS-E en faveur d'un état neurovégétatif ou d'un décès). Cette VPN est inférieure pour les réponses P300 aux prénoms expressifs (70 % pour le prénom souriant, 73 % pour le prénom rugueux).

En revanche, la VPP de la réponse P300 pour prédire un devenir neurologique favorable à 3 mois (défini par un score GOS-E en faveur d'un handicap sévère, modéré ou une bonne récupération) est médiocre, et relativement équivalente quelle que soit la modalité expressive du prénom (VPP = 52 % pour le prénom neutre, 44 % pour le prénom souriant et 48 % pour le prénom rugueux), cf. *Figure 4.3*.

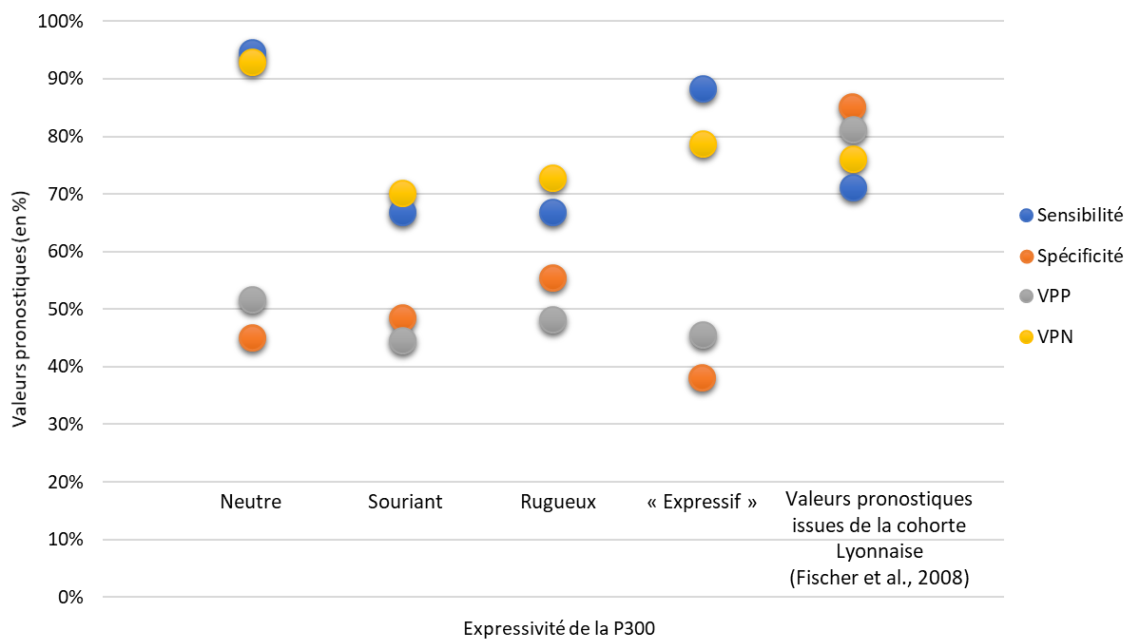


Figure 4.3 : Valeurs pronostiques de la réponse P300 au propre prénom.

De gauche à droite sont affichées les valeurs pour le prénom neutre, souriant, rugueux et “expressif” (c’est-à-dire souriant et rugueux) sur le devenir neurologique (Score GOS-E à 3 mois inférieur à 4). Dans la colonne la plus à droite, les valeurs pronostiques “historiques” de la réponse P300 décrites dans la cohorte Lyonnaise en 2008 ont été ajoutées à titre de comparaison.

Concernant les échelles neurologiques intermédiaires (CRS-r), réalisées à J7, J14 et J28, la réponse P300 au propre prénom a également une bonne VPN (entre 71 et 95 %), systématiquement légèrement supérieure avec l’expressivité neutre du prénom qu’avec les expressivités souriante ou rugueuse. En revanche, la VPP de la réponse P300 pour prédire un devenir neurologique favorable à 3 mois (défini par une échelle CRS-r en faveur d’un état minimal de conscience ou d’un état conscient) est médiocre, et relativement équivalente quelle que soit la modalité expressive du prénom et, ce d’autant plus que l’évaluation par l’échelle CRS-r est précoce (VPP entre 34 et 37 % selon l’expressivité du prénom sur l’échelle CRS-r à J7; entre 39 et 47 % sur l’échelle CRS-r à J14 et entre 55 et 58 % selon l’échelle CRS-r à J28), cf. *Tableau 4.3*.

Valeurs pronostiques de la réponse P300	Au prénom neutre	Au prénom souriant	Au prénom rugueux
Sur le devenir neurologique à J7			
Sensibilité	93 %	79 %	71 %
Spécificité	42 %	53 %	60 %
VPP	34 %	35 %	37 %
VPN	95 %	88 %	87 %
Sur le devenir neurologique à J14			
Sensibilité	95 %	79 %	58 %
Spécificité	46 %	56 %	56 %
VPP	46 %	47 %	39 %
VPN	95 %	85 %	73 %
Sur le devenir neurologique à J28			
Sensibilité	92 %	72 %	64 %
Spécificité	51 %	57 %	63 %
VPP	58 %	55 %	55 %
VPN	90 %	74 %	71 %

Tableau 4.3 : Valeurs pronostiques de la réponse P300 selon les expressivités du prénom

Ces valeurs sont calculées au cours du temps (J7, J14, J28) pour prédire un devenir neurologique "meilleur" qu'un état neurovégétatif, selon l'échelle CRS-r.

3. Discussion

Cette étude, dont le recrutement n'est pas totalement finalisé (64/78 patients inclus) a pour objectif d'évaluer l'impact des variations du timbre émotionnel du prénom (souriant, rugueux, neutre) utilisé dans le paradigme "propre prénom" sur les réponses P300 enregistrées (en tâche d'écoute passive) et sur leur valeur pronostique sur le devenir neurologique à 3 mois des patients en état de conscience altérée en réanimation. 60 patients ont pu être analysés à ce jour.

Tout d'abord, indépendamment de la valeur expressive des stimuli, nous observons que l'ordre de passation des stimuli (qu'ils soient neutres, souriants ou rugueux), a tendance à allonger la latence de la réponse P300 et à en réduire l'amplitude. Cette tendance est non-significative sur l'ensemble de nos patients mais l'effet sur la latence semble particulièrement présent sur le groupe de patients qui décède à 3 mois, pour lequel il est significatif statistiquement. Cette observation pourrait traduire une plus grande fatigabilité des patients au fur et à mesure de la passation des stimuli (et notamment des plus vulnérables). Ce résultat qui apparaît malgré la réalisation de périodes de "wash-out" entre les 3 protocoles P300 (en les intercalant avec l'acquisition des potentiels évoqués somesthésiques) est important à prendre en compte dans la conception de futures études dans cette population, et rappelle l'importance de randomiser l'ordre des paradigmes expérimentaux, surtout dans un contexte où plusieurs études ou plusieurs modalités d'évaluation clinique sont souvent menées en parallèle sur les mêmes patients. De plus, on notera que dans notre étude, l'allongement de latence observé au fur et à mesure de la passation des stimuli est plus marqué chez les patients qui ont évolué de façon défavorable. Ce constat mériterait d'être étudié sur le plan neuro-pronostique de façon prospective: est-ce qu'un allongement de latence (et / ou une diminution d'amplitude) suite à la passation de tests cognitifs similaires successifs pourrait être utilisé comme marqueur neuro-pronostique d'une évolution défavorable? Cette étude devrait alors prendre en compte le risque d'habituation aux stimuli qui peut également engendrer une diminution de l'amplitude de la P300 (K. C. Squires et al., 1976).

Au-delà de cet effet d'ordre, l'analyse de l'effet de l'expressivité des stimuli indique une latence de la réponse P300 légèrement supérieure avec les prénoms expressifs (souriants ou rugueux) par rapport aux prénoms neutres sur Pz (mais aussi Cz et Fz). Cette différence n'est pas significative, mais est renforcée par un modèle contrôlant pour l'effet de l'ordre de passation des stimuli: d'une part, il apparaît que les réponses P300 aux stimuli souriants ont tendance à être un peu retardées comparativement aux réponses aux stimuli neutres (différence de + 20 ms, non significative statistiquement). D'autre part, les réponses P300 aux

stimuli rugueux ont tendance à être un peu retardées comparativement aux réponses aux stimuli neutres (+ 35 ms environ; différence significative uniquement dans le sous-groupe des patients au meilleur devenir, GOS-E = 3.2). Ces résultats sont à prendre avec précaution compte tenu de leur faible niveau de significativité et pourraient ne pas être confirmés lorsque les analyses seront conduites sur l'ensemble de l'échantillon prévu (n =78).

La latence de la réponse P300 est historiquement connue pour augmenter lorsque les capacités cognitives du patient diminuent ou lorsque la tâche de discrimination (stimulus standard - stimulus cible) devient plus difficile (Picton, 1992). Dans notre étude la tâche de discrimination stimulus standard (bouffée tonale) versus stimulus cible (prénom neutre ou expressif) semble de prime abord de difficulté équivalente entre les stimuli neutre, souriant et rugueux. L'hypothèse selon laquelle l'ajout d'un contenu expressif dans la voix complexifie cette tâche de discrimination semble peu probable tant nos stimuli standards et déviants diffèrent. Cependant, par analogie à ce que nous avons décrit au Chapitre 3, il est possible que l'ajout d'un contenu expressif dans la voix interfère (de façon implicite) avec l'attention du patient portée à son prénom. Ainsi, l'augmentation de latence des réponses P300 aux prénoms expressifs par rapport aux prénoms neutres pourrait traduire une compétition entre les réseaux impliqués dans la perception de l'expressivité vocale et les réseaux nécessaires à l'attention du patient (portée sur l'énumération de son prénom), retardant alors l'émergence de la réponse P300. On notera néanmoins que dans la littérature, la diminution de l'attention portée à la tâche génératrice de la P300 se traduit par une diminution d'amplitude de cette réponse mais sans modification significative de la latence de cette réponse P300 (Jocoy et al., 1998; Wilson et al., 2012), contrairement à ce que nous observons ici. Malheureusement, dans notre protocole, le paradigme auditif est écouté de façon passive par des patients qui ne peuvent communiquer et nous n'avons pas à disposition de marqueur comportemental de l'attention du patient pour vérifier cette possibilité.

Dans l'étude présentée au Chapitre 3, réalisée avec des stimuli prénoms expressifs (neutres, souriants et rugueux) similaires à ceux utilisés dans la présente étude mais chez des sujets conscients, il n'avait pas été observé de modification significative de la latence ou de l'amplitude des réponses P300 en fonction des différentes expressivités des prénoms. Une de nos hypothèses pour ce résultat (au Chapitre 3) était justement que les modulations du timbre émotionnel ne perturbent finalement pas l'attention du patient dans sa tâche de comptage des stimuli. Cette explication reste possible pour cette étude où l'influence de l'expressivité de la voix reste très modeste (et non significative sur la population entière) sur la latence des réponses P300 (et n'en modifie pas l'amplitude).

Les modifications de timbre appliquées aux stimuli cibles (sourire, rugosité de la voix) ont été validées expérimentalement comme véhiculant un contenu émotionnel clair (Arias, Belin, et al., 2018; Liuni et al., 2020). Certaines équipes ont déjà mis en évidence en imagerie fonctionnelle que l'intégration d'un stimulus émotionnel pouvait se faire de façon indépendante de l'attention du participant portée sur la tâche de discrimination (bouffée tonale - prénom) et donc, ne pas se traduire par des modifications significatives de l'activité de réseaux attentionnels (Pourtois et al., 2013; Vuilleumier et al., 2001). En effet, l'attention portée sur notre environnement résulte de multiples intégrations sensorielles et cognitives (incluant l'état "interne" ou psychologique du patient) avec pour finalité de sélectionner les informations les plus "pertinentes" ou les "plus utiles" (Pourtois et al., 2013; Rossi & Pourtois, 2012). Ainsi, dans notre population de patients en réanimation, privée des informations visuelles environnantes et pour qui les informations auditives semblent intuitivement les plus accessibles, l'écoute d'un prénom émis par une voix inconnue avec des variations d'expressivité pourrait être une situation assez "classique" et ne pas être suffisamment pertinente pour moduler l'attention du patient en fonction de l'expressivité véhiculée. Une perspective pourrait être d'explorer les réponses neurophysiologiques à d'autres variations acoustiques des stimuli, qui chercheraient par exemple à moduler l'état d'anxiété du patient avec par exemple l'utilisation d'une voix familière pour le patient (voix d'un proche) ou de stimuli comportant un contenu personnel / autobiographique pertinent pour le patient tel que sa musique préférée par exemple comme cela a pu être proposé par d'autres équipes (Castro et al., 2015; Holeckova et al., 2006; Perrin et al., 2015) ou encore en utilisant des stimuli "naturels" réputés « apaisants » (bruit de la mer, chant d'oiseaux...). Ces stimuli seraient peut-être plus efficaces pour moduler de façon implicite les capacités attentionnelles des patients. De plus, notre étude s'est limitée à l'analyse des réponses évoquées auditives tardives (P300) enregistrées via des électrodes disposées sur la ligne médiane du scalp. Les activations cérébrales différentielles de nos variations prosodiques (selon notre hypothèse initiale de l'activation d'un réseau cérébral plus vaste avec des stimuli expressifs qu'avec des stimuli neutres), pourraient possiblement être mise en évidence par d'autres méthodes d'analyse que nous ne pouvons réaliser ici. En effet, des analyses de connectivité entre les différentes aires cérébrales (par exemple entre le cortex auditif et les aires émotionnelles) pourraient montrer des différences intéressantes suite à l'écoute des différentes expressivités des stimuli, comme cela a pu être réalisé avec des stimuli musicaux chez un sujet conscient (Liégeois-Chauvel et al., 2014).

Enfin, il convient de noter que, comparativement à l'étude Expre-Son Healthy (Chapitre 3), les paradigmes de stimulation utilisés en réanimation sont un peu différents dans l'étude Expre-Son Réa : dans ce chapitre, les patients ont écouté - a priori passivement (sans consigne délivrée) - 3 blocs de stimuli successifs (entrecoupés de périodes de *wash-out*) composés de

bouffées tonales et de leur prénom prononcé avec 3 expressivités différentes (avec un total d'au moins 40 prénoms). Dans le protocole Expre-Son Healthy, les participants n'écoutaient qu'un seul paradigme constitué de bouffées tonales et de leur prénom prononcé avec les 3 expressivités différentes (pour un total de 240 prénoms) et recevaient comme consigne de compter mentalement le nombre de fois où ils entendaient leur prénom. Le design différent de ces deux paradigmes et des tâches associées limite probablement leur comparabilité quant à leur impact sur l'attention du participant / patient. Cet effet de l'impact de la construction du paradigme (un seul bloc avec des stimuli d'expressivité différente ou 3 blocs indépendants) pourra être analysé chez des sujets conscients grâce aux données déjà acquises dans l'étude Expre-Son Healthy (un seul bloc de stimuli d'expressivités différentes) et en cours d'acquisition dans l'étude Expre-Son Intra (qui sera présentée au chapitre suivant et qui comporte également un volet d'acquisitions réalisées en surface avec 3 blocs indépendants d'expressivités différentes au cours d'une tâche d'écoute passive et au cours d'une tâche de comptage mental des prénoms).

Concernant la valeur neuro-pronostique de la réponse P300 au propre prénom neutre ou expressif, dans notre étude, la VPP du prénom neutre pour prédire une évolution favorable à J7, J14, J28 ou 3 mois, définie comme un état neurologique "meilleur" qu'un état d'éveil non répondant, est globalement équivalente à celle des prénoms expressifs (souriant ou rugueux). Cependant, il est intéressant de noter que cette VPP reste très médiocre (au mieux égale à 52 % sur le pronostic neurologique à 3 mois) et très inférieure à celle identifiée par la cohorte princeps de l'équipe de Fischer et al. (2008). Ce résultat peut être, au moins en partie, expliqué par la fréquence des limitations des thérapeutiques actives dans notre cohorte. En effet, parmi les 35 patients décédés dans notre cohorte, 26 avaient fait l'objet de limitations et arrêts des thérapeutiques actives (LATA). Ces LATA pouvaient être décidées indépendamment des résultats des tests neurophysiologiques, notamment en fonction du contexte clinique (et du handicap neurologique fonctionnel prévisible) et des résultats neuroradiologiques. Ainsi, 16 patients décédés en contexte de LATA (soit 46 % de l'ensemble des décès de la cohorte) avaient une réponse P300 présente sur le bilan neurophysiologique à au moins une des modalités expressives utilisées. Ce biais a pu nettement limiter la VPP de la réponse P300 et en effet, sur une analyse post-hoc ciblée uniquement sur les patients n'ayant pas fait l'objet de LATA, la VPP de la réponse P300 au prénom pour prédire un pronostic neurologique supérieur à un état d'éveil neurovégétatif était meilleure (74 % pour la P300 au prénom neutre, 63 % pour le prénom souriant et 71 % pour le prénom rugueux). Ce résultat est intéressant sur le plan clinique car il pourrait traduire une évolution des pratiques professionnelles avec des prises de décision de LATA plus précoces et indépendantes des résultats neurophysiologiques, notamment en raison du perfectionnement des autres outils neuro-

pronostiques, tels que les outils neuroradiologiques par exemple comparativement à 2008. Une perspective intéressante pourrait être d'évaluer la sensibilité à la prosodie de patients au pronostic moins sévère, qui font moins l'objet de décisions de LATA. L'objectif ne serait alors pas de déterminer des marqueurs neuro-pronostiques d'éveil versus d'une évolution aussi défavorable qu'un décès ou un état neurovégétatif, mais plutôt d'évaluer si les patients sensibles aux variations prosodiques évoluent plus vite ou plus favorablement vers un handicap neurologique moindre. Ce type d'étude pourrait avoir un intérêt chez les patients en état de delirium par exemple.

