



Université Paris Cité

Ecole doctorale Cerveau, Cognition et Comportement (ED3C – ED 158)

Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris - UMR 1266

Sons à valence émotionnelle et évaluation du pronostic neurologique des patients cérébrolésés en soins critiques

Par Sarah Benghanem

Thèse de doctorat en Sciences Cognitives

Co-dirigée par Mme Martine Gavaret et M Alain Cariou

Présentée et soutenue publiquement le 07 octobre 2024

Devant un jury composé de :

M. Lionel Naccache PU-PH, Sorbonne Université, France, Président du jury

M. Stein Silva, PU-PH, Université de Toulouse, France, rapporteur

Mme Athina Tzovara, Professeur associée, Université de Berne, Suisse, rapportrice

M. Jean-Julien Aucouturier DR, Université de Besançon, France, examinateur

M. Benjamin Rohaut, Professeur associé, Sorbonne Université, France, examinateur

Mme Agnès Trébuchon PU-PH, Aix-Marseille Université, France, examinatrice

Mme Martine Gavaret PU-PH, Université Paris Cité, France, directrice

M. Alain Cariou, PU-PH, Université Paris Cité, France, co-directeur

Sommaire

Remerciements	6
Liste des abréviations	7
Résumé en français	10
Résumé en anglais	12
Laboratoire d'accueil	13
Liste des publications relatives à la thèse	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux	16
Chapitre 1 – introduction	17
Evaluation du pronostic neurologique des patients cérébrolésés après un arrêt cardiaque.....	17
A. Epidémiologie de l'arrêt cardiaque en France.....	17
B. Mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale post AC	18
C. Taxonomie des différents troubles de la conscience.....	19
D. Le <i>challenge</i> de la neuro-pronostication	23
E. Intérêts des marqueurs neurophysiologiques	29
1. <i>Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge (S. Benghanem et al, Annals of Intensive Care 2022)</i>	29
2. « <i>L'EEG en réanimation : quel intérêt? Comment l'interpréter</i> » Benghanem S, Pruvost Robieux E, Gavaret M, Médecine Intensive Réanimation, 2023.	31
3. « <i>Comprendre l'EEG quantitatif et les potentiels évoqués en soins critiques</i> » Benghanem S, Pruvost Robieux E, Hermann B, Médecine Intensive Réanimation, 2024.	31
F. Intérêt des potentiels évoqués auditifs tardifs.....	32
1. <i>Réponses N100 et Mismatch Negativity (MMN)</i>	32
2. <i>Réponse P300</i>	37
3. <i>P300 au propre prénom</i>	39
G. Sons environnementaux à valence émotionnelle.....	41
1. <i>Propre prénom et voix familière</i>	41
2. <i>Sons looming et receding</i>	43
H. Intérêt des sons à « valence émotionnelle » pour la neuro-pronostication.....	44
Chapitre 2 – Etude « Express-healthy » : Étude prospective chez des volontaires sains « Cortical responses to looming sources are explained away by the auditory periphery” (étude n°1)	47
Méthodologie de l'étude	48
A. Participants.....	48
B. Paradigme auditif	48
C. Stimuli auditifs utilisés.....	48
D. Enregistrement, traitement des données EEG et analyses statistiques	49
E. Modélisation de la réponse périphérique auditive	50
F. Analyse Temporal Response Function - TRF.....	51
G. Localisation de sources.....	52
Résultats.....	53
A. Event Related Potentials	53