Dans notre étude, le prénom neutre est associé à une VPN pour un bon pronostic neurologique à 3 mois meilleure que le prénom souriant ou rugueux. Ce résultat se traduit donc par une "probabilité plus forte d'évolution défavorable lorsque le prénom neutre ne permet pas d'enregistrer une réponse P300 chez un patient que lorsque le prénom souriant ou rugueux ne le permet pas". Si les prénoms expressifs facilitaient l'émergence d'une réponse P300, cette-dernière pourrait être un marqueur trop sensible (ou pas assez spécifique) avec une moins bonne valeur neuro-pronostique. Cependant nous ne pouvons retenir cette explication car elle suppose une plus grande prévalence de la réponse P300 aux prénoms expressifs qu'aux prénoms neutres ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Une autre explication serait plus simplement que la genèse d'une réponse P300 aux prénoms expressifs ne soit pas corrélée à un meilleur état / devenir neurologique mais par exemple à une sensibilité différentielle du patient à ces prénoms expressifs. Nous avons vu que nos prénoms expressifs (souriant, rugueux) véhiculent des informations émotionnelles. Selon l'état psychique interne des patients et leur passif, tous les patients de réanimation peuvent ne pas avoir la même sensibilité à l'émotion véhiculée par les stimuli. Ainsi l'attention d'un patient (et l'obtention d'une réponse P300) suite à l'écoute de stimuli expressifs pourrait être influencée de façon différentielle selon les patients en fonction de leur "sensibilité" à ce contenu émotionnel. La réponse P300 au prénom expressif serait ainsi moins corrélée à l'attention portée sur un stimulus déviant par le patient et à son devenir neurologique mais à d'autres processus cérébraux mis en jeu de façon concomitante en lien avec les émotions. Cette discussion pourrait être enrichie par la mesure de marqueurs d'implication émotionnelle au cours de l'écoute de certains stimuli (fréquence cardiaque, réponse cutanée sympathique, mesure du cortisol salivaire, etc.) comme cela a pu être réalisé sur des sujets sains (Khalifa et al., 2002, 2003) mais également chez des patients en conscience altérée pour la réponse électrodermale notamment (Luauté et al., 2018). De plus, l'analyse des activations cérébrales générées par les stimuli neutres et expressifs (avec l'hypothèse d'une activation des aires émotionnelles plus marquée avec les stimuli expressifs qu'avec les stimuli neutres) ou des variations de la connectivité cérébrale au niveau des aires émotionnelles pourrait être intéressante. Cependant ces analyses ne peuvent être réalisées ici en raison des paramètres

d'acquisition utilisés : en effet, pour des raisons cliniques, les réponses P300 sont enregistrées au lit du patient de réanimation via un montage électrophysiologique très restreint (électrodes Fz, Cz, Pz, oreilles droite et gauche avec référence sur le nez) empêchant de réaliser des analyses de localisation de sources.

Néanmoins, ce résultat témoigne d'une certaine sensibilité des patients en état de conscience altérée à la prosodie qui se traduit, de façon marginale à l'échelle des caractéristiques neurophysiologiques des réponses (plus grande latence des réponses P300 aux prénoms expressifs, surtout chez les patients au "meilleur" devenir) comme nous l'avons vu ci-dessus mais également à l'échelle neuro-pronostique sur la valeur prédictive négative d'une évolution défavorable (avec une meilleure VPN au prénom neutre qu'aux prénoms expressifs souriant ou rugueux).

En résumé, l'étude Expre-Son Réa montre que les patients en état de conscience altérée sont sensibles à la prosodie mais nous ne pouvons pas proposer de marqueur clinique plus pertinent que le prénom neutre pour prédire leur pronostic neurologique à la phase subaiguë. De plus, les variants de timbre émotionnel semblent moduler de façon modeste la latence des réponses P300 chez les patients en état de conscience altérée, résultat qui n'avait pas été mis en évidence chez les sujets sains (étude Expre-Son Healthy du Chapitre 3). Pour aller plus loin dans la compréhension de l'impact de ces modulations de timbre émotionnel sur l'activité cérébrale, il serait intéressant d'enregistrer l'activité d'aires cérébrales profondes liées à la valence émotionnelle du stimulus (amygdale par exemple) ou liées à l'activation de la mémoire de travail par les stimuli (hippocampe notamment). Ces aires cérébrales sont peu accessibles à l'acquisition EEG de surface mais fréquemment explorées, via des électrodes intracérébrales, chez les patients épileptiques au cours des bilans pré-chirurgicaux d'épilepsie pharmaco-résistante. Pour ces raisons, nous avons développé le protocole « Expre-Son Intra ».

Chapitre 5 - Etude “Expre-Son Intra”: Etude prospective sur patients conscients, en cours de stéréo-électroencéphalographie - (étude n°4)

Cette étude est actuellement en cours de recrutement sur le GHU Paris - Hôpital Sainte Anne. A ce jour, 17 patients ont été inclus dans l'étude, pour lesquels nous présentons ci-dessous une analyse préliminaire ne concernant que les électrodes localisées dans l'hippocampe et l'amygdale situés hors zone épileptique (concernant 9 et 2 patients, respectivement). Il est prévu de compléter le recrutement pour obtenir un nombre suffisant de patients pour chacune de ces régions d'intérêt, ainsi que de compléter l'analyse concernant d'autres régions cérébrales et utilisant d'autres méthodes de mesures (connectivité, etc.)

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la variation du timbre émotionnel du propre prénom (prénom souriant, neutre ou rugueux) utilisé dans le paradigme oddball “propre prénom” ne modifiait pas significativement les caractéristiques des réponses P300 enregistrées sur le scalp dans notre étude portant sur des sujets sains (Chapitre 3) et seulement de manière modeste chez des patients en état de conscience altérée (Chapitre 4). Pour autant ces prénoms expressifs (souriant et rugueux) ont déjà démontré leur capacité à transmettre leur contenu expressif chez des sujets sains : imitation inconsciente du sourire en réponse aux stimuli souriants (Arias, Belin, et al., 2018), modification du caractère activé ou non du stimulus (i.e. l'émotion transmise est-elle calme ou intense ?) et de sa valence positive ou négative induite par les transformations “souriantes” et “rugueuses” des stimuli (Bedoya et al., 2021). Si nous n'avons pas démontré que la transmission de cette expressivité était associée à des modifications de l'amplitude ou de la latence des réponses P300 enregistrables sur le scalp, elle pourrait cependant se traduire à l'échelle intra-cérébrale dans certaines structures spécifiques, notamment profondes, pour lesquelles un enregistrement de scalp serait insuffisamment sensible (Ternisien et al., 2023). En effet, la réponse P300 est connue pour résulter de l'activation d'un large réseau fronto-pariétal mais qui implique également les aires temporales au sens large avec notamment une implication de l'amygdale et de l'hippocampe (Halgren et al., 1980, 1998; McCarthy & Wood, 1987; Neshige & Lüders, 1992), structures difficiles à enregistrer sur le scalp. De plus, nous avons évoqué dans la discussion des chapitres 3 et 4, l'indépendance possible entre les réseaux attentionnels (sous-jacents à la réponse P300) et les réseaux émotionnels probablement activés par nos stimuli souriants et rugueux. Cette indépendance pourrait expliquer que l'émotion d'un stimulus soit bien perçue à l'échelle comportementale (via l'activation de réseaux spécifiques) sans que les réseaux attentionnels ne soient affectés, se traduisant par une absence de modulation de la réponse P300 enregistrée sur le scalp en fonction de l'expressivité des stimuli. Nous avons longuement abordé dans le Chapitre 4 les limites des dispositifs d'enregistrement de ces réponses P300

en clinique qui ne permettraient pas d'investiguer les sources cérébrales activées par nos stimuli.

L'objectif principal de cette étude est de mieux comprendre les corrélats intra-cérébraux qui sous-tendent les réponses P300 obtenues par l'écoute du propre prénom en fonction de ses différentes expressivités (neutre, souriante, rugueuse).

Dans cette étude, nous profitons des explorations intra-cérébrales réalisées dans le cadre du bilan d'épilepsie pharmaco-résistante pour évaluer les répercussions intracérébrales de l'écoute de nos stimuli (prénoms neutre, souriant et rugueux).

1. Méthodologie de l'étude

a) Population

Les patients inclus sont des patients majeurs, présentant une épilepsie focale pharmaco-résistante en cours de bilan pré-chirurgical au GHU Paris par stéréo-encéphalographie (SEEG). Nous nous intéressons plus particulièrement aux patients dont le schéma d'implantation des électrodes intracérébrales (défini pour des raisons cliniques exclusivement) intéresse le cortex auditif, le planum tempore, le sillon temporal supérieur et / ou les aires limbiques et / ou le lobe frontal; toutes ces régions ayant été identifiées comme impliquées dans l'intégration des processus émotionnels ou la genèse de la réponse P300 (cf. *"Zoom : La SEEG"*).

Cette étude a été validée par le comité de protection des personnes. Après explication de l'étude, le patient (ou son représentant légal) est invité à signer un consentement de participation. L'étude a également été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (numéro d'enregistrement : NCT04810832).

L'étude a débuté le 23 Juin 2021.

Le nombre de sujets à inclure a initialement été estimé à 20 sujets mais élargi récemment par un amendement (accepté en Juillet 2023) pour inclure 60 sujets. Cet amendement a notamment été motivé par les résultats de l'étude Expre-Son Healthy (présentée au Chapitre 3) sur l'influence des variations de la hauteur vocale des stimuli prénoms sur la réponse P300 enregistrées chez des sujets sains, et qui viendra donc compléter l'étude présentée ici sur les variations du timbre.

Zoom : La SEEG (stéréo-encéphalographie)

Il s'agit d'une technique d'acquisition de l'électro-encéphalographie à l'échelle intra-cérébrale développée dans les années 1950 par Jean Bancaud et Jean Talarach à l'hôpital Sainte Anne (Bancaud et al., 1970). Les électrodes sont implantées dans des structures cérébrales prédéfinies selon le contexte clinique du patient (sémiologie des crises d'épilepsie, enregistrements EEG réalisés en surface, résultats des imageries morphologiques et fonctionnelles); l'objectif étant de définir le plus précisément possible la zone épileptogène (ZE) du patient en vue d'une résection chirurgicale de cette zone (Bartolomei et al., 2002). La SEEG se différencie de l'électro-corticographie (ECoG) par la disposition des électrodes en intra-cérébral et non à la surface du cortex cérébral. Elle permet donc d'explorer des sillons et des structures cérébrales profondes telles que l'amygdale et l'hippocampe. L'enregistrement SEEG est réalisé pendant quelques jours de façon à enregistrer des crises spontanées avec une excellente résolution temporelle et pour réaliser un mapping fonctionnel (Landré et al., 2018). La résolution spatiale de la SEEG est limitée car elle dépend du nombre et de la topographie des électrodes implantées, définissant un "schéma d'implantation". La SEEG n'apporte ainsi pas une vue d'ensemble des activités électriques cérébrales (Gavaret et al., 2016). Le schéma d'implantation est guidé uniquement par les besoins cliniques du patient pour définir au mieux sa zone épileptogène (Isnard et al., 2018).

b) Déroulement de l'étude et paradigmes propre-prénom

Cette étude se déroule au cours de l'hospitalisation pour stéréo-encéphalographie (SEEG). Dans les jours suivants l'implantation des électrodes de SEEG nous réalisons des potentiels évoqués auditifs tardifs via trois paradigmes oddball similaires à ceux présentés au Chapitre 4 dans l'étude Expre-Son-Réa. Les paradigmes sont donc tous composés de sons purs "standards" (occurrence 81 %, intensité 80 dBHL, fréquence 800 Hz, durée 75 ms), sons purs "déviant" (occurrence 15 %, intensité 80 dBHL, fréquence 800 Hz, durée 35 ms) et du propre prénom du patient (stimulus cible, occurrence 4 %, intensité 80 dBHL, durée < 1200 ms). Le propre prénom du patient pouvait être enregistré avec une prosodie dite "neutre" (via un logiciel de synthèse vocale, IBM Watson) ou selon la méthode traditionnelle d'enregistrement clinique (une technicienne de neurophysiologie enregistre le prénom via un micro sans contrôle prosodique), une prosodie dite "souriante", par transformation algorithmique validée dans des études antérieures (Arias, Soladie, et al., 2018) et caractérisée par une augmentation de la puissance spectrale de certains formants et une prosodie dite "rugueuse" obtenue par l'ajout de sous-harmoniques de la fréquence fondamentale de l'enregistrement "neutre" selon un algorithme validé dans des études précédentes (Liuni et al., 2019), cf. chapitre 1.B.2, page 106. L'ordre de passation des paradigmes "propre prénoms" était randomisé sur la prosodie. Les paradigmes auditifs étaient présentés au patient via le logiciel *Presentation Neurobehavioral System*[®] permettant de synchroniser la présentation des stimuli auditifs avec l'enregistrement SEEG.

A noter que de façon indépendante, tous les patients ont également eu de façon préalable ou au décours de leur hospitalisation pour SEEG, une acquisition des potentiels évoqués auditifs précoces (ou du tronc cérébral), de moyennes latences et tardifs incluant les paradigmes de MMN et les trois paradigmes “propre prénom” de façon analogue à ce qui est effectué en réanimation (pour certains sur une tâche d’écoute passive et pour d’autres en tâche de comptage mental des prénoms). Cette étape, qui ne sera pas présentée dans les résultats de cette thèse, permettra d’avoir une cohorte de sujets conscients “contrôle” de la cohorte des patients en état de conscience altérée en réanimation.

Comme présenté en introduction, lorsque cette étude a été conçue, les résultats de l’étude Expre-Son Healthy (présentée au Chapitre 3) concernant la sensibilité des sujets sains aux variations de hauteur prosodique n’étaient pas disponibles donc nous n’avons pas inclus ces variants de prénoms dans le projet Expre-Son-Intra. En revanche, à cette période, il nous semblait intéressant d’avoir une cohorte contrôle « sujets conscients » pour le projet Expre-Son-Réa présenté au Chapitre 4 et d’explorer les corrélats intracérébraux d’éventuelles variations des réponses évoquées P300 selon les prosodies évaluées dans le protocole Expre-Son-Réa, expliquant notre choix initial de tester des variations du timbre émotionnel des prénoms (voix souriante, voix rugueuse ou voix neutre).

Enfin, il convient de remarquer que les paradigmes “propre-prénoms” ont initialement tous été réalisés de façon passive (pour les 7 premiers patients), c’est-à-dire sans tâche cognitive demandée au patient, puis, pour amplifier les réponses P300 et maintenir l’attention du sujet, nous leur avons donné comme consigne de compter mentalement le nombre de fois où ils entendaient leur prénom. Aucune tâche cognitive liée à la valence expressive du prénom n’a été demandée. Comme ces deux types de tâches (passive et active “*coverd*”) peuvent induire des réponses électrophysiologiques différentes (de l’ordre de celles vues en comparant nos études sujets sains et patients de réanimation dans les deux précédents chapitres), nous serons attentifs ci-dessous à les analyser de façon séparée. Le recrutement des futurs patients visera à compléter l’effectif sur ces 2 types de tâches pour proposer une analyse systématique de leurs différences.

c) Enregistrements SEEG

Durant l’écoute des paradigmes auditifs, l’activité électroencéphalographique intracérébrale est enregistrée via des électrodes intracérébrales avec une référence intra-osseuse (plot d’une des électrodes situé au niveau de l’os du crâne). Le schéma d’implantation des électrodes est

défini selon les besoins cliniques du patient (en fonction du type de crise épileptique enregistrée au cours de la phase “non-invasive” de l’exploration de l’épilepsie et des résultats de l’imagerie cérébrale). Toutes les électrodes intracrâniennes ont un diamètre de 0.8 mm et contiennent entre 5 et 18 plots (Dixi Medical® ou Alcis® Besançon). Le positionnement des électrodes a systématiquement été vérifié en co-registrant les imageries pré-opératoires (IRM) et post-opératoires (scanner cérébral ou IRM).

La zone épileptogène (ZE) était définie selon des critères cliniques, conformément aux recommandations (Isnard et al., 2018) mais sans utiliser l’index d’épileptogénicité (Bartolomei et al., 2008).

d) Analyse des signaux

Cette partie a été réalisée avec l’aide du Dr Anaïs Llorens, post-doctorante dans le laboratoire, notamment concernant l’analyse statistique des résultats.

Les signaux SEEG ont été enregistrés avec un équipement Micromed®, 128 canaux avec une fréquence d’échantillonnage de 1024 Hz ou 2048 Hz.

Pour l’analyse, le signal SEEG est ensuite ré-échantillonné à 256 Hz et filtré à 0.1 - 70Hz (12 dB/octave). Pour obtenir les potentiels évoqués, les données continues sont découpées en périodes en se basant sur le marqueur propre prénom : -100 ms pré-stimulus prénom ; +1000 ms post-stimulus prénom. Les essais sont ensuite séparés en fonction des 3 conditions (prénom neutre, Rugueux ou Souriant) puis moyennés par condition et par plots d’électrode pour chaque sujet. Cette partie de l’analyse a été réalisée à l’aide du logiciel Brainstorm (Tadel et al., 2011).

Pour chaque patient, seuls les potentiels évoqués obtenus au niveau des plots des électrodes situés en dehors de la ZE ont été analysés.

Pour comparer des tâches similaires, et bien que cela diminue le nombre de sujets par groupe, les analyses ont été conduites séparément pour les patients ayant réalisé une tâche passive versus une tâche active.

Secondairement, des « méta-électrodes » sont créées par région d’intérêt. Ces « méta-électrodes » sont obtenues en faisant la moyenne du signal enregistré sur tous les plots des électrodes implantées dans une région cérébrale donnée pour l’ensemble des sujets (en séparant tâche active et tâche passive), toujours hors ZE (par exemple le signal de tous les plots des électrodes situés au niveau de l’hippocampe “hors zone épileptogène” chez les sujets ayant fait une tâche passive, etc.). Secondairement les essais sur chacun de ces plots ont été moyennés.

La comparaison statistique des potentiels évoqués selon les différentes conditions (prénom neutre, souriant, rugueux) a été réalisée sur Matlab/Fieldtrip par des tests de permutation basés sur les clusters réalisés sur la fenêtre -100; +1000 ms, avec 1000 permutations (Maris & Oostenveld, 2007). La significativité a été évaluée via des F-tests pour la comparaison des 3 conditions (avec un seuil alpha unilatéral = 0.05). Vu le caractère exploratoire des analyses présentées ci-dessous, qui ont vocation à être confirmées sur un plus grand échantillon, nous testons et discutons des différences statistiques entre les conditions 2 à 2, à la manière de tests post-hocs, de type t-tests avec un seuil alpha bilatéral = 0.05 (réduit à 0.025 pour chaque extrémité).

e) Données cliniques recueillies

Pour chaque patient inclus, la sémiologie des crises, la localisation suspectée du foyer épileptogène, les résultats de l'IRM encéphalique (séquences morphologiques), la latéralité manuelle et les résultats de l'IRM fonctionnelle langage (si réalisée) étaient systématiquement recueillis.

Pour ce travail de thèse, l'objectif est de rechercher les aires cérébrales physiologiquement sensibles aux variations prosodiques du prénom lors du paradigme « propre prénom ». Nous nous concentrerons donc uniquement sur les plots des électrodes non impliqués dans la zone épileptogène, régions considérées comme « fonctionnellement » saines.

2. Résultats préliminaires

A ce jour, 17 patients ont été inclus dans l'étude Expre-Son Intra.

- 14 patients ont une implantation temporale ou temporo-insulaire (dont 8 en tâche passive et 6 avec une tâche active de comptage des prénoms).
- 5 patients ont une implantation frontale (dont un seul en tâche passive).
- 8 patients ont une implantation postérieure (pariétale et plus rarement pariéto-occipitale), dont un seul en tâche passive (et 7 en tâche de comptage active des prénoms).

Les résultats neurophysiologiques sont présentés par région cérébrale analysée. Le recrutement étant toujours en cours, à ce jour, seules les régions hippocampiques et amygdaliennes ont été analysées.

a) Au niveau de l'hippocampe

12 patients inclus dans l'étude présentent au moins une électrode implantée dans l'hippocampe. Pour 9 patients, l'électrode hippocampique n'est pas incluse dans la ZE (soit un total de 14 électrodes ou 61 plots hippocampiques).

Parmi ces 9 patients, 4 ont écouté passivement les paradigmes (8 électrodes, 33 plots) et 5 ont activement compté leurs prénoms (6 électrodes, 28 plots).

i) Concernant la tâche active (n=5)

Les réponses hippocampiques aux prénoms sont constituées d'une petite positivité autour de 180 ms, suivie d'une négativité autour de 250-300 ms et d'une grande positivité autour de 450-500 ms avant un retour à une négativité vers 725 ms.

Les réponses sont initialement très similaires entre les conditions d'expressivité mais se différencient autour de 700 ms avec des réponses plus amples aux prénoms expressifs (rugueux ou souriants) qu'aux prénoms neutres.

Le test de permutation basé sur les clusters montre une différence significative entre les réponses aux prénoms souriants versus neutres, qui apparaît tardivement (entre 725 ms et 825 ms, $p < 0.05$) et dans une moindre mesure également sur le contraste rugueux versus neutre (entre 855 et 882 ms, $p < 0.05$). Le contraste rugueux versus souriant met en évidence des réponses aux prénoms souriants discrètement plus amples que celles aux prénoms rugueux autour de 400 ms ($p < 0.05$).

Ces résultats sont présentés à la *Figure 5.1*.

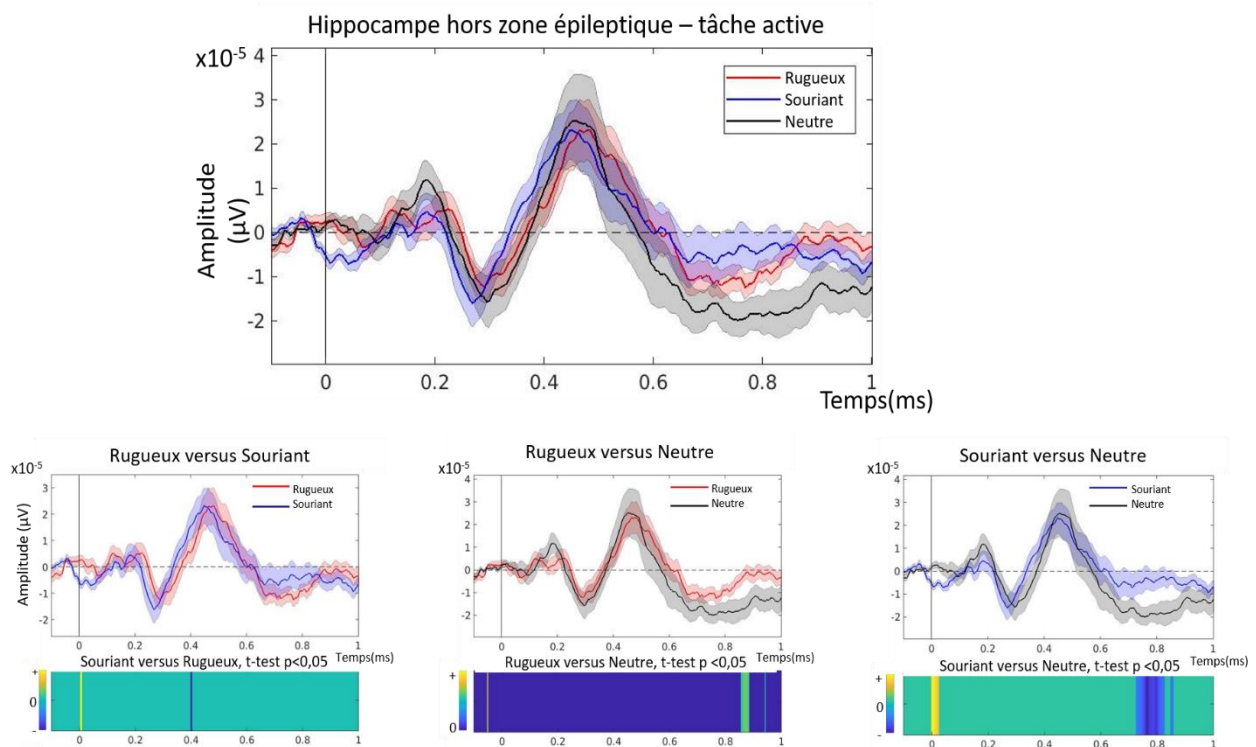


Figure 5.1 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'hippocampe (hors ZE) en tâche active

Les paradigmes ont été réalisés avec les prénoms neutre (noir), rugueux (rouge) et souriant (bleu) au cours de la tâche active ($n = 5$). Les résultats des tests de permutation basés sur les clusters (t -test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les contrastes prénom rugueux versus souriant; prénom rugueux versus neutre et prénom souriant versus neutre. La couleur des zones significativement différentes code pour le direction de la différence (t -tests bilatéraux). Les valeurs de la barre de couleur s'étendent des soit de 0 vers des valeurs positives (lorsque le contraste n'est significatif que dans un sens) ou des valeurs négatives vers des valeurs positives lorsque le contraste est significatif dans les deux sens. A la phase précoce, les prénoms souriants sont associés à une réponse plus ample et plus précoce que les prénoms rugueux (autour de 400 ms). Plus tardivement (à partir de 725 ms), les réponses évoquées se différencient entre les conditions avec des réponses plus amples aux prénoms expressifs (souriants ou rugueux) qu'aux prénoms neutres.

ii) Concernant la tâche passive ($n = 4$)

La réponse hippocampique apparaît précocement plus ample aux prénoms souriants comparativement aux prénoms rugueux et neutres (autour de 250 ms). Par la suite, on enregistre une large positivité jusque 600 ms environ pour l'ensemble des 3 expressivités.

Le test de permutation basé sur les clusters montre une différence significative entre les réponses aux prénoms souriants versus neutres principalement (notamment entre 121 et 335 ms puis entre 468 et 540 ms, $p < 0.05$) et dans une moindre mesure aux prénoms rugueux versus neutres (entre 30 et 100 ms, $p < 0.05$) et souriants versus rugueux (réponse aux prénoms souriants notamment plus amples entre 110 ms et 148 ms puis entre 215 et 225 ms, $p < 0.05$).

Sur une période plus tardive, et contrairement à la tâche passive, les prénoms neutres sont plus amples que les prénoms expressifs. Le test de permutation basé sur les clusters montre une différence significative entre les réponses aux prénoms neutres versus souriants (entre 742 et 879 ms, $p < 0.05$) et neutre versus rugueux (entre 635 et 761 ms puis entre 985 et 1000 ms, $p < 0.05$). Sur le contraste rugueux versus souriant, les réponses ne sont pas significativement différentes dans cette phase tardive selon le test de permutation basé sur les clusters.

Ces résultats sont présentés à la *Figure 5.2*.

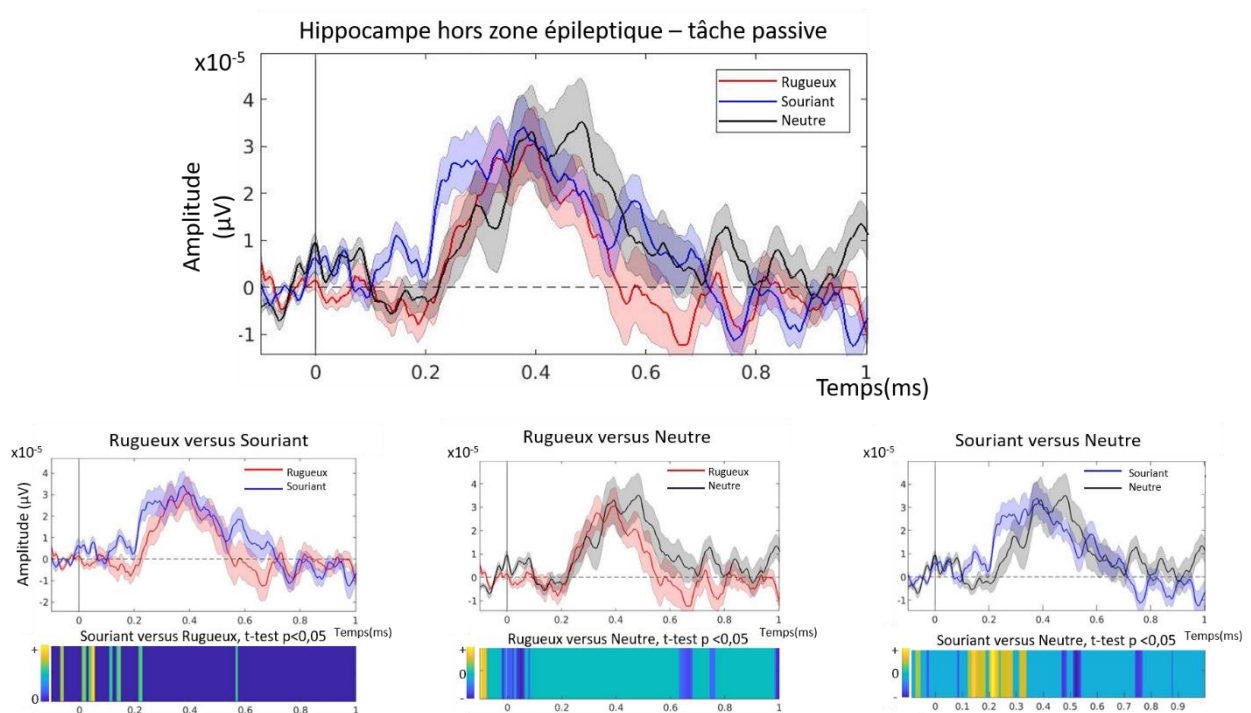


Figure 5.2 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'hippocampe (hors ZE) en tâche passive

Les paradigmes ont été réalisés avec les prénoms neutre (noir), rugueux (rouge) et souriant (bleu) au cours de la tâche passive ($n=4$). Les résultats des tests de permutation basé sur les clusters (t -test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les contrastes prénom rugueux versus souriant; prénom rugueux versus neutre et prénom souriant versus neutre. La couleur des zones significativement différentes code pour le direction de la différence (t -tests bilatéraux). Les valeurs de la barre de couleur s'étendent des soit de 0 vers des valeurs positives (lorsque le contraste n'est significatif que dans un sens) ou des valeurs négatives vers des valeurs positives lorsque le contraste est significatif dans les deux sens. On note que les réponses évoquées par les prénoms souriants semblent plus amples à la phase précoce que celles évoquées par les prénoms rugueux ou neutres. A la phase tardive, les prénoms neutres sont associés à des réponses plus amples que les prénoms souriants et rugueux.

b) Au niveau de l'amygdale

8 patients inclus dans l'étude présentaient au moins une électrode implantée dans l'amygdale, mais ces électrodes sont situées hors ZE pour seulement 2 de ces patients. Seuls ces deux patients ont donc pu être inclus dans l'analyse ci-dessous (pour un total de 9 plots amygdaliens). Les deux patients avaient écouté les paradigmes auditifs de façon passive.

Sous réserve du très faible nombre de plots analysés, les patients présentaient une réponse plus ample en réponse au prénom souriant qu'en réponse au prénom neutre ou rugueux (entre 250 et 800 ms), de façon non significative selon le test de permutation basé sur les clusters (cf. *Figure 5.3*).

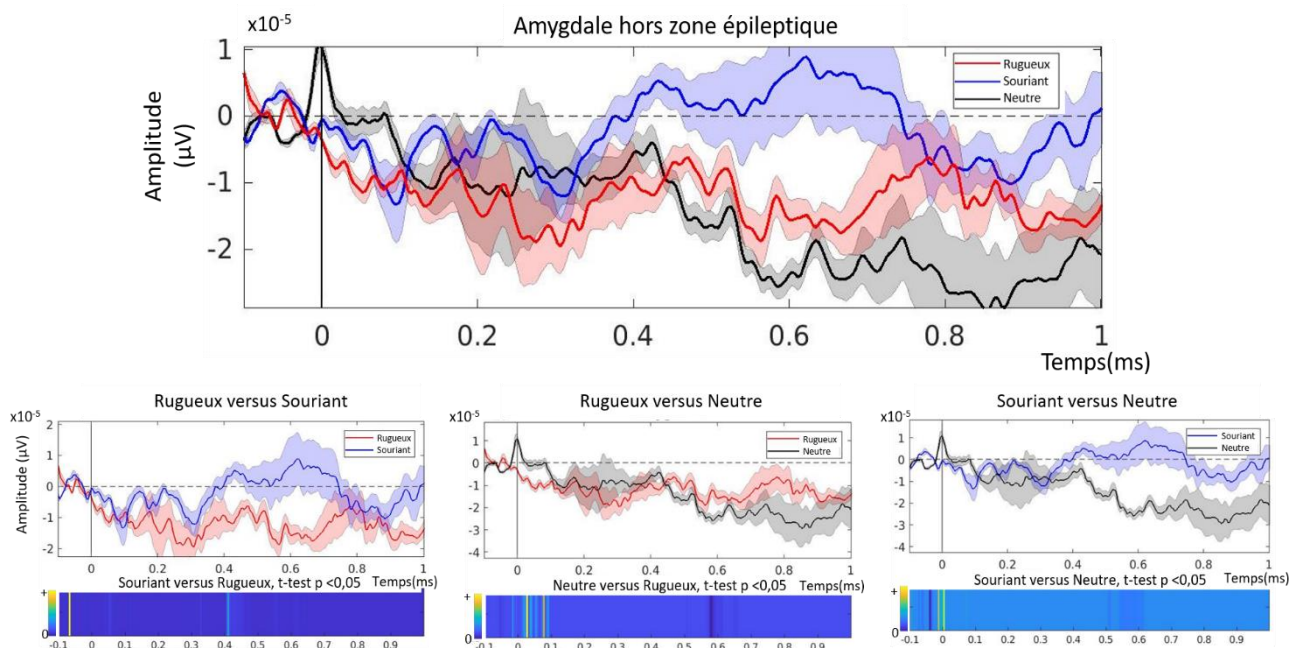


Figure 5.3 : Potentiels évoqués en réponse à l'écoute des prénoms dans l'amygdale (hors ZE) en tâche passive

Les paradigmes ont été réalisés avec les prénoms neutre (noir), rugueux (rouge) et souriant (bleu) au cours de la tâche passive ($n=2$). Les résultats des tests de permutation basé sur les clusters (t -test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les contrastes prénom rugueux versus souriant; prénom rugueux versus neutre et prénom souriant versus neutre. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t -tests bilatéraux). Les valeurs de la barre de couleur s'étendent des soit de 0 vers des valeurs positives (lorsque le contraste n'est significatif que dans un sens) ou des valeurs négatives vers des valeurs positives lorsque le contraste est significatif dans les deux sens. On note que les réponses évoquées par les prénoms souriants semblent plus amples que celles évoquées par les prénoms neutres et rugueux, mais ce résultat n'est pas significatif statistiquement et doit être confirmé sur un échantillon de plus grande taille.