B.	Analyses d’amplitude, de latence et d’aires sous la courbe	55
C.	Modèle TRF	57
D.	Localisation de sources.....	58
	Discussion	60
Chapitre 3.	Etude « Express-Coma » : Étude prospective chez les patients présentant un trouble de conscience en soins critiques (étude n°2)	66
	Méthodologie de l’étude	68
A.	Population	68
B.	Calcul d’effectif.....	69
C.	Prise en charge initiale spécifique et procédure de neuro-pronostication.....	69
D.	Données cliniques recueillies	70
E.	Marqueurs neurophysiologiques recueillis	71
F.	Interprétation des marqueurs neurophysiologiques.....	74
G.	Autres marqueurs pronostiques recueillis.....	76
H.	Evaluation neurologique durant le séjour en réanimation et au long court.....	77
I.	Analyses statistiques	78
	Résultats préliminaires	79
A.	Données démographiques de la population	79
B.	Marqueurs de neuropronostication en fonction de l’évolution neurologique.....	82
1)	<i>PEAP et PEALM</i>	82
2)	<i>Données d’ERPs : N100, MMN et P300</i>	82
3)	<i>Electroencéphalogramme</i>	84
4)	<i>Potentiels évoqués somesthésiques</i>	84
5)	<i>Données cliniques et de pupillométrie</i>	85
6)	<i>Biomarqueurs</i>	86
7)	<i>Imagerie</i>	88
C.	Valeur pronostique des marqueurs pour prédire l’évolution favorable.....	89
1)	<i>Réponses ERP : MMN et P300</i>	89
2)	<i>Autres marqueurs pronostiques</i>	90
D.	Valeur pronostique des marqueurs pour la prédiction de l’évolution défavorable.....	91
1)	<i>Réponses ERP : MMN et P300</i>	91
2)	<i>Autres marqueurs pronostiques</i>	92
E.	Caractéristiques d’amplitude et de latence des réponses P300 à la VF et VNF.....	94
	Discussion	95
Chapitre 4.	Etude « Express-Intra » : Étude prospective chez des patients conscients en cours de stéréo-électroencéphalographie (étude n° 3)	104
	Méthodologie de l’étude	106
A.	Population.....	106
B.	Paradigme looming-receding	107
C.	Données cliniques recueillies	108
D.	Analyse des signaux.....	108
E.	Analyses statistiques	108

Résultats préliminaires	109
A. Analyse des régions cérébrales auditives	109
B. Insula postérieure	114
C. Insula antérieure et moyenne	116
D. Noyaux amygdaliens	118
E. Analyse temps-fréquence	120
Discussion	123
Chapitre 5 – Discussion générale et conclusion	125
Références	132
Annexe	149
Analyses de la sous-population « arrêt cardiaque » dans l'étude Express-Coma.....	149

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur et ma directrice de thèse.

Merci à Alain Cariou, de m'avoir accompagné dans ce travail de thèse. Je vous remercie pour votre soutien inconditionnel, votre disponibilité, votre bienveillance et vos précieux conseils. D'une manière plus générale, je tiens à vous remercier de partager avec moi votre grande expertise dans les domaines du soins, de la recherche, de la pédagogie et de me soutenir dans mon parcours hospitalo-universitaire.

Merci à Martine Gavaret d'avoir accepté de co-encadrer cette thèse. J'ai pu bénéficier de votre expertise en neurophysiologie et j'ai beaucoup appris grâce à vous. Vous m'avez également encouragé à développer de nouvelles compétences en matière de recherche translationnelle. Je vous remercie chaleureusement pour votre soutien et votre disponibilité.

Merci aux membres de mon comité de suivi de thèse : Lionel Naccache et Stein Silva. Grace à vos conseils, votre expertise et votre bienveillance, j'ai pu mener à bien ce travail dans les meilleures conditions. Vos travaux m'ont beaucoup inspiré et je me réjoui de pouvoir discuter de mes résultats avec vous lors de la soutenance.

Je remercie les membre du jury d'avoir accepté d'évaluer mon travail : Athina Tzovara, Jean-Julien Aucouturier, Agnès Trébuchon et Benjamin Rohaut. C'est un grand honneur de pouvoir discuter de mes travaux avec vous.