3. Discussion

Cette étude, dont le recrutement est en cours et dont nous ne proposons ici qu'une analyse préliminaire, a pour objectif d'identifier les corrélats intracérébraux qui sous-tendent les réponses au propre prénom neutre et expressifs (modalités souriante et rugueuse) habituellement enregistrées en surface. Bien que les analyses soient préliminaires et les données acquises sur un faible nombre de sujets actuellement, il semble que l'hippocampe et l'amygdale (hors ZE) répondent différemment aux expressivités neutre, souriante et rugueuse avec également des réponses différentes selon le caractère actif ou passif de la tâche effectuée par les participants.

Tout d'abord, il semble que l'hippocampe soit activé plus précocement que l'amygdale par les différents stimuli, quel que soit l'expressivité (dès 150 ms versus 200 ms dans l'amygdale). Compte tenu du faible nombre de participants ayant eu une électrode implantée dans l'amygdale ($n = 2$), il n'est pas possible d'évaluer la significativité de cette différence. Etant donné sa latence et sa polarité, cette première négativité enregistrée au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe en réponse aux prénoms pourrait correspondre à la réponse N200 comme décrite dans des études antérieures (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Marinkovic, et al., 1995; Hoffman et al., 1983; Näätänen & Picton, 1986).

Par ailleurs, au niveau de l'hippocampe, la morphologie triphasique des réponses aux prénoms au cours de la tâche active avec une négativité (autour 200 ms dans la tâche passive et 250-300ms dans la tâche active), suivie d'une positivité autour de 400 ms puis d'une nouvelle déflexion négative est cohérente avec celles déjà enregistrées au niveau de cette structure dans des études précédentes réalisées avec des explorations en SEEG sur des paradigmes oddball auditifs (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Marinkovic, et al., 1995; Halgren et al., 1998; McCarthy & Wood, 1987; Stapleton & Halgren, 1987). Bien que les courbes soient bruitées au niveau de l'amygdale, notamment en raison du faible de nombre de sujets, on reconnaît également globalement les composantes habituelles de la réponse P300 acquise en intracérébral au niveau de l'amygdale (qui ressemble à celle acquise au niveau de l'hippocampe, Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Marinkovic, et al., 1995; McCarthy & Wood, 1987; Stapleton & Halgren, 1987).

Au niveau de l'hippocampe, on note une forte influence de la nature de la tâche (active ou passive) sur les réponses évoquées des participants aux différentes conditions d'expressivité : en tâche active, les réponses se différencient tardivement (à partir de 725 ms) avec des réponses plus amples aux prénoms expressifs comparativement aux prénoms neutres. A l'inverse, en tâche passive, on observe deux périodes d'intérêt : l'une précoce (vers 250 ms), où les prénoms souriants sont associés à des réponses plus amples que les prénoms neutres et rugueux et une deuxième phase, plus tardive (après 635 ms) où les prénoms

neutres deviennent plus amples que les prénoms expressifs. Ces observations, bien qu'à interpréter avec précautions compte tenu du faible nombre de sujets dans chaque groupe, vont dans le sens d'une influence importante de la tâche effectuée par le participant sur les réponses enregistrées. Il est intéressant de noter que les effets en phase tardive sont d'ailleurs contraires entre la tâche active (réponses aux prénoms expressifs plus amples qu'aux prénoms neutres) et la tâche passive (réponses aux prénoms neutres plus amples qu'aux prénoms expressifs). On note également que l'effet précoce observé avec les prénoms souriants (plus amples que les autres modalités) en tâche passive n'apparaît pas dans la tâche active. On peut se demander si la consigne de "compter mentalement les prénoms" ne détourne pas l'attention du participant de la valence expressive qu'ils véhiculent, plus que dans une tâche d'écoute passive, diminuant les différences observées selon l'expressivité du prénom. Ceci mériterait d'être analysé sur plus de participants.

L'hippocampe est une structure déjà démontrée comme importante dans la genèse des réponses P300 (Halgren et al., 1980; O'Donnell et al., 1993; Stapleton & Halgren, 1987) mais son implication est plutôt décrite comme un témoin de l'activation de la mémoire de travail pour la détection d'un stimulus déviant (de Andrade Morange et al., 2022; Holeckova et al., 2007; Knight, 1996). Il est intéressant de voir qu'il semble également sensible à l'expressivité des stimuli.

Au niveau de l'amygdale, les réponses enregistrées en réponse aux prénoms souriants (toutes en condition passive) semblent plus amples qu'aux prénoms rugueux et neutres mais ces résultats ne concernent que deux patients et ne sont pas significatifs. Le fait que l'amygdale réponde de façon différente selon l'expressivité des stimuli auditifs, y compris avec une expressivité positive et y compris dans un contexte où l'émotion du stimulus est inattendue par le participant, rejoint d'autres données acquises en SEEG (Domínguez-Borràs et al., 2019) et en IRM fonctionnelle (Koelsch et al., 2008; Mueller et al., 2011; Sander et al., 2005). De plus, une étude SEEG antérieure a également mis en évidence des variations des réponses amygdaliennes suite à la visualisation subliminale de mots à valence émotionnelle négative comparativement à des mots "neutres", en faveur d'un accès inconscient à la valence émotionnelle sémantique de ces mots (Naccache, Gaillard, et al., 2005).

L'activation différentielle par les stimuli expressifs de structures profondes telles que l'amygdale et l'hippocampe est un argument d'intérêt pour expliquer l'absence de différence enregistrée en surface chez les sujets sains (ou a fortiori en états de conscience altérée) dans les études présentées aux chapitres précédents malgré une perception différente de ces transformations prosodiques lors d'études comportementales antérieures menées chez des sujets sains (Arias, Belin, et al., 2018; Bedoya et al., 2021; Ollivier et al., 2019). En outre, le fait que l'amygdale et l'hippocampe « sains » répondent de façon différente à l'expressivité

des stimuli prénoms utilisés pourrait conférer à ces stimuli un intérêt particulier dans l'évaluation fonctionnelle de ces structures (amygdale et hippocampe) chez les patients en cours de bilan pré-chirurgical par SEEG (de Andrade Morange et al., 2022).

Les analyses conduites dans cette étude sont encore à un stade très préliminaire. Outre la nécessité évidente de compléter ces échantillons pour permettre une analyse statistique suffisante dans les 2 régions et pour les 2 types de tâches (par exemple en utilisant des statistiques individuelles), il apparaît également important de conduire des analyses similaires dans les autres régions cérébrales qui ont été démontrées comme impliquées dans la genèse des réponses P300 :

- au niveau du lobe frontal (notamment les cortex préfrontal dorsolatéral et orbitofrontal) tel que démontré en SEEG et via des enregistrements sous-duraux (Baudena et al., 1995; McCarthy & Wood, 1987; Neshige & Lüders, 1992; Smith et al., 1990), dans des études de localisations de source à partir d'acquisition EEG de surface (Anderer et al., 1998; He et al., 2001; Mulert et al., 2004; Wang et al., 2003) ou en IRM fonctionnelle (Horn et al., 2003; Kiehl et al., 2001);
- le cortex pariétal (pariétal inférieur avec le gyrus supra-marginal, supérieur et la jonction pariéto-occipitale) selon des études de SEEG (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois, et al., 1995; Kiss et al., 1989; Smith et al., 1990), des études de localisations de source à partir d'acquisition M/EEG de surface (Anderer et al., 1998; Hegerl & Frodl-Bauch, 1997; Mulert et al., 2004; Nishitani et al., 1999; Wang et al., 2003) et des études d'IRM fonctionnelles (Horn et al., 2003; Kiehl et al., 2001);
- le cortex cingulaire selon des résultats de SEEG (Halgren, Baudena, Clarke, Heit, Liégeois, et al., 1995), d'analyses de localisation de sources sur des acquisitions EEG de surface (Mulert et al., 2004) ou d'IRM fonctionnelles (Crottaz-Herbette & Menon, 2006; Horn et al., 2003; Kiehl et al., 2001) et dont l'activité était influencée par des variations de hauteur prosodique du prénom dans l'étude que nous avons menée chez les sujets sains (Chapitre 3).

Les régions du cortex frontal dorsolatéral, du cortex orbitofrontal gauche et du cortex cingulaire postérieur semblent d'un intérêt particulier également car elles ont déjà été démontrées comme impliquées dans la perception d'émotions véhiculées par un extrait musical, telles que la joie ou la tristesse par exemple en IRM fonctionnelle (Khalifa et al., 2005).

Enfin, des outils complémentaires pourront être utilisés tels que des analyses des bandes de fréquences au sein de la réponse P300 (Gable et al., 2022) ou des mesures de la connectivité cérébrale (entre les aires auditives et les aires émotionnelles par exemple) afin de mieux préciser les modifications de l'activité des réseaux cérébraux induites par nos stimuli expressifs.

Chapitre 6 - Discussion générale et conclusion

Cette thèse est née de discussions entre des cliniciens utilisant couramment un protocole clinique pour évaluer le niveau de conscience des patients en réanimation (le paradigme « propre prénom ») et des chercheurs spécialisés dans les transformations prosodiques et leurs effets sur les processus cérébraux et les comportements des sujets. Ces discussions initiales ont mis en lumière la non prise en compte, dans la pratique clinique, de l'influence des variations prosodiques des stimuli utilisés dans les résultats électrophysiologiques enregistrés chez les patients en état de conscience altérée, alors que l'on sait que ces mêmes variations ont un effet clairement observables sur les jugements et la physiologie de participants sains (Arias, Rachman, et al., 2020). Nous avons donc construit cette thèse pour répondre à la fois à une question clinique: "Est-ce que l'utilisation de variants prosodiques des stimuli "prénom" permet d'améliorer la neuropronostication des patients en état de conscience altérée ?" et, au-delà, à une question plus fondamentale: « Existe-t-il des marqueurs d'attention et de traitement cognitif de l'expressivité des stimuli dans des paradigmes expérimentaux implicites et dans des états de conscience altérés ? Quelles sont les structures cérébrales activées au cours de l'écoute d'une voix expressive (émotionnelle ou non)?

Dans ce manuscrit, nous décrivons les résultats obtenus sur 4 études, examinant 2 types de variations expressives (soit au niveau de la hauteur vocale (pitch), montante ou descendante; soit au niveau du timbre, souriant ou rugueux), 3 types de participants (sujets sains, patients épileptiques implantés en SEEG, et patients de réanimation avec trouble de conscience), et plusieurs paradigmes expérimentaux (rétrospectif, prospectif avec tâche active ou passive). Pris ensemble, ces résultats peignent un tableau riche et complexe de la façon dont l'expressivité vocale peut influencer les marqueurs électrophysiologiques dans le paradigme propre prénom.

Dans la première étude décrite, l'étude "Own-name Rétro" (Chapitre 2), nous avons mis en évidence, de façon corrélationnelle et rétrospective, que la latence des réponses P300 enregistrées chez les patients en états de conscience altérée en réanimation (au cours d'une tâche d'écoute passive *a priori*) semblait être influencée par les variations prosodiques des stimuli (plus précisément des latences plus courtes associées à une prosodie ascendante du prénom).

Nous avons ensuite observé dans une étude prospective menée en réanimation (Expre-Son Réa, Chapitre 4) que, bien que les réponses P300 enregistrées ne diffèrent pas significativement selon les conditions prosodiques testées (en dehors d'un modeste

allongement de latence des réponses P300 suite à l'écoute des prénoms souriant ou rugueux versus neutre), les patients en états de conscience altérée semblaient néanmoins sensibles à ces variations prosodiques avec notamment une valeur neuro-pronostique (VPN) légèrement meilleure pour les stimuli neutres que pour les stimuli expressifs (souriants et rugueux). Globalement, nous avons été surpris que dans cette étude (Expre-Son Réa), les variations du timbre émotionnel des stimuli n'influencent pas de façon plus importante la latence, et n'influencent pas du tout l'amplitude des réponses P300 enregistrées, alors que ces mêmes variations ont été associés dans la littérature à des effets très nets sur sujets sains dans des tâches d'évaluation explicite (Arias, Belin, et al., 2018; Bedoya et al., 2021).

Cette situation s'est confirmée lorsque nous avons reproduit des paradigmes de stimulations assez proches chez des participants sains (étude Expre-Son Healthy, Chapitre 3) qui n'ont pas mis en évidence de variation des réponses P300 enregistrées sur le scalp des participants suite à l'écoute des variations du timbre souriant ou rugueux des stimuli. On rappellera cependant que bien que les transformations vocales utilisées dans l'étude Expre Son-Réa et Expre-Son Healthy soient similaires, les paradigmes utilisés étaient construits de façon différente (3 blocs de stimuli déviants constants dans l'étude Expre-Son Réa, 1 seul bloc de stimuli déviants alternés dans l'étude Expre-Son Healthy) et les tâches différentes également (tâche d'écoute passive sans consigne de comptage dans Expre-Son Réa versus tâche active de comptage des prénoms dans l'étude Expre-Son Healthy). Ces différences dans la construction des paradigmes et des tâches demandées aux participants / patients limitent grandement leur comparabilité concernant la perception des différences prosodiques par les patients / participants (et l'effet potentiel de modulation attentionnelle par la prosodie). En effet, les résultats préliminaires de l'étude Expre-Son Intra (Chapitre 5) sont intéressants pour illustrer l'influence de la tâche demandée aux participants sur les réponses évoquées.

Par contre, dans l'étude Expre-Son Healthy, nous avons observé une influence des variations de hauteur vocale sur les réponses P300 enregistrées. Ce résultat ("*pitch, but not timbre*") semble consistant avec l'effet de la hauteur vu dans notre étude rétrospective, et avec l'absence d'effet du timbre dans l'étude menée en réanimation. Néanmoins, on notera que contrairement à l'étude rétrospective où les stimuli de prosodie ascendante étaient associés à des latences de réponses P300 plus courtes, dans l'étude prospective chez sujets sains les stimuli de prosodie ascendante sont associés à des amplitudes de réponses P300 plus faibles, sans modification de la latence. Nous avons discuté en introduction que les variations d'amplitudes des réponses P300 traduisaient plutôt une fluctuation de l'attention du participant alors que les variations de latences traduisaient plutôt une plus grande difficulté dans la tâche de discrimination entre les stimuli. Nous avons ainsi proposé - pour expliquer les résultats chez les sujets sains - où le contenu expressif de nos stimuli (prosodie ascendante ou descendante) influence l'amplitude des réponses P300 enregistrées – que l'intégration de l'expressivité

vocale (variations de hauteur) interfère avec l'attention portée par le participant sur l'énumération de son prénom. Cette explication repose sur l'hypothèse que les réseaux neuronaux mis en jeu pour l'intégration de l'expressivité partagent des structures communes avec ceux mis en jeu pour l'attention du participant sur la tâche de discrimination. Ainsi, l'intégration de la prosodie ascendante des stimuli pourrait perturber l'attention du participant sur la tâche de discrimination des prénoms. Pour expliquer les latences plus courtes des réponses P300 observées dans l'étude rétrospective avec les stimuli de prosodie ascendante (par rapport aux stimuli de prosodie descendante), nous avons proposé que ces stimuli à prosodie ascendante, par leur plus grande saillance (Gordon & Poeppel, 2002) favorisent l'éveil du patient et facilitent ainsi la tâche de discrimination du prénom, réduisant ainsi la latence des réponses P300 enregistrées. Compte tenu du caractère rétrospectif de cette dernière étude, il serait intéressant de tester ces variations de hauteur vocale de façon prospective en réanimation (à l'image de ce que nous avons fait dans l'étude Expre-Son Réa avec les variations de timbre émotionnel).

Concernant l'absence de modulation des réponses P300 enregistrées sur le scalp en fonction des différents variants de timbre émotionnel chez les sujets sains (malgré une perception consciente des différences de contenu émotionnel de ces stimuli déjà démontrée dans la littérature chez ces derniers) nous avons discuté de la possibilité de l'existence de réseaux parallèles, mis en jeu de façon indépendants, dans l'attention portée sur une tâche (ici de discrimination entre une bouffée tonale et un stimulus expressif) et la perception du contenu émotionnel de ce stimulus. L'influence ou l'indépendance de ces deux réseaux fait l'objet de résultats contradictoires dans la littérature, certaines études montrant une influence de l'attention des participants sur la perception émotionnelle des stimuli (Mothes-Lasch et al., 2011; Pessoa et al., 2002), d'autres montrant la capacité des participants à percevoir l'émotion d'un stimulus même lorsque leur attention en est déviée (Vuilleumier et al., 2001). Cette interrelation entre les réseaux attentionnels et les réseaux émotionnels que nous n'avons pas anticipée lors de la construction de nos paradigmes mérite des ajustements méthodologiques pour les futures études. En effet, il semble primordial d'obtenir à l'avenir des marqueurs de l'attention du participant, autre que la réponse P300. Ces marqueurs qui sont faciles à obtenir chez des sujets sains (tâche de comptage par exemple) sont moins évidents chez les patients en état de conscience altérée. De façon complémentaire, des marqueurs de l'implication émotionnelle du participant lors de l'écoute des stimuli seraient intéressants et accessibles en réanimation également (réflexe cutané sympathique, fréquence cardiaque, dosage du cortisol salivaire, etc.).

Enfin, nous avons étudié la perception - à l'échelle intra-cérébrale - des variants de timbre émotionnel du prénom du patient, mettant en lumière des réponses différentielles au

niveau de l'amygdale et de l'hippocampe (en l'absence de réponses différentielles perçues par l'EEG de scalp sur la cohorte de sujets sains avec un paradigme de stimulation assez proche). Ce constat va dans le sens d'une activation d'aires cérébrales impliquées dans les émotions (telle que l'amygdale) ou dans la mémoire de travail (tel que l'hippocampe), différentes selon l'expressivité des stimuli, même si celle-ci ne s'est pas révélée lors de nos acquisitions de surface réalisées sur sujets sains. Pour expliquer cette différence (entre les résultats obtenus chez les sujets sains et en intracérébral), nous avons proposé que les acquisitions de surface ne soient pas assez performantes comparativement aux acquisitions intracérébrales pour montrer des modifications d'activités cérébrales en lien avec des aires cérébrales profondes (Pizzo et al., 2019). Cette hypothèse, bien que plausible, reste peu probable pour expliquer la totalité de cette différence car dans l'étude sur sujets sains, nous avons pu observer des modifications des réponses P300 enregistrées en surface suite à l'écoute des variations prosodiques de hauteur vocale. De plus, comme nous l'avons décrit plus haut, la réponse P300 est la résultante de l'activation de plusieurs générateurs dont certains sont très accessibles à l'EEG de surface (aires frontales ou pariétales notamment) et nous n'avons pas encore étudié comment se comportaient ces générateurs à l'échelle intracérébrale. Une autre explication pour des résultats différents entre l'étude Expre-Son Healthy et l'étude Expre-Son Intra pourrait être à nouveau en lien avec les différences entre les paradigmes de stimulation dans ces deux études (3 blocs de stimuli déviants constants dans l'étude Expre-Son Intra, 1 seul bloc de stimuli déviants alternés dans l'étude Expre-Son Healthy). Il est possible que les effets observés dans l'étude Expre-Son Intra avec des activations différentielles selon les conditions d'expressivité du prénom au niveau de l'hippocampe (dès les premières 300 ms pour les participants ayant effectué une tâche passive et après 600 ms pour ceux ayant effectué une tâche active) et au niveau de l'amygdale (différences entre les expressivités non significative, en tâche passive) soient notamment liés à cette différence de paradigme qui laisse au participant plus de « temps » (en terme de nombre d'essais successifs) pour traiter et intégrer l'expressivité du stimulus (avec le paradigme Expre-Son Intra) que dans le paradigme Expre-Son Healthy où les stimuli varient continuellement au cours du bloc. Les activités amygdaliennes et hippocampiques mesurées dans l'étude Expre-Son Intra pourraient traduire un changement de ligne de base émotionnelle (un bloc souriant positif, un bloc rugueux négatif et un bloc neutre) plus que la détection d'un soudain changement émotionnel au sein d'une séquence (comme pourrait l'induire le paradigme utilisé dans Expre-Son Healthy). Pour mieux évaluer l'impact de cette construction différente des paradigmes de stimulation nous aurons la possibilité de comparer les résultats des acquisitions de surface réalisées chez les patients inclus dans l'étude Expre-Son Intra (sujets conscient, tâche passive pour certains, active pour d'autres) aux résultats des acquisitions de surface observées dans

l'étude Expre-Son Healthy (avec les mêmes variations prosodiques du timbre émotionnel, tâche active). Ces données n'ont pas encore été analysées.

Le *Tableau 6.1* récapitule l'ensemble de ces résultats, tout en mettant en évidence les parties non encore explorées de ce questionnement. En effet, pour des raisons de mise en place des différents paradigmes cliniques réalisés pendant cette thèse, nous avons dû faire des choix de stimuli sans pouvoir attendre les résultats de l'étude menée chez les sujets sains, qui est la seule à fournir une comparaison des modulations de pitch et de timbre chez les mêmes participants. Si nos résultats ne montrent pas d'effets importants du timbre chez les patients de réanimation de façon prospective, l'effet de la hauteur vu dans l'étude rétrospective chez les patients coma et chez les sujets sains suggère qu'il y aurait un intérêt à prolonger ces travaux et à tester l'intérêt pronostique des variations de hauteur vocale de façon prospective chez les patients en état de conscience altérée, ainsi que les corrélats intracérébraux sous-tendant la perception de ces variations de hauteur vocale. Un amendement a d'ailleurs été obtenu auprès du CPP début juillet 2023 pour l'étude Expre-Son Intra, permettant d'augmenter le nombre de sujets à inclure (jusqu'à 60) et d'ajouter des paradigmes permettant notamment d'évaluer la perception de variations de hauteur vocale, au cours d'une tâche passive (pour ressembler aux paradigmes utilisés en réanimation) et active (de comptage des prénoms).

Variation prosodique	Sujets sains – étude prospective « Expre-Son Healthy »	Patients en état de conscience altérée en réanimation – étude rétrospective « Own-name Rétro »	Patients en état de conscience altérée en réanimation – étude prospective « Expre-Son Réa »	Patients conscients, étude prospective intracérébrale – étude prospective « Expre-Son Intra »
De hauteur (croissante, plate ou décroissante)	Prosodie ascendante associée à une amplitude plus faible de P300	Prosodie ascendante associée à une latence plus courte des réponses P300	X	X (à venir, amendement obtenu en Juillet 2023)
De timbre (voix souriante, neutre ou rugueuse)	Pas d'effet des variations de timbre émotionnel sur la P300	X	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement marginalement significatif des latences des réponses P300 aux prénoms souriants versus neutres (d'environ 20 ms) - Allongement modeste de la latence au prénom rugueux versus neutre (d'environ 35 ms) chez les patients les moins sévères. - Pas d'effet sur l'amplitude de la P300 - Valeurs pronostiques de la P300 discrètement plus performantes avec les prénoms neutres (notamment la VPN) 	<p><u>Hippocampe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Tâche active</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Phase précoce : pas de différence - Phase tardive : réponses plus amples aux prénoms expressifs en phase tardive (après 700ms) - <u>Tâche passive</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Phase précoce : réponse plus ample aux prénoms souriants versus rugueux ou neutres - Phase tardive : réponse plus amples aux prénoms neutres que expressifs <p><u>Amygdale</u> (2 sujets inclus dans l'analyse) réponse plus ample au prénom souriant versus neutre ou rugueux (non significatif)</p>

Tableau 6.1 : Résumé des principaux résultats des différentes études menées au cours de la thèse

D'un point de vue plus clinique, nos résultats ne nous permettent malheureusement pas de proposer de nouveau variant prosodique du stimulus "prénom" pour améliorer la neuropronostication des patients en état de conscience altérée: si l'étude rétrospective suggère l'intérêt de prénoms à intonation ascendante pour réduire la latence des réponses, cet effet n'a pas été testé de façon prospective. D'autre part, les stimuli neutres apparaissent comme "meilleurs" de ce point de vue que les stimuli souriants et rugueux dans l'étude Expre-Son Réa. Nous retiendrons tout de même de cette étude que notre population de patients en état de conscience altérée a eu un très mauvais pronostic de façon globale avec 65 % de la cohorte en état neurovégétatif persistant ou décédés à 3 mois et uniquement un patient avec un "bon pronostic" selon l'échelle GOS-E. Ce devenir traduit la sévérité de notre population qui, bien souvent, a fait l'objet de décisions de limitation ou arrêt des thérapeutiques actives (y compris en présence de réponses neurophysiologiques encourageantes - pour des raisons de pronostic fonctionnel prévisible défavorable ou en fonction de marqueurs de neuro-imagerie), qui ont pu grever la VPP de nos marqueurs (probabilité d'une évolution neurologique favorable lorsque la réponse P300 est présente). Devant une population très sévère, il est possible que nos stimuli expressifs constituent des variations trop subtiles pour renseigner sur le pronostic de ces patients. L'étude d'une population moins sévère, par exemple les patients en état de delirium (idéalement hypoactif pour des raisons de faisabilité pratique) pourrait être intéressante à l'avenir.

Par ailleurs, dans cette thèse, nous avons évalué la perception de variations prosodiques du prénom chez des sujets sains et dans une seule situation d'altération de la conscience (patients en état de conscience altérée en réanimation), à travers un seul marqueur neurophysiologique (la réponse P300). Ce choix de nous intéresser à la réponse P300, au stimuli prénom et aux patients de réanimation était guidé par notre routine clinique (limites des bilans neuro-pronostiques de réanimation). Cependant, d'autres situations cliniques conduisent à des troubles de conscience et ont été associées à des perturbations émotionnelles. C'est le cas par exemple de certaines crises d'épilepsie focales associées à des ruptures de contact qui peuvent se manifester avec de grandes symptomatologies émotionnelles. L'altération de conscience observée au cours des crises d'épilepsie focale semble, comme chez les patients en état de conscience altérée, liée à une perturbation de la synchronisation entre l'activité des aires cérébrales (cortico-corticale ou thalamo-corticale), qui joue un rôle fondamental dans la théorie du "*global workspace*" (Arthuis et al., 2009; Bartolomei et al., 2014). De façon intéressante, les comportements émotionnels (peur, rage ou colère) visualisés dans certaines crises du lobe frontal ont été démontrés comme associés à une implication des structures paralimbiques (cortex préfrontal ventro-médial et structures temporales antérieures) et à une désynchronisation entre l'activité du cortex orbito-frontal et

celle de l'amygdale lors des crises (Bartolomei et al., 2005; Bonini et al., 2014). Le caractère imprévisible de ces crises à forte valence émotionnelle rend leur exploration par les paradigmes oddball utilisés dans cette thèse impossible mais un mapping fonctionnel des aires émotionnelles - via des paradigmes auditifs similaires - pourrait être envisagé chez ces patients au décours de la SEEG (après une meilleure caractérisation des réponses obtenues chez ces patients lorsque ces régions sont situées en dehors de la ZE).

L'idée d'utiliser des variations du timbre émotionnel des stimuli chez les patients en conscience altérée rejoint des questionnements plus vastes sur la perception des émotions chez ces patients. Cette question est très intéressante sur le plan de la recherche fondamentale mais également pour les familles de ces patients. En effet, les familles rapportent souvent avoir "eu l'impression" d'une réaction de leur proche spécifiquement en réponse à une stimulation émotionnelle (en parlant d'un membre de la famille, en lui faisant écouter une musique, etc.) qui n'est pas, le plus souvent, objectivée par l'équipe soignante. Sur le plan neuro-pronostique, la mise en évidence de l'activation synchronisée de plusieurs aires cérébrales (par exemple ici des aires auditives, émotionnelles et par exemple attentionnelles) plaide pour des activités corticales organisées de plus haut niveau que la simple perception sensorielle et pourrait, à l'extrême, permettre d'identifier des corrélats de conscience résiduelle (Baars, 2005; Dehaene et al., 2006) - avec la limite que des comportements médiés par le cortex peuvent rester à l'échelle inconsciente (Naccache, 2018).

Dans ce contexte, outre nos travaux décrits ici sur la voix, la musique apparaît elle aussi comme un stimulus intéressant pour investiguer le lien état de conscience altérée / perception de stimuli émotionnels. Utilisée en musicothérapie, elle permet en effet d'activer des régions cérébrales étendues (Altenmüller & Schlaug, 2015; Koelsch, 2009; Zatorre, 2013), mais également de modifier l'activité d'aires cérébrales dites "émotionnelles" (Koelsch, 2010): par exemple, le plaisir ressenti à l'écoute d'une musique a été associé à des modifications du flux sanguin cérébral régional mesuré en tomographie par émission de positrons (TEP) au niveau du mésencéphale, du striatum ventral, de l'amygdale, du cortex orbitofrontal et du cortex préfrontal ventromédial chez des sujets sains (Blood & Zatorre, 2001). En SEEG, la connectivité entre les aires auditives et l'amygdale (notamment à droite), était modulée par l'écoute d'extraits musicaux à contenu émotionnel (Liégeois-Chauvel et al., 2014). Une étude menée chez des sujets sains et des patients en état d'éveil non répondant, a montré que l'écoute d'extraits musicaux dits "plaisants" et "déplaisants" modifiait les patterns de connectivité cérébrale chez les sujets sains et seulement chez les patients en état d'éveil non répondant "les moins sévères" (Varotto et al., 2012). Une autre étude menée chez des sujets en état d'éveil non répondant a montré la faculté de la musicothérapie à augmenter l'activité métabolique au niveau d'aires frontales, hippocampiques et des régions cérébelleuses

(Steinhoff et al., 2015). L'utilisation de la musique - comme vecteur de contenu émotionnel et "renforceur" des capacités cognitives des patients - et l'évaluation des variations de l'activité cérébrale (connectivité, analyse temps-fréquence) lors de cette écoute semble donc être une perspective très intéressante chez nos patients. Une autre question connexe est l'effet d'utiliser les musiques "préférées des patients" pour les références autobiographiques qu'elles transmettent (Carrière et al., 2020; Castro et al., 2015, 2020; Gabriel, Wong, et al., 2016; Heine et al., 2015; Perrin et al., 2015 ; voir aussi Holeckova et al., 2006 pour la question liée des "voix familières").

Le GHU Paris Sainte Anne sera prochainement doté de chambres acoustiques en réanimation et en SEEG. Ces chambres nous permettront d'étudier des paradigmes acoustiques plus complexes via une meilleure isolation phonique et une meilleure diffusion du son autour des patients : la musique, d'autres stimulations à référence autobiographiques (bruits de la maison, bruits d'environnement), liées à l'espace péri-personnel du patient (bruit qui s'approche ou s'éloigne) pourront être testés dans les meilleures conditions acoustiques possibles sur leur capacité à moduler l'attention des patients avec troubles de conscience. Des paradigmes "actifs" pourraient être envisagés. En effet, nous avons vu que la tâche donnée au participant influence de façon forte les réponses évoquées - et pas uniquement en termes d'amplitudes de ces réponses : chez les patients en état de conscience altérée, l'enregistrement de réponses différentes mais reproductibles entre une tâche passive et une tâche active pourrait témoigner de la participation active du patient à une tâche donnée (focaliser son attention sur un stimulus déviant par exemple). Cette idée a déjà été explorée par certaines équipes en EEG : un paradigme propre-prénom associé à une tâche de comptage (Schnakers et al., 2008), le paradigme local-global (Bekinschtein et al., 2009); ou en IRMf avec une tâche d'imagerie mentale (Owen et al., 2006). Ces études ont mis en évidence l'intérêt d'évaluer les patients avec des paradigmes actifs mais leurs résultats étaient limités en termes de sensibilité: 5/14 patients diagnostiqués MCS ne présentaient pas de réponse différente en tâche active et passive dans l'étude de Schnakers et al. (2008) et un patient MCS sur 4 n'avait pas d'effet global sur le paradigme élaboré par l'équipe de Bekinschtein (2009). Pour expliquer cette limite de sensibilité les auteurs ont proposé plusieurs explications qui rejoignent certains de nos résultats de l'étude Expre Son-Réa: l'une liée à la fatigabilité du participant au cours des tâches qui peut l'amener à échouer à la tâche (ce qui rejoint l'effet de l'ordre de passation des stimuli constaté dans l'étude Expre-Son Réa), les autres reliées à la fluctuation de la vigilance de ces patients au cours du temps ou à leurs limites de compréhension des consignes complexes. Grâce aux chambres acoustiques, nous pourrions proposer de comparer les résultats des patients sur nos paradigmes avec variations prosodiques réalisés en tâche passive et active tout en veillant à mobiliser au maximum leurs

ressources cognitives (par exemple en utilisant la musique comme “renforcement cognitif” au préalable tel que présenté ci-dessus). Il sera cependant important de prendre en compte la durée de passage de ces paradigmes (au vu de la fatigabilité des patients) et répéter les paradigmes à différents moments de la journée pour prendre en compte la fluctuation de la vigilance de ces patients. De plus, la chambre acoustique de neuro-réanimation sera dotée d’un équipement d’acquisition EEG haute résolution qui nous permettra d’améliorer les conditions d’enregistrement des réponses évoquées par nos paradigmes auditifs et donc d’utiliser des méthodes de traitement du signal plus perfectionnées (mesures de connectivité notamment). Des chambres acoustiques similaires disponibles en SEEG nous permettront de poursuivre notre quête des corrélats neuronaux sous-jacents aux réponses enregistrées avec nos paradigmes auditifs testés en réanimation.