Merci à mes collègues de l'unité INSERM U1266 : A Tarek Sharshar, je te remercie pour ton expertise, ton soutien et ta bienveillance à mon égard depuis toutes ces années ; à Estelle Pruvost-Robieux, pour ta disponibilité et ton expertise qui nous permettent de mener à bien des projets de recherche exaltants ; A Anais Llorens pour m'avoir accompagné dans la découverte de la recherche en intracérébral, et pour avoir contribué de manière majeure aux analyses de ces données ; Cela n'aurait pas été possible sans toi. A Camille Des Lauriers, pour ton soutien durant cette dernière année de thèse et ton aide dans l'acquisition des données intracérébrales; A Bertrand Hermann, merci pour cette collaboration extrêmement enrichissante et productive ; A Wulfran Bougouin, pour ton aide dans l'analyse statistique des données acquissent en réanimation.

Merci également aux collègues de l'unité de recherche FEMTO-ST à Besançon : à Jean-Julien Aucouturier, pour ton expertise neuroscientifique qui a grandement enrichi l'analyse des données EEG sujets sains, pour ta bienveillance et ton soutien ; A Rudradeep Guha et Couralie Joucla, pour leur aide dans l'analyse des données EEG sujets sains.

Un grand merci à mon chef de service Jean Paul Mira pour son soutien durant ces trois années de thèse. Grace au temps qui m'a été libéré de l'activité de soins, j'ai pu réaliser ma thèse dans d'excellentes conditions. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordé ces cinq dernières années. Je suis heureuse de pouvoir bénéficier de votre grande expertise clinique, scientifique et pédagogique au quotidien et de pouvoir me projeter à long terme dans ce service d'excellence, à l'image de son patron.

Merci à mes collègues du service de Médecine Intensive Réanimation à l'hôpital Cochin, de qui j'ai beaucoup appris ces cinq dernières années : A Frédéric Pène, pour ton soutien et ton accompagnement dans ma prise de fonction de supervision de l'activité de soins ; ta porte m'est toujours ouverte, j'y trouve toujours une oreille attentive et d'excellents conseils. A Julien Charpentier, pour ton soutien, ta bienveillance et ta bonne humeur légendaire ; merci également d'avoir toujours veillé à me libérer du temps pour que ma thèse se déroule dans les meilleures conditions. A Nathalie Marin, Antoine Bois, Clément Devautour, Alice Friol, Guillaume Gélé-Decaudin, Julien Massol, Bertrand Pavlovsky, Marie Renaudier, Maxime Touron, Cécilia Billiou, Marion Cholley, Minh-Pierre Le, Driss Laghlam, Swann Bredin, Antoine Meyer et Juliette Pelle de m'avoir aidé à inclure les patients dans l'étude menée en réanimation. Merci également aux infirmier.e.s, aides-soignant.e.s et internes qui ont tout mis en œuvre pour faciliter l'enregistrement EEG des patients inclus.

Merci aux techniciennes de neurophysiologie à Cochin, Murielle, Nadia et Sophie. Les acquisitions EEG et PE en réanimation n'auraient pas pu être mené sans vous. Je vous remercie pour votre énergie et votre disponibilité, toujours au service des patients et de la recherche.

Je remercie tous les volontaires sains qui ont participé aux expériences, ainsi que les patients et les familles qui ont accepté que leur proche participe à la recherche.

Je remercie ma famille : mon conjoint Salim, pour ton soutien durant ces trois années de thèse et dans mon parcours ; ma mère, d'avoir toujours été là pour moi ; merci à mon fils Abel, à mes frères et sœurs Adel, Marjane et Nael et à mes ami.e.s.