En conclusion, cette thèse a proposé une exploration de la perception de variations prosodiques chez des patients conscients et en état de conscience altérée avec une évaluation de l’apport neuro-pronostique de cette évaluation. Des analyses sont encore en attente dans l’étude Expre-Son Intra, sur différentes aires cérébrales et avec d’autres outils d’analyses (mesure de connectivité entre les aires auditives et émotionnelles, analyses fréquentielles au sein des réponses évoquées, etc), ainsi que des études complémentaires pour mieux comprendre les effets des variations de hauteur observés dans les études Own-name Rétro et Expre-Son Healthy: amendement obtenu pour l’étude Expre-Son Intra et projet d’étude prospective similaire à Expre-Son Réa chez les patients en états de conscience altérée. Enfin les études présentées ici sont conçues comme un premier pas pour s’intéresser à l’avenir à d’autres types de stimuli plus écologiques mais possiblement plus impactant sur les capacités cognitives et attentionnelles du patient (musique, bruits environnementaux) dans des conditions acoustiques optimisées (chambres acoustiques) chez des patients en états de conscience altérée en neuro-réanimation et, pour en comprendre les corrélats neuronaux en SEEG au cours de tâches passives et actives.

BIBLIOGRAPHIE

- Acoust. Soc. America. (1994). *Acoustical Terminology ANSI S1.1-1994 (ASA 111-1994)*.
- Ahumada, J. (1996). Perceptual Classification Images from Vernier Acuity Masked by Noise. *Perception*, 25(1_suppl), 2-2. <https://doi.org/10.1068/v96l0501>
- Altenmüller, E., & Schlaug, G. (2015). Apollo's gift : New aspects of neurologic music therapy. *Progress in Brain Research*, 217, 237-252. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2014.11.029>
- Anderer, P., Pascual-Marqui, R. D., Semlitsch, H. V., & Saletu, B. (1998). Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(2), 160-174. [https://doi.org/10.1016/S0168-5597\(97\)00080-4](https://doi.org/10.1016/S0168-5597(97)00080-4)
- André-Obadia, N., Zyss, J., Gavaret, M., Lefaucheur, J. P., Azabou, E., Boulogne, S., Guérit, J. M., McGonigal, A., Merle, P., Mutschler, V., Naccache, L., Sabourdy, C., Trébuchon, A., Tyvaert, L., Vercueil, L., Rohaut, B., & Delval, A. (2018). Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiologie Clinique*, 48(3), 143-169. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.05.038>
- Arias, P., Belin, P., & Aucouturier, J. J. (2018). Auditory smiles trigger unconscious facial imitation. *Current Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.05.084>
- Arias, P., Rachman, L., Liuni, M., & Aucouturier, J.-J. (2020). Beyond Correlation : Acoustic Transformation Methods for the Experimental Study of Emotional Voice and Speech. *Emotion Review*, 13(1), 12-24. <https://doi.org/10.1177/1754073920934544>
- Arias, P., Soladie, C., Bouafif, O., Roebel, A., Segui, R., & Aucouturier, J.-J. (2018). Realistic transformation of facial and vocal smiles in real-time audiovisual streams. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 11(3), 507-518.
- Arias, P., Soladié, C., Bouafif, O., Roebel, A., Séguier, R., & Aucouturier, J.-J. (2020). Realistic Transformation of Facial and Vocal Smiles in Real-Time Audiovisual Streams. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 11(3), 507-518. <https://doi.org/10.1109/TAFFC.2018.2811465>
- Arnal, L. H., Flinker, A., Kleinschmidt, A., Giraud, A. L., & Poeppel, D. (2015). Human Screams Occupy a Privileged Niche in the Communication Soundscape. *Current Biology*, 25(15), 2051-2056. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.043>
- Arnal, L. H., Kleinschmidt, A., Spinelli, L., Giraud, A.-L. L., & Mégevand, P. (2019). The rough sound of salience enhances aversion through neural synchronisation. *Nature Communications*, 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11626-7>
- Arrich, J., Zeiner, A., Sterz, F., Janata, A., Uray, T., Richling, N., Behringer, W., & Herkner, H. (2009). Factors associated with a change in functional outcome between one month and six months after cardiac arrest : A retrospective cohort study. *Resuscitation*, 80(8), 876-880. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2009.04.045>
- Arthuis, M., Valton, L., Ré, J., Chauvel, P., Wendling, F., Naccache, L., Bernard, C., & Bartolomei, F. (2009). Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain*, 132, 2091-2101. <https://doi.org/10.1093/brain/awp086>
- Aung, T., & Puts, D. (2020). Voice pitch : A window into the communication of social power. *Current Opinion in Psychology*, 33, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2019.07.028>

- Azabou, E., Fischer, C., Michel Guerit, J., Annane, D., Mauguier, F., Lofaso, F., & Sharshar, T. (2017). Neurophysiological assessment of brain dysfunction in critically ill patients : An update. *Neurological Sciences*, 38. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-2824-x>
- Baars, B. J. (2005). Global workspace theory of consciousness : Toward a cognitive neuroscience of human experience. *Progress in Brain Research*, 150, 45-53. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)50004-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)50004-9)
- Bancaud, J., Angelergues, R., Bernouilli, C., Bonis, A., Bordas-Ferrer, M., Bresson, M., Buser, P., Covello, L., Morel, P., Szikla, G., Takeda, A., & Talairach, J. (1970). Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 28(1), 85-86.
- Bardin, J. C., Fins, J. J., Katz, D. I., Hersh, J., Heier, L. A., Tabetow, K., Dyke, J. P., Ballon, D. J., Schiff, N. D., & Voss, H. U. (2011). Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain : A Journal of Neurology*, 134(Pt 3), 769-782. <https://doi.org/10.1093/brain/awr005>
- Barry, R. J., Steiner, G. Z., De Blasio, F. M., Fogarty, J. S., Karamacoska, D., & MacDonald, B. (2020). Components in the P300 : Don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology*, 57(7), e13371. <https://doi.org/10.1111/psyp.13371>
- Bartolomei, F., Chauvel, P., & Wendling, F. (2008). Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy : A quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, 131(7), 1818-1830. <https://doi.org/10.1093/brain/awn111>
- Bartolomei, F., Guye, M., Gavaret, M., Régis, J., Wendling, F., Raybaud, C., & Chauvel, P. (2002). The presurgical evaluation of epilepsies. *Revue neurologique*, 158(5 Pt 2), 4S55-64.
- Bartolomei, F., McGonigal, A., & Naccache, L. (2014). Alteration of consciousness in focal epilepsy : The global workspace alteration theory. *Epilepsy & Behavior*, 30, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.09.012>
- Bartolomei, F., Trébuchon, A., Gavaret, M., Régis, J., Wendling, F., & Chauvel, P. (2005). Acute alteration of emotional behaviour in epileptic seizures is related to transient desynchrony in emotion-regulation networks. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(10), 2473-2479. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.05.013>
- Baudena, P., Halgren, E., Heit, G., & Clarke, J. M. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(4), 251-264. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)98476-0](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)98476-0)
- Bedoya, D., Arias, P., Rachman, L., Liuni, M., Canonne, C., Goupil, L., & Aucouturier, J.-J. (2021). Even violins can cry : Specifically vocal emotional behaviours also drive the perception of emotions in non-vocal music. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 376(1840), 20200396. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0396>
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(5), 1672 LP - 1677. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809667106>
- Belin, P., Zatorre, R. J., Lafaille, P., Ahad, P., & Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*, 403(6767), Article 6767. <https://doi.org/10.1038/35002078>

- Berlad, I., & Pratt, H. (1995). P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 96(5), 472-474. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(95\)00116-a](https://doi.org/10.1016/0168-5597(95)00116-a)
- Blood, A. J., & Zatorre, R. J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(20), 11818-11823. <https://doi.org/10.1073/pnas.191355898>
- Boersma, P., & Van Heuven, V. (2001). Speak and unSpeak with PRAAT. *Glott Int*, 5, 341-347.
- Böhm, T., Audibert, N., Shattuck-Hufnagel, S., Németh, G., & Aubergé, V. (2008). Transforming modal voice into irregular voice by amplitude scaling of individual glottal cycles. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 123(5_Supplement), 3886-3886. <https://doi.org/10.1121/1.2935816>
- Boltzmann, M., Schmidt, S. B., Gutenbrunner, C., Krauss, J. K., Stangel, M., Höglinger, G. U., Wallesch, C.-W., & Rollnik, J. D. (2021). The influence of the CRS-R score on functional outcome in patients with severe brain injury receiving early rehabilitation. *BMC Neurology*, 21(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02063-5>
- Boly, M., Massimini, M., Tsuchiya, N., Postle, B., Koch, C., & Tononi, G. (2017). Are the Neural Correlates of Consciousness in the Front or in the Back of the Cerebral Cortex ? Clinical and Neuroimaging Evidence. *The Journal of Neuroscience*, 37, 9603-9613. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3218-16.2017>
- Bonini, F., McGonigal, A., Trébuchon, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Giusiano, B., & Chauvel, P. (2014). Frontal lobe seizures : From clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 55(2), 264-277. <https://doi.org/10.1111/epi.12490>
- Bruno, M.-A., Vanhaudenhuyse, A., Thibaut, A., Moonen, G., & Laureys, S. (2011). From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes : Recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *Journal of Neurology*, 258(7), 1373-1384. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>
- Burred, J. J., Ponsot, E., Goupil, L., Liuni, M., & Aucouturier, J.-J. (2019). CLEESE: An open-source audio-transformation toolbox for data-driven experiments in speech and music cognition. *PloS One*, 14(4), e0205943-e0205943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205943>
- Carrière, M., Larroque, S. K., Martial, C., Bahri, M. A., Aubinet, C., Perrin, F., Laureys, S., & Heine, L. (2020). An Echo of Consciousness : Brain Function During Preferred Music. *Brain Connectivity*, 10(7), 385-395. <https://doi.org/10.1089/brain.2020.0744>
- Castro, M., L'héritier, F., Plailly, J., Saive, A.-L., Corneyllie, A., Tillmann, B., & Perrin, F. (2020). Personal familiarity of music and its cerebral effect on subsequent speech processing. *Scientific Reports*, 10(1), 14854. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71855-5>
- Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailler, F., André-Obadia, N., & Perrin, F. (2015). Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29(8), 734-742. <https://doi.org/10.1177/1545968314565464>
- Cavinato, M., Freo, U., Ori, C., Zorzi, M., Tonin, P., Piccione, F., & Merico, A. (2009). Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Injury*, 23(12), 973-980. <https://doi.org/10.3109/02699050903373493>
- Chapman, R. M., & Bragdon, H. R. (1964). Evoked Responses to Numerical and Non-Numerical Visual Stimuli while Problem Solving. *Nature*, 203(4950), 1155-1157. <https://doi.org/10.1038/2031155a0>

- Chong, C. S., Kim, J., & Davis, C. (2017). Disgust Expressive Speech: The Acoustic Consequences of the Facial Expression of Emotion. *Speech Communication, 98*. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2017.12.007>
- Claassen, J., Doyle, K., Matory, A., Couch, C., Burger, K. M., Velazquez, A., Okonkwo, J. U., King, J.-R., Park, S., Agarwal, S., Roh, D., Megjhani, M., Eliseyev, A., Connolly, E. S., & Rohaut, B. (2019). Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *The New England Journal of Medicine, 380*(26), 2497-2505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812757>
- Courchesne, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1975). Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 39*(2), 131-143. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(75\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90003-6)
- Crick, F., & Koch, C. (1990). Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in the Neurosciences, 2*, 263-275.
- Cronberg, T., Greer, D. M., Lilja, G., Moulart, V., Swindell, P., & Rossetti, A. O. (2020). Brain injury after cardiac arrest: From prognostication of comatose patients to rehabilitation. *The Lancet. Neurology, 19*(7), 611-622. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30117-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30117-4)
- Crottaz-Herbette, S., & Menon, V. (2006). Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: Combined fMRI and ERP evidence. *Journal of Cognitive Neuroscience, 18*(5), 766-780. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.766>
- Daltrozzo, J., Wioland, N., Mutschler, V., Lutun, P., Calon, B., Meyer, A., Pottecher, T., Lang, S., Jaeger, A., & Kotchoubey, B. (2009). Cortical information processing in coma. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology, 22*(1), 53-62. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318192ccc8>
- Dattorro, J. (1997). Effect Design, Part 2: Delay Line Modulation and Chorus. *Journal of The Audio Engineering Society, 45*, 764-788.
- de Andrade Morange, D., Laguitton, V., Carron, R., Schön, D., Bénar, C.-G., Giusiano, B., Bartolomei, F., & Trébuchon, A. (2022). Hippocampal intracerebral evoked potentials as a marker of its functionality in drug-resistant epilepsy. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology, 52*(4), 323-332. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2022.07.001>
- Degottex, G., Lanchantin, P., Roebel, A., & Rodet, X. (2013). Mixed source model and its adapted vocal tract filter estimate for voice transformation and synthesis. *Speech Communication, 55*(2), 278-294. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2012.08.010>
- Dehaene, S., Changeux, J.-P., Naccache, L., Rô Me Sackur, J., & Sergent, C. (2006). Conscious, preconscious, and subliminal processing: A testable taxonomy. *Trends in Cognitive Sciences, 10*(5), 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.03.007>
- Dehaene, S., & Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: Basic evidence and a workspace framework. *Cognition, 79*((1-2)), 1-37.
- Del Cul, A., Baillet, S., & Dehaene, S. (2007). Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biology, 5*(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050260>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods, 134*(1), 9-21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Desmedt, J. E., & Robertson, D. (1977). Differential enhancement of early and late components of the cerebral somatosensory evoked potentials during forced-paced cognitive tasks in man. *The Journal of Physiology, 271*(3), 761-782.

- Dichter, B. K., Breshears, J. D., Leonard, M. K., & Chang, E. F. (2018). The Control of Vocal Pitch in Human Laryngeal Motor Cortex. *Cell*, *174*(1), 21-31.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.016>
- Domínguez-Borràs, J., Guex, R., Méndez-Bértolo, C., Legendre, G., Spinelli, L., Moratti, S., Frühholz, S., Mégevand, P., Arnal, L., Strange, B., Seeck, M., & Vuilleumier, P. (2019). *Human amygdala response to unisensory and multisensory emotion input: No evidence for superadditivity from intracranial recordings*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2019.05.027>
- Doradzińska, Ł., Wójcik, M. J., Paż, M., Nowicka, M. M., Nowicka, A., & Bola, M. (2020). Unconscious perception of one's own name modulates amplitude of the P3B ERP component. *Neuropsychologia*, *147*, 107564. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107564>
- Edgren, E., Hedstrand, U., Kelsey, S., Sutton-Tyrrell, K., & Safar, P. (1994). Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet (London, England)*, *343*(8905), 1055-1059. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)90179-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)90179-1)
- Egbebike, J., Shen, Q., Doyle, K., Der-Nigoghossian, C. A., Panicker, L., Gonzales, I. J., Grobois, L., Carmona, J. C., Vrosgou, A., Kaur, A., Boehme, A., Velazquez, A., Rohaut, B., Roh, D., Agarwal, S., Park, S., Sander Connolly, E., & Claassen, J. (2022). Cognitive motor dissociation to predict time to functional recovery in patients with acute brain injury. *The Lancet. Neurology*, *21*(8), 704-713. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00212-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00212-5)
- Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., Truman, B., Speroff, T., Gautam, S., & Margolin, R. (2001). Delirium in mechanically ventilated patients: Validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *Jama*, *286*(21), 2703-2710.
- Ely, E. W., Siegel, M. D., & Inouye, S. K. (2001). Delirium in the intensive care unit: An under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, *22*(2), 115-126. <https://doi.org/10.1055/s-2001-13826>
- Esling, J. (2005). There Are No Back Vowels: The Laryngeal Articulator Model. *The Canadian Journal of Linguistics / La revue canadienne de linguistique*, *50*, 13-44. <https://doi.org/10.1353/cjl.2007.0007>
- Faugeras, F., Rohaut, B., Valente, M., Sitt, J., Demeret, S., Bolgert, F., Weiss, N., Grinea, A., Marois, C., Quirins, M., Demertzi, A., Raimondo, F., Galanaud, D., Habert, M.-O., Engemann, D., Puybasset, L., & Naccache, L. (2018). Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Injury*, *32*(1), 72-77. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1364421>
- Fayol, P., Carrière, H., Habonimana, D., Preux, P. M., & Dumond, J. J. (2004). Version française de l'entretien structuré pour l'échelle de devenir de Glasgow (GOS): Recommandations et premières études de validation. *Annales de Readaptation et de Médecine Physique*, *47*(4), 142-156. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2004.01.004>
- Fernández-Espejo, D., Rossit, S., & Owen, A. M. (2015). A Thalamocortical Mechanism for the Absence of Overt Motor Behavior in Covertly Aware Patients. *JAMA Neurology*, *72*(12), 1442-1450. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2614>
- Fischer, C., Dailler, F., & Morlet, D. (2008). Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, *119*(10), 2224-2230. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035>

- Fischer, C., Luaute, J., & Morlet, D. (2010). Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clinical Neurophysiology*, 121(7), 1032-1042. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.02.005>
- Fischer, C., Luauté, J., Némoz, C., Morlet, D., Kirkorian, G., & Mauguière, F. (2006). Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Critical Care Medicine*, 34(5), 1520-1524. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99>
- Gable, P., Miller, M., & Bernat, E. (2022). *The Oxford Handbook of EEG Frequency*. Oxford University Press. <https://books.google.fr/books?id=kzh7EAAAQBAJ>
- Gabriel, D., Muzard, E., Henriques, J., Mignot, C., Pazart, L., André-Obadia, N., Ortega, J.-P., & Moulin, T. (2016). Replicability and impact of statistics in the detection of neural responses of consciousness. *Brain*, 139(6), e30. <https://doi.org/10.1093/brain/aww065>
- Gabriel, D., Wong, T. C., Nicolier, M., Giustiniani, J., Mignot, C., Noiret, N., Monnin, J., Magnin, E., Pazart, L., Moulin, T., Haffen, E., & Vandell, P. (2016). Don't forget the lyrics! Spatiotemporal dynamics of neural mechanisms spontaneously evoked by gaps of silence in familiar and newly learned songs. *Neurobiology of Learning and Memory*, 132, 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.011>
- Gangadhar, B. N., Ancy, J., Janakiramaiah, N., & Umapathy, C. (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, 28(1), 57-60. [https://doi.org/10.1016/0165-0327\(93\)90077-w](https://doi.org/10.1016/0165-0327(93)90077-w)
- Gavaret, M., Dubarry, A.-S., Carron, R., Bartolomei, F., Trébuchon, A., & Bénar, C.-G. (2016). Simultaneous SEEG-MEG-EEG recordings Overcome the SEEG limited spatial sampling. *Epilepsy Research*, 128, 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.10.013>
- Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., Whyte, J., & Zafonte, R. D. (2002). The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3), 349-353.
- Giacino, J. T., Kalmar, K., & Whyte, J. (2004). The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(12), 2020-2029.
- Giacino, J. T., Katz, D. I., Schiff, N. D., Whyte, J., Ashman, E. J., & Ashwal, S. (2018). Practice guideline update: Disorders of consciousness: Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Am Acad Neurol*, 91, 450-460.
- Goldfine, A. M., Victor, J. D., Conte, M. M., Bardin, J. C., & Schiff, N. D. (2011). Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 122(11), 2157-2168. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.03.022>
- Gordon, M., & Poeppel, D. (2002). Inequality in identification of direction of frequency change (up vs. Down) for rapid frequency modulated sweeps. *Acoustics Research Letters Online-arlo - ACOUST RES LETT ONLINE-ARLO*, 3. <https://doi.org/10.1121/1.1429653>
- Goupil, L., Ponsot, E., Richardson, D., Reyes, G., & Aucouturier, J.-J. (2021). Listeners' perceptions of the certainty and honesty of a speaker are associated with a common prosodic signature. *Nature Communications*, 12(1), 861. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20649-4>

- Gramfort, A., Luessi, M., Larson, E., Engemann, D. A., Strohmeier, D., Brodbeck, C., Goj, R., Jas, M., Brooks, T., Parkkonen, L., & Hämäläinen, M. (2013). MEG and EEG data analysis with MNE-Python. *Frontiers in Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00267>
- Grandjean, D. (2020). Brain Networks of Emotional Prosody Processing. *Emotion Review*, X. <https://doi.org/10.1177/1754073919898522>
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Liégeois, C., Chauvel, P., & Musolino, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(3), 191-220. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(94\)00259-N](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00259-N)
- Halgren, E., Baudena, P., Clarke, J. M., Heit, G., Marinkovic, K., Devaux, B., Vignal, J.-P., & Biraben, A. (1995). Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 94(4), 229-250. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)98475-N](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)98475-N)
- Halgren, E., Marinkovic, K., & Chauvel, P. (1998). Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.
- Halgren, E., Squires, N. K., Wilson, C. L., Rohrbaugh, J. W., Babb, T. L., & Crandall, P. H. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4471), 803-805. <https://doi.org/10.1126/science.7434000>
- He, B., Lian, J., Spencer, K. M., Dien, J., & Donchin, E. (2001). A cortical potential imaging analysis of the P300 and Novelty P3 components. *Human Brain Mapping*, 12(2), 120-130. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200102\)12:2<120::AID-HBM1009>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200102)12:2<120::AID-HBM1009>3.0.CO;2-V)
- Hegerl, U., & Frodl-Bauch, T. (1997). Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: A methodological advance? *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 74(2), 109-118. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(97\)03129-6](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(97)03129-6)
- Heine, L., Castro, M., Martial, C., Tillmann, B., Laureys, S., & Perrin, F. (2015). Exploration of Functional Connectivity During Preferred Music Stimulation in Patients with Disorders of Consciousness. *Frontiers in Psychology*, 6, 1704. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01704>
- Hemphill, J. C., Bonovich, D. C., Besmertis, L., Manley, G. T., & Johnston, S. C. (2001). The ICH score: A simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 32(4), 891-897. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.4.891>
- Hesselbrock, V., Begleiter, H., Porjesz, B., O'Connor, S., & Bauer, L. (2001). P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism—Evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism. *Journal of Biomedical Science*, 8(1), 77-82. <https://doi.org/10.1007/BF02255974>
- Hoffman, J. E., Simons, R. F., & Houck, M. R. (1983). Event-Related Potentials During Controlled and Automatic Target Detection. *Psychophysiology*, 20(6), 625-632. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1983.tb00929.x>
- Holeckova, I., Fischer, C., Giard, M. H., Delpuech, C., & Morlet, D. (2006). Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Research*, 1082(1), 142-152. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.089>

- Holečková, I., Fischer, C., Morlet, D., Delpuech, C., Costes, N., & Mauguière, F. (2007). Subject's own name as a novel in a MMN design : A combined ERP and PET study. *Brain Research, 1189*(1), 152-165. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.10.091>
- Horn, H., Syed, N., Lanfermann, H., Maurer, K., & Dierks, T. (2003). Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 253*(3), 154-159. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0419-4>
- Ilie, G., & Thompson, W. F. (2006). A Comparison of Acoustic Cues in Music and Speech for Three Dimensions of Affect. *Music Perception, 23*(4), 319-330. <https://doi.org/10.1525/mp.2006.23.4.319>
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmueller, G., Gilard, V., Guenot, M., Job-Chapron, A. S., Landré, E., Lebas, A., Maillard, L., ... Sauleau, P. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique, 48*(1), 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>
- Işoğlu-alkaç, U., Kedzior, K., Karamürsel, S., & Ermutlu, N. (2007). Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball-visual paradigms. *The International Journal of Neuroscience, 117*(4), 487-506. <https://doi.org/10.1080/00207450600773509>
- Jennett, B., & Plum, F. (1972). Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet (London, England), 1*(7753), 734-737. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)90242-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)90242-5)
- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M. R., & Brooks, N. (1981). Disability after severe head injury : Observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. In *Neurosurgery, and Psychiatry* (Vol. 44, p. 285-293).
- Jiang, X., & Pell, M. D. (2017). The sound of confidence and doubt. *Speech Communication, 88*, 106-126. <https://doi.org/10.1016/j.specom.2017.01.011>
- Jocoy, E. L., Arruda, J. E., Estes, K. M., Yagi, Y., & Coburn, K. L. (1998). Concurrent visual task effects on evoked and emitted auditory p300 in adolescents. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 30*(3), 319-328. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(98\)00029-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(98)00029-4)
- Khalifa, S., Bella, S. D., Roy, M., Peretz, I., & Lupien, S. J. (2003). Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Annals of the New York Academy of Sciences, 999*, 374-376. <https://doi.org/10.1196/annals.1284.045>
- Khalifa, S., Isabelle, P., Jean-Pierre, B., & Manon, R. (2002). Event-related skin conductance responses to musical emotions in humans. *Neuroscience Letters, 328*(2), 145-149. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)00462-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00462-7)
- Khalifa, S., Schon, D., Anton, J. L., & Liégeois-Chauvel, C. (2005). Brain regions involved in the recognition of happiness and sadness in music. *NeuroReport, 16*(18), 1981-1984. <https://doi.org/10.1097/00001756-200512190-00002>
- Kiehl, K. A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B., & Liddle, P. F. (2001). Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing : An event-related fMRI study. *Psychophysiology, 38*(1), 133-142. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3810133>
- Kiss, I., Dashieff, R. M., & Lordeon, P. (1989). A parieto-occipital generator for P300 : Evidence from human intracranial recordings. *The International Journal of Neuroscience, 49*(1-2), 133-139. <https://doi.org/10.3109/00207458909087048>

- Knight, R. T. (1987). Aging decreases auditory event-related potentials to unexpected stimuli in humans. *Neurobiology of Aging*, 8(2), 109-113. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(87\)90019-4](https://doi.org/10.1016/0197-4580(87)90019-4)
- Knight, R. T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383(6597), 256-259. <https://doi.org/10.1038/383256a0>
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502(1), 109-116. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90466-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90466-6)
- Koch, C., Massimini, M., Boly, M., & Tononi, G. (2016). Neural correlates of consciousness : Progress and problems. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(5), 307-321. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.22>
- Koehler, P. J., & Wijdicks, E. F. (2008). Historical study of coma : Looking back through medical and neurological texts. *Brain*, 131(3), 877-889.
- Koelsch, S. (2009). A neuroscientific perspective on music therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 374-384. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04592.x>
- Koelsch, S. (2010). Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(3), 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.002>
- Koelsch, S., Fritz, T., & Schlaug, G. (2008). Amygdala activity can be modulated by unexpected chord functions during music listening. *Neuroreport*, 19(18), 1815-1819. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32831a8722>
- Kondziella, D., Bender, A., Diserens, K., van Erp, W., Estraneo, A., Formisano, R., Laureys, S., Naccache, L., Ozturk, S., Rohaut, B., Sitt, J. D., Stender, J., Tiainen, M., Rossetti, A. O., Gosseries, O., & Chatelle, C. (2020). European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/ene.14151>
- Kotz, S. A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D. Y., & Friederici, A. D. (2003). On the lateralization of emotional prosody : An event-related functional MR investigation. *Brain and Language*, 86(3), 366-376. [https://doi.org/10.1016/S0093-934X\(02\)00532-1](https://doi.org/10.1016/S0093-934X(02)00532-1)
- Landré, E., Chipaux, M., Maillard, L., Szurhaj, W., & Trébuchon, A. (2018). Electrophysiological technical procedures. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 48(1), 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.009>
- Laroche, J., & Dolson, M. (1999). Improved phase vocoder time-scale modification of audio. *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*, 7(3), 323-332. <https://doi.org/10.1109/89.759041>
- Laureys, S. (2005). The neural correlate of (un)awareness : Lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(12), 556-559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.010>
- Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., León-Carrión, J., Sannita, W. G., Szabon, L., Schmutzhard, E., von Wild, K. R., Zeman, A., Dolce, G., & the European Task Force on Disorders of Consciousness. (2010). Unresponsive wakefulness syndrome : A new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Medicine*, 8(1), 68. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>
- Liebenthal, E., Ellingson, M. L., Spanaki, M. V., Prieto, T. E., Ropella, K. M., & Binder, J. R. (2003). Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *NeuroImage*, 19(4), 1395-1404. [https://doi.org/10.1016/s1053-8119\(03\)00228-3](https://doi.org/10.1016/s1053-8119(03)00228-3)

- Liégeois-Chauvel, C., Bénar, C., Krieg, J., Delbé, C., Chauvel, P., Giusiano, B., & Bigand, E. (2014). How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: A single case study. *Cortex*, *60*, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.002>
- Liegeois-Chauvel, C., Musolino, A., & Chauvel, P. (1991). Localization of the primary auditory area in man. *Brain: A Journal of Neurology*, *114* (Pt 1A), 139-151.
- Liégeois-Chauvel, Peretz, I., Babai, M., Laguitton, V., & Chauvel, P. (1998). Contribution of different cortical areas in the temporal lobes to music processing. *Brain: A Journal of Neurology*, *121* (Pt 10), 1853-1867. <https://doi.org/10.1093/brain/121.10.1853>
- Linden, D. E. J. (2005). The p300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *11*(6), 563-576. <https://doi.org/10.1177/1073858405280524>
- Liuni, M., Ardaillon, L., Bonal, L., Seropian, L., & Aucouturier, J. J. (2020). ANGUS: Real-time manipulation of vocal roughness for emotional speech transformations. *arXiv preprint arXiv:2008.11241*.
- Liuni, M., Ardaillon, L., Bonal, L., Seropian, L., & Aucouturier, J.-J. (2019). ANGUS: Realtime manipulation of vocal arousal for emotional speech transformations—Under review. *IEEE Transactions on Affective computing*.
- Liuni, M., & Roebel, A. (2013). Phase vocoder and beyond. *Music/Technology*, *VII*, 73-89. https://doi.org/10.13128/Music_Tec-13209
- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). ERPLAB: An open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*(1 APR), 213. <https://doi.org/10.3389/FNHUM.2014.00213/BIBTEX>
- Lovrich, D., Novick, B., & Vaughan, H. G. (1988). Topographic analysis of auditory event-related potentials associated with acoustic and semantic processing. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *71*(1), 40-54. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90018-4](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90018-4)
- Luauté, J., Dubois, A., Heine, L., Guironnet, C., Juliat, A., Gaveau, V., Tillmann, B., & Perrin, F. (2018). Electrodermal reactivity to emotional stimuli in healthy subjects and patients with disorders of consciousness. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *61*(6), 401-406. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.04.007>
- Luauté, Maucort-Boulch, D., Tell, L., Quelard, F., Sarraf, T., Iwaz, J., Boisson, D., & Fischer, C. (2010). Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, *75*(3), 246-252. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df>
- Maris, E., & Oostenveld, R. (2007). Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *Journal of neuroscience methods*, *164*, 177-190. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.03.024>
- McCarthy, G., & Wood, C. C. (1987). Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement*, *39*, 331-337.
- Minks, E., Jurák, P., Chládek, J., Chrastina, J., Halánek, J., Shaw, D. J., & Bareš, M. (2014). Mismatch negativity-like potential (MMN-like) in the subthalamic nuclei in Parkinson's disease patients. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *121*(12), 1507-1522. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1221-3>
- Monti, M. M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., Owen, A. M., & Laureys, S. (2010). Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *New England Journal of Medicine*, *362*(7), 579-589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905370>

- Moray, N. (1959). Attention in dichotic listening: Affective cues and the influence of instructions. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 11, 56-60. <https://doi.org/10.1080/17470215908416289>
- Mothes-Lasch, M., Mentzel, H.-J., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2011). Visual Attention Modulates Brain Activation to Angry Voices. *The Journal of Neuroscience*, 31(26), 9594-9598. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6665-10.2011>
- Moulines, E., & Laroche, J. (1995). Non-parametric techniques for pitch-scale and time-scale modification of speech. *Speech Communication*, 16(2), 175-205. [https://doi.org/10.1016/0167-6393\(94\)00054-E](https://doi.org/10.1016/0167-6393(94)00054-E)
- Mueller, K., Mildner, T., Fritz, T., Lepsien, J., Schwarzbauer, C., Schroeter, M. L., & Möller, H. E. (2011). Investigating brain response to music: A comparison of different fMRI acquisition schemes. *NeuroImage*, 54(1), 337-343. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.029>
- Mulert, C., Pogarell, O, Juckel, G, Rujescu, D, Giegling, I, Rupp, D, Mavrogiorgou, P, Bussfeld, P, Gallinat, J, Möller, H J, & Hegerl, U. (2004). The neural basis of the P300 potential Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254, 190-198. <https://doi.org/10.1007/s00406-004-0469-2>
- Murray, R. F. (2011). Classification images: A review. *Journal of Vision*, 11(5). <https://doi.org/10.1167/11.5.2>
- Näätänen, R., Pakarinen, S., Rinne, T., & Takegata, R. (2004). The mismatch negativity (MMN): Towards the optimal paradigm. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(1), 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.04.001>
- Näätänen, R., & Picton, T. W. (1986). N2 and automatic versus controlled processes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, 38, 169-186.
- Naccache, L. (2018). Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain: A Journal of Neurology*, 141(4), 949-960. <https://doi.org/10.1093/brain/awx324>
- Naccache, L., Gaillard, R., Adam, C., Hasboun, D., Clémenceau, S., Baulac, M., Dehaene, S., & Cohen, L. (2005). A direct intracranial record of emotions evoked by subliminal words. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(21), 7713-7717. <https://doi.org/10.1073/pnas.0500542102>
- Naccache, L., Puybasset, L., Gaillard, R., Serve, E., & Willer, J. C. (2005). Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: A fast and reliable procedure. *Clinical Neurophysiology*, 116(4), 988-989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.10.009>
- Naeije, G., Vaulet, T., Wens, V., Marty, B., Goldman, S., & De Tiège, X. (2016). Multilevel Cortical Processing of Somatosensory Novelty: A Magnetoencephalography Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2016.00259>
- Naghavi, H. R., & Nyberg, L. (2005). Common fronto-parietal activity in attention, memory, and consciousness: Shared demands on integration? *Consciousness and Cognition*, 14(2), 390-425. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2004.10.003>
- Nani, A., Manuello, J., Mancuso, L., Liloia, D., Costa, T., & Cauda, F. (2019). The Neural Correlates of Consciousness and Attention: Two Sister Processes of the Brain. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.01169>