Liste des abréviations

AC : arrêt cardiaque

ACREH : arrêt cardio-respiratoire extra hospitalier

AUC : *area under curve*

AVC : accident vasculaire cérébral

BAEP : *brainstem auditory evoked potential*

CAHP : *cardiac arrest hospital prognosis*

CAM-ICU: *Confusion Assessment Method for the intensive care unit*

CCT: contrôle ciblé de la température

CLIS: *complete lock-in syndrome*

CMD : *cognitive-motor dissociation*

CMS: cognitive-motrice dissociation (dissociation cognitivo-motrice)

CPC : Catégorie de Performance Cérébrale

CRS-r : *Coma Recovery Scale-revised* (échelle révisée de récupération du coma)

dB : Décibels

dBHL : *Decibels Hearing Level*

dB SPL : *Decibels Sound Pressure Level*

E-CMS : Émergence de l'État de Conscience Minimal

EEG : Electroencéphalogramme

ERC : European Resuscitation Council

ERP : *Event Related Potential*

ESICM : European Society Intensive Care Medicine

fMRI : *Functional Magnetic Resonance Imaging*

FN : Faux négatifs

FP : Faux positifs

GC : *Glasgow Coma Scale*

GOS : *Glasgow Outcome Scale*

GOS-E : *Glasgow Outcome Scale – Extended*

HIBI: *Hypoxic Ischemic Brain Injury*

HTIC : hypertension intra-crânienne

Hz: Hertz

ICA: *independent component analysis*

ICD-SC : *Intensive Care Delirium Screening Checklist*

IC95% : Intervalle de Confiance à 95 %

iEEG: intracerebral EEG

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LATA : Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques Actives

LF : *low flow*

LIS : *lock in syndrome*

MCS : Minimally *Conscious State* (état de conscience minimal)

MEG : Magnéto-encéphalographie

MLAEP : *Middle Latency Auditory Evoked Potential*

MMN : *Mismatch Negativity*

MRI: *magnetic resonance imaging*

mRS : modified Rankin Score

NF : *No Flow*

NSE : *Neuron-Specific Enolase*

NPI : *Neurological Pupillary Index*

PEALM : Potentiels évoqués Auditifs de Latence Moyenne

PEAP : Potentiels Évoqués Auditifs Précoces (ou du tronc cérébral)

PEAT : Potentiels Évoqués Auditifs Tardifs

PES : Potentiels Évoqués Somesthésiques

RACS : récupération d'une activité cardiaque spontanée

RASS : *Richmond Assessment Sedation Score*

RCP : Réanimation Cardio-Pulmonaire

REM: *rapid eyes movement sleep*

NREM: *non-rapid eyes movement sleep*

RMS : *root mean square*

RPM: Réflexe Photo-Moteur

ROIs: regions of Interest

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de Positrons

TRFs: temporal response functions

SD : *Standard Deviation* (Déviation standard)

Se : sensibilité

SEEG : Stéréo-électroencéphalographie

Sp : Spécificité

SRAA : Substance Réticulée Ascendante Activatrice

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SSEP : *Somato-Sensory Evoked Potential*

UWS : *Unresponsive Wakefulness Syndrome* (état d'éveil non répondant)

VF : Voix Familiale

VNF : Voix Non Familiale

VS : *Vegetative State* (état végétatif)