- Neshige, R., & Lüders, H. (1992). Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(2), 294-298. <https://doi.org/10.1097/00004691-199204010-00010>
- Nishitani, N., Ikeda, A., Nagamine, T., Honda, M., Mikuni, N., Taki, W., Kimura, J., & Shibasaki, H. (1999). The role of the hippocampus in auditory processing studied by event-related electric potentials and magnetic fields in epilepsy patients before and after temporal lobectomy. *Brain: A Journal of Neurology*, 122 (Pt 4), 687-707. <https://doi.org/10.1093/brain/122.4.687>
- Nolan, J. P., Sandroni, C., Böttiger, B. W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., Genbrugge, C., Haywood, K., Lilja, G., Moulart, V. R. M., Nikolaou, N., Mariero Olasveengen, T., Skrifvars, M. B., Taccone, F., & Soar, J. (2021). European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care. *Resuscitation*, 161, 220-269. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.012>
- Nussbaum, C., Schirmer, A., & Schweinberger, S. R. (2022). Contributions of fundamental frequency and timbre to vocal emotion perception and their electrophysiological correlates. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <https://doi.org/10.1093/scan/nsac033>
- O'Donnell, B. F., Cohen, R. A., Hokama, H., Cuffin, B. N., Lippa, C., Shenton, M. E., & Drachman, D. A. (1993). Electrical source analysis of auditory ERPs in medial temporal lobe amnesic syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87(6), 394-402. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90153-m](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90153-m)
- Ollivier, R., Goupil, L., Liuni, M., & Aucouturier, J.-J. (2019). Enjoy The Violence: Is Appreciation for Extreme Music the Result of Cognitive Control Over the Threat Response System? *Music Perception*, 37(2), 95-110. <https://doi.org/10.1525/mp.2019.37.2.95>
- Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D. Y., & Schröger, E. (2002). Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *NeuroImage*, 15(1), 167-174. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0970>
- Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., & Pickard, J. D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5792), 1402. <https://doi.org/10.1126/science.1130197>
- Parvizi, J., & Damasio, A. R. (2003). Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain: A Journal of Neurology*, 126(Pt 7), 1524-1536. <https://doi.org/10.1093/brain/awg166>
- Patterson, J. V., Michalewski, H. J., & Starr, A. (1988). Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 71(6), 450-460. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(88\)90049-4](https://doi.org/10.1016/0168-5597(88)90049-4)
- Pavlov, Y. G., Gais, S., Müller, F., Schönauer, M., Schäpers, B., Born, J., & Kotchoubey, B. (2017). Night sleep in patients with vegetative state. *Journal of Sleep Research*, 26(5), 629-640. <https://doi.org/10.1111/jsr.12524>
- Pell, M. D., & Kotz, S. A. (2011). On the time course of vocal emotion recognition. *PLoS One*, 6(11), e27256. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027256>
- Perkins, G. D., Callaway, C. W., Haywood, K., Neumar, R. W., Lilja, G., Rowland, M. J., Sawyer, K. N., Skrifvars, M. B., & Nolan, J. P. (2021). Brain injury after cardiac arrest. *Lancet (London, England)*, 398(10307), 1269-1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00953-3)

- Perrin, F., Castro, M., Tillmann, B., & Luauté, J. (2015). Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Frontiers in Psychology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2015.01102>
- Perrin, F., García-Larrea, L., Mauguière, F., & Bastuji, H. (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clinical Neurophysiology*, 110(12), 2153-2164. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(99\)00177-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(99)00177-7)
- Perrin, F., Maquet, P., Peigneux, P., Ruby, P., Degueldre, C., Balteau, E., Del Fiore, G., Moonen, G., Luxen, A., & Laureys, S. (2005). Neural mechanisms involved in the detection of our first name: A combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia*, 43(1), 12-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.002>
- Pessoa, L., Kastner, S., & Ungerleider, L. G. (2003). Neuroimaging Studies of Attention: From Modulation of Sensory Processing to Top-Down Control. *The Journal of Neuroscience*, 23(10), 3990-3998. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-03990.2003>
- Pessoa, L., McKenna, M., Gutierrez, E., & Ungerleider, L. G. (2002). Neural processing of emotional faces requires attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 11458-11463. <https://doi.org/10.1073/pnas.172403899>
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 9(4), 456-479. <https://doi.org/10.1097/00004691-199210000-00002>
- Pizzo, F., Roehri, N., Medina Villalon, S., Trébuchon, A., Chen, S., Lagarde, S., Carron, R., Gavaret, M., Giusiano, B., McGonigal, A., Bartolomei, F., Badier, J. M., & Bénar, C. G. (2019). Deep brain activities can be detected with magnetoencephalography. *Nature Communications*, 10(1), 971. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08665-5>
- Plum, F., & Posner, J. B. (1972). The diagnosis of stupor and coma. *Contemporary neurology series*. <https://doi.org/10.1001/jama.1967.03120040094037>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polich, J., Ladish, C., & Bloom, F. E. (1990). P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 77(3), 179-189. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(90\)90036-d](https://doi.org/10.1016/0168-5597(90)90036-d)
- Ponsot, E., Burred, J. J., Belin, P., & Aucouturier, J.-J. (2018). Cracking the social code of speech prosody using reverse correlation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716090115>
- Posner, M. I., & Dehaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends in Neurosciences*, 17(2), 75-79. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(94\)90078-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(94)90078-7)
- Pourtois, G., Schettino, A., & Vuilleumier, P. (2013). Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: What is magic and what is not. *Biological Psychology*, 92(3), 492-512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.02.007>
- Pruvost-Robieux, E., André-Obadia, N., Marchi, A., Sharshar, T., Liuni, M., Gavaret, M., & Aucouturier, J. J. (2022). It's not what you say, it's how you say it: A retrospective study of the impact of prosody on own-name P300 in comatose patients. *Clinical Neurophysiology*, 135, 154-161. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.12.015>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A.-S., & White, L. (2019). *Neurosciences*. De Boeck Supérieur.

- Puts, D. A., Gaulin, S. J. C., & Verdolini, K. (2006). Dominance and the evolution of sexual dimorphism in human voice pitch. *Evolution and Human Behavior*, 27(4), 283-296. <https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2005.11.003>
- Qin, P., Di, H., Yan, X., Yu, S., Yu, D., Laureys, S., & Weng, X. (2008). Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness. *Neuroscience Letters*, 448(1), 24-28. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.10.029>
- Rachman, L., Dubal, S., & Aucouturier, J. J. (2019). Happy you, happy me : Expressive changes on a stranger's voice recruit faster implicit processes than self-produced expressions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 14(5), 559-568. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz030>
- Rachman, L., Liuni, M., Arias, P., Lind, A., Johansson, P., Hall, L., Richardson, D., Watanabe, K., Dubal, S., & Aucouturier, J. J. (2018). DAVID: An open-source platform for real-time transformation of infra-segmental emotional cues in running speech. *Behavior Research Methods*. <https://doi.org/10.3758/s13428-017-0873-y>
- Rankin, J. (1957). Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60 : II. Prognosis. *Scottish Medical Journal*, 2(5), 200-215. <https://doi.org/10.1177/003693305700200504>
- Rektor, I., Kaiiovský, P., Bares, M., Brázdil, M., Streitová, H., Klajblová, H., Kuba, R., & Daniel, P. (2003). A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 114(3), 463-471. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00388-7](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00388-7)
- Ringach, D., & Shapley, R. (2004). Reverse correlation in neurophysiology. *Cognitive Science*, 28(2), 147-166. https://doi.org/10.1207/s15516709cog2802_2
- Rinne, T., Degerman, A., & Alho, K. (2005). Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements : An fMRI study. *NeuroImage*, 26(1), 66-72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.017>
- Rossi, V., & Pourtois, G. (2012). State-dependent attention modulation of human primary visual cortex : A high density ERP study. *NeuroImage*, 60(4), 2365-2378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.007>
- Sabri, M., Liebenthal, E., Waldron, E. J., Medler, D. A., & Binder, J. R. (2006). Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance : A simultaneous ERP/fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(5), 689-700. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.689>
- Salisbury, D. F., Shenton, M. E., & McCarley, R. W. (1999). P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biological Psychiatry*, 45(1), 98-106. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00208-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00208-x)
- Sander, D., Grandjean, D., Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M. L., Scherer, K. R., & Vuilleumier, P. (2005). Emotion and attention interactions in social cognition : Brain regions involved in processing anger prosody. *NeuroImage*, 28(4), 848-858. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.023>
- Sandroni, C., Cronberg, T., & Sekhon, M. (2021). Brain injury after cardiac arrest : Pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Medicine*, 47(12), 1393-1414. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2>
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063), Article 7063. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- Scherer, & Bänziger. (2010). On the use of actor portrayals in research on emotional expression. In K. R. Scherer, T. Bänziger, & E. Roesch (Éds.), *A Blueprint for Affective Computing : A Sourcebook and Manual*. Oxford University Press.

- Schiff, N. D. (2015). Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurology*, 72(12), 1413-1415. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2899>
- Schirmer, A., & Kotz, S. A. (2006). Beyond the right hemisphere : Brain mechanisms mediating vocal emotional processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.009>
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Moonen, G., & Laureys, S. (2008). Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology*, 71(20), 1614-1620. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69>
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J. T., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., & Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state : Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurology*, 9, 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-35>
- Schröger, E. (1997). On the detection of auditory deviations : A pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34(3), 245-257. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02395.x>
- Seel, R. T., Sherer, M., Whyte, J., Katz, D. I., Giacino, J. T., Rosenbaum, A. M., Hammond, F. M., Kalmar, K., Pape, T. L.-B., Zafonte, R., Biester, R. C., Kaelin, D., Kean, J., & Zasler, N. (2010). Assessment scales for disorders of consciousness: Evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(12), 1795-1813. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.07.218>
- Sherer, M., Yablon, S. A., Nakase-Richardson, R., & Nick, T. G. (2008). Effect of severity of post-traumatic confusion and its constituent symptoms on outcome after traumatic brain injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 89(1), 42-47. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.08.128>
- Simonyan, K., & Horwitz, B. (2011). Laryngeal motor cortex and control of speech in humans. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 17(2), 197-208. <https://doi.org/10.1177/1073858410386727>
- Smith, M. E., Halgren, E., Sokolik, M., Baudena, P., Musolino, A., Liegeois-Chauvel, C., & Chauvel, P. (1990). The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 76(3), 235-248. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90018-F](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90018-F)
- Snyder, E., Hillyard, S. A., & Galambos, R. (1980). Similarities and Differences Among the P3 Waves to Detected Signals in Three Modalities. *Psychophysiology*, 17(2), 112-122. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1980.tb00120.x>
- Squires, K. C., Wickens, C., Squires, N. K., & Donchin, E. (1976). The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science (New York, N. Y.)*, 193(4258), 1142-1146. <https://doi.org/10.1126/science.959831>
- Squires, N. K., Squires, K. C., & Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 38(4), 387-401. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(75\)90263-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(75)90263-1)
- Stapleton, J. M., & Halgren, E. (1987). Endogenous potentials evoked in simple cognitive tasks : Depth components and task correlates. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 67(1), 44-52. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90162-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90162-3)
- Steinhoff, N., Heine, A. M., Vogl, J., Weiss, K., Aschraf, A., Hajek, P., Schnider, P., & Tucek, G. (2015). A pilot study into the effects of music therapy on different areas of the brain

- of individuals with unresponsive wakefulness syndrome. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 291. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00291>
- Stender, J., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Charland-Verville, V., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Chatelle, C., Thonnard, M., Thibaut, A., Heine, L., Soddu, A., Boly, M., Schnakers, C., Gjedde, A., & Laureys, S. (2014). Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness : A clinical validation study. *Lancet (London, England)*, 384(9942), 514-522. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60042-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60042-8)
- Steyerberg, E. W., Mushkudiani, N., Perel, P., Butcher, I., Lu, J., McHugh, G. S., Murray, G. D., Marmarou, A., Roberts, I., Habbema, J. D. F., & Maas, A. I. R. (2008). Predicting Outcome after Traumatic Brain Injury : Development and International Validation of Prognostic Scores Based on Admission Characteristics. *PLoS Medicine*, 5(8), e165. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>
- Strauss, M., Sitt, J. D., King, J.-R., Elbaz, M., Azizi, L., Buiatti, M., Naccache, L., van Wassenhove, V., & Dehaene, S. (2015). Disruption of hierarchical predictive coding during sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(11), E1353-E1362. <https://doi.org/10.1073/pnas.1501026112>
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, J., & John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3700), 1187-1188. <https://doi.org/10.1126/science.150.3700.1187>
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm : A User-Friendly Application for MEG/EEG Analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011, 879716. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Tang, C., Hamilton, L. S., & Chang, E. F. (2017). Intonational speech prosody encoding in the human auditory cortex. *Science*, 357(6353), 797 LP - 801. <https://doi.org/10.1126/science.aam8577>
- Tarkka, I. M., Stokić, D. S., Basile, L. F. H., & Papanicolaou, A. C. (1995). Electric source localization of the auditory P300 agrees with magnetic source localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 96(6), 538-545. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00087-F](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00087-F)
- Teasdale, G., & Jennett, B. (1974). ASSESSMENT OF COMA AND IMPAIRED CONSCIOUSNESS. A Practical Scale. *The Lancet*, 304(7872), 81-84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91639-0)
- Ternisien, E., Cecchin, T., Colnat-Coulbois, S., Maillard, L. G., & Koessler, L. (2023). Extracting the Invisible : Mesial Temporal Source Detection in Simultaneous EEG and SEEG Recordings. *Brain Topography*, 36(2), 192-209. <https://doi.org/10.1007/s10548-023-00940-5>
- Titze, I. R. (1994). *Principles of Voice Production*. Prentice Hall.
- Topalidou, M., Kase, D., Boraud, T., & Rougier, N. P. (2018). A Computational Model of Dual Competition between the Basal Ganglia and the Cortex. *eNeuro*, 5(6). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0339-17.2018>
- Turetsky, B. I., Colbath, E. A., & Gur, R. E. (1998). P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia : I. Physiological evidence for gender and subtype specific differences in regional pathology. *Biological Psychiatry*, 43(2), 84-96. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00258-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00258-8)
- Turetsky, B. I., Dress, E. M., Braff, D. L., Calkins, M. E., Green, M. F., Greenwood, T. A., Gur, R. E., Gur, R. C., Lazzeroni, L. C., Nuechterlein, K. H., Radant, A. D., Seidman, L. J., Siever, L. J., Silverman, J. M., Sprock, J., Stone, W. S., Sugar, C. A., Swerdlow, N. R.,

- Tsuang, D. W., ... Light, G. (2015). The Utility of P300 as a Schizophrenia Endophenotype and Predictive Biomarker: Clinical and Socio-Demographic Modulators in COGS-2. *Schizophrenia research*, 163(0), 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.024>
- Tzovara, A., Rossetti, A. O., Spierer, L., Grivel, J., Murray, M. M., Oddo, M., & De Lucia, M. (2013). Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma. *Brain: A Journal of Neurology*, 136(Pt 1), 81-89. <https://doi.org/10.1093/brain/aws264>
- Van Lancker Sidtis, D. (2018). Ancient of Days The Vocal Pattern as Primordial Big Bang of Communication. In S. Frühholz & P. Belin (Éds.), *The Oxford Handbook of Voice Perception* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198743187.013.2>
- Varotto, G., Fazio, P., Sebastiano Rossi, D., Avanzini, G., Franceschetti, S., & Panzica, F. (2012). Music and emotion : An EEG connectivity study in patients with disorders of consciousness. *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 5206-5209. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6347167>
- Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of Attention and Emotion on Face Processing in the Human Brain : An Event-Related fMRI Study. *Neuron*, 30(3), 829-841. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(01\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(01)00328-2)
- Wang, J., Hiramatsu, K.-I., Hokama, H., Miyazato, H., & Ogura, C. (2003). Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording. *International Journal of Psychophysiology*, 47(3), 243-253. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(02\)00157-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(02)00157-5)
- Wijnen, V. J. M., Eilander, H. J., de Gelder, B., & van Boxtel, G. J. M. (2014). Repeated measurements of the auditory oddball paradigm is related to recovery from the vegetative state. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 31(1), 65-80. <https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000436894.17749.0c>
- Wilson, M. J., Harkrider, A. W., & King, K. A. (2012). Effects of complexity of visual distracters on attention and information processing speed reflected in auditory p300. *Ear and Hearing*, 33(4), 480-488. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3182446a42>
- Wood, N., & Cowan, N. (1995). The cocktail party phenomenon revisited : How frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel? *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 21(1), 255-260. <https://doi.org/10.1037//0278-7393.21.1.255>
- Yamaguchi, S., & Knight, R. T. (1991). P300 generation by novel somatosensory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78(1), 50-55. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(91\)90018-Y](https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90018-Y)
- Yingling, C. D., & Hosobuchi, Y. (1984). A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 59(1), 72-76. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(84\)90022-4](https://doi.org/10.1016/0168-5597(84)90022-4)
- Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and Plasticity in Music and Speech Learning : Neural Correlates and Implications. *Science*, 342(6158), 585-589. <https://doi.org/10.1126/science.1238414>