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

ZE : Zone épileptogène

Résumé en français

L'évaluation du pronostic neurologique des patients inconscients en réanimation après un arrêt cardiaque, un AVC, un traumatisme crânien ou une encéphalite constitue un enjeu majeur médical et éthique. Cette évaluation repose sur une approche multimodale, incluant des marqueurs cliniques, biologiques, d'imagerie et de neurophysiologie (EEG et potentiels évoqués somesthésiques). Malgré cette approche, le pronostic reste indéterminé dans un certain nombre de cas. Les potentiels évoqués auditifs tardifs (PEAT, également appelés *Event Related Potentials* – ERPs) pourraient représenter un outil précieux d'évaluation des capacités cognitives de ces patients. En effet, les réponses induites lors de ces paradigmes auditifs (MMN et P300) sont associées à une forte probabilité de réveil, chez des patients présentant un trouble de conscience à la phase subaiguë ou chronique. Alors que les recommandations suggèrent d'évaluer le pronostic neurologique dès la phase aiguë (72h post ACR), ces marqueurs ont été très peu évalués à ce délai-là. De plus, la plupart des paradigmes auditifs utilisent des protocoles normalisés dans lesquels des stimuli bien contrôlés (c'est-à-dire des sons purs, dit « neutres ») sont utilisés. Alors que les stimuli neutres facilitent les comparaisons entre les données des patients, ils pourraient également être associés à un nombre conséquent de faux négatifs, car ils ne parviennent probablement pas à « engager personnellement » les patients souffrant de troubles de la conscience. Conformément à cette hypothèse, il a été démontré que les stimuli personnalisés augmentent la probabilité d'observer des réponses cérébrales en EEG ou en imagerie fonctionnelle, chez ces patients inconscients. Nous nous sommes alors questionnés sur l'effet de stimuli à « valence émotionnelle », que nous souhaitons tester dans deux paradigmes auditifs : 1/ le propre prénom du patient prononcé par une voix familière pour générer la réponse P300 lors du paradigme « own name » ; 2/ des sources sonores s'approchant ou s'éloignant du patient (appelés *looming et receding sounds*) utilisés dans un paradigme *oddball* de MMN. Nous avons évalué l'effet de ces paradigmes dans trois cohortes prospectives menées chez trois populations différentes : 1/ des sujets sains afin d'évaluer les réponses ERPs aux sons *looming/receding/constants* dans une situation physiologique (Etude Express Healthy); 2/ des patients inconscients en réanimation après une agression cérébrale aiguë d'origine anoxique, ischémique ou traumatique, afin d'évaluer la valeur pronostique des réponses MMN et P300 aux sons « neutres » (sons constants, propre prénom voix non familière) et à « valence émotionnelle » (sons *looming/receding*, propre prénom voix familière) (Etude Express Coma); 3/ des patients épileptiques bénéficiant d'un enregistrement intracrânien de Stéréo-EEG, afin d'évaluer les structures cérébrales impliquées dans l'intégration de ces sons *looming, receding* et constants (Etude Express Intra). Chez les sujets sains, nous avons mis en évidence que les caractéristiques neurophysiologiques de la MMN aux sons *looming, receding* et constants semblaient être la conséquence de la morphologie physique des sons. Ainsi, les effets corticaux observés en ERPs étaient probablement dépendants de mécanismes périphériques (*bottom-up*) plutôt que de modulations descendantes (*top-down*). Chez les patients de réanimation, nous avons mis en évidence que les réponses MMN et P300 enregistrées à la phase aiguë du trouble de conscience (72h) étaient fortement prédictives de l'évolution favorable (si présentes) et défavorable (si absentes). De plus, la P300 générée à la voix familière présentait une valeur pronostique supérieure à la P300 générée à la voix non familière, suggérant que ces patients étaient sensibles au caractère émotionnel du stimulus. En revanche, nous n'avons pas observé de différence de valeur pronostique des MMN générées aux *looming, receding* ou aux sons constants. Enfin, chez les patients épileptiques explorés avec des électrodes intracérébrales, nous avons mis en évidence des réponses ERPs différentes aux stimuli *looming, receding* et constants, au niveau des cortex auditifs mais également au niveau de structures impliquées dans les processus attentionnels et émotionnels d'intégration d'un stimulus, comme l'amygdale et l'insula antérieure. Ces résultats préliminaires suggèrent que l'activité de ces structures cérébrales profondes est modulée par l'impression de sons approchants (*looming*) ou s'éloignant

(*receding*) du patient. Grâce à cette approche physiologique, physiopathologique et pronostique, ces trois études permettent d'évaluer dans quelles mesures les patients inconscients en réanimation après une agression cérébrale aiguë sont sensibles aux stimuli à valence émotionnelle.

Mots clés : neuropronostication, coma, *Event related potentials*, paradigme oddball, paradigme *own name*, Voix familière, sons *looming* et *receding*, stéréo-EEG ;

Résumé en anglais

Evaluating the neurological prognosis of disorder of consciousness (DoC) patients in intensive care unit (ICU) is a major medical and ethical challenge. This assessment relies on a multimodal approach, including clinical, biological, imaging, and neurophysiological markers (EEG and somatosensory evoked potentials). Despite this multimodal approach, the prognosis remains uncertain in many cases. Late auditory evoked potentials (LAEPs, also called Event Related Potentials – ERPs) could represent a valuable tool for assessing the cognitive capacities of these patients. Indeed, the responses (called MMN and P300) elicited during auditory paradigms are associated with a probability of awakening in patients with DoC at the subacute or chronic stage. While recommendations suggest evaluating neurological prognosis at the acute phase (72 hours post-cardiac arrest, for example), these markers have been minimally evaluated at this time point. Furthermore, most auditory paradigms use standardized protocols with well-controlled stimuli (i.e., pure tones). While neutral stimuli facilitate comparisons between patient data, they could also be associated with a significant number of false negatives, as they may fail to "personally engage" patients with DoC. Supporting this hypothesis, it has been demonstrated that personalized stimuli, as opposed to neutral stimuli, increase the likelihood of observing a brain response in these DoC patients. We thus questioned the effect of stimuli with "emotional valence," which we aimed to test in two auditory paradigms: the patient's own name pronounced by a familiar voice to generate the P300 response, and sounds approaching or receding from the patient (called *looming and receding* sounds) used in an oddball paradigm to generate the MMN. We evaluated the effect of these sounds in three prospective cohorts involving different populations: healthy subjects to assess ERPs in a physiological situation (Express Healthy Study); DoC patients admitted to ICU after cardiac arrest, stroke, or traumatic brain injury to evaluate the prognostic value of these MMN and P300 responses to "neutral" and "emotionally valenced" sounds (Express Coma Study); epileptic patients undergoing intracranial Stereo-EEG recording to evaluate the cerebral structures involved in the integration of these emotionally valenced sounds (Express Intra Study). In healthy subjects, we found that the neurophysiological characteristics of MMN to *looming, receding* and constant sounds seems to be a consequence of the physical morphology of the sounds; thus, the cortical effects observed in ERPs were possibly dependent on peripheral mechanisms (*bottom-up*) rather than *top-down* modulations. In ICU patients, we found that the MMN and P300 responses recorded in the acute phase of the DoC (i.e., day 3) were highly predictive of favorable (if present) and unfavorable (if absent) outcomes. Moreover, the P300 generated by the familiar voice had a higher prognostic value than the P300 generated by an unfamiliar voice, suggesting that these patients were sensitive to the emotional nature of the stimulus. However, we did not observe a difference in the prognostic value of MMN generated by *looming, receding*, or constant sounds. Finally, in patients with intracerebral EEG electrodes, we found different ERP responses between *looming, receding*, and constant stimuli in auditory cortices, as well as in structures involved in attentional and emotional integration processes, such as the amygdala and anterior insula. These preliminary results suggest that the activity of these deep brain structures is modulated by the impression of sounds approaching (*looming*) or receding from the patient. Through this physiological, pathophysiological, and prognostic approach, these three studies help evaluate to what extent DoC patients in ICU after acute brain injury are sensitive to emotionally valenced stimuli.

Keywords: neuroprognostication, coma, Event Related Potentials, oddball paradigm, own name paradigm, familiar voice, *looming and receding* sounds, stereo-EEG.

Laboratoire d'accueil

Unité INSERM UMR 1266 – Equipe Pr Turc – Axe 4 « Neuro-pronostication » (coordination : Pr Gavaret - Pr Sharshar)

Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris – IPNP

104 Rue de la santé

75014, Paris, France

Liste des publications relatives à la thèse

Publiées :

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

*S. Benghanem, E. Pruvost Robieux, E. Bouchereau, M. Gavaret and A. Cariou, **Annals of Intensive Care** Decembre 2022. doi: 10.1186/s13613-022-01083-9*

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

*S. Benghanem, E. Pruvost Robieux and M. Gavaret; **Méd. Intensive Réa** 2023, DOI :10.37051/mir-00187*

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

*S. Benghanem, E. Pruvost Robieux and B. Hermann ; **Méd. Intensive Réa**, 2024, DOI : 10.37051/mir-00235*

4. **Cortical responses to looming sources are explained away by the auditory periphery.**

*S. Benghanem; G. Rudradeep, E. Pruvost-Robieux J. Lévi-Strauss, C. Joucla, A. Cariou M. Gavaret and JJ. Aucouturier, **Cortex** 2024, <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.05.018>*

Soumise :

1. **What does late AEP bring to multimodal neuroprognostication in HIBI and non-HIBI Disorders of Consciousness?** J. Levi-Strauss J, S. Benghanem, B. Hermann, T. Sharshar, M. Gavaret and E. Pruvost Robieux, en révision, *Annals of Intensive Care*.

En préparation :

1. **Neuroprognostication of brain-injured patients in ICU: a multimodal approach including event related potentials (ERPs), BAEP, SSEP, EEG, pupillometry, neuron specific enolase (NSE) and neurofilament light (NFL).**
S. Benghanem, E. Pruvost-Robieux, W. Bougouin, M. Touron, MC. Blanc , T. Sharshar, B. Hermann, A. Cariou and M. Gavaret
2. **Effect of looming and receding sounds in amygdala and insula, an intracranial EEG study.**
S. Benghanem, E. Pruvost Robieux, C. Des Lauriers, A. Cariou, M. Gavaret and A. Llorens.
3. **The implicit influence of pitch contours and emotional timbre in an own-name oddball paradigm.**
E. Pruvost Robieux, C. Joucla, S. Benghanem, M. Gavaret and JJ. Aucouturier

Publications relatives à la thématique « neurophysiologie et soins critiques », publiées sur la période de thèse (2021-2024) :

- 1. Prognostic value of early EEG abnormalities in severe stroke patients requiring mechanical ventilation: a pre-planned analysis of the SPICE prospective multicenter study.**
S. Benghanem, N. Kubis, E. Gayat, A. Loiodice, E. Pruvost-Robieux, T. Sharshar, A. Foucrier, S. Figueiredo, V. Bouilleret, E. De Montmollin, F. Bagate, JP. Lefaucheur, B. Guidet, E. Appartis, A. Cariou, O. Varnet, PH. Jost, B. Megarbane, V. Degos, L. Le Guennec, L. Naccache, S. Legriel, F. Woimant, C. Gregoire, D. Cortier, I. Crassard, JF. Timsit, M. Mazighi, R. Sonnevill*, and the SPICE investigators, **Critical Care 2024 . doi: 10.1186/s13054-024-04957-5***

- 2. Heart rate variability for neuro-prognostication after CA: insight from the Parisian registry.**
S. Benghanem, T. Sharshar, M. Gavaret, F. Dumas, JL. Diehl, N. Brechot, F. Picard, D. Candia-Rivera, MP. Le, F. Pène, A. Cariou and B. Hermann*, **Resuscitation. 2024, DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110294***

- 3. Aberrant brain-heart coupling is associated with the severity of post cardiac arrest brain injury**
*B. Hermann, D. Candia-Rivera, T. Sharshar, M. Gavaret , JL. Dieh, A. Cariou , **S. Benghanem. Annals of Clin Transl Neurol. 2024. doi: 10.1002/acn3.52000.***

- 4. Status epilepticus: what's new for the intensivist.**
*S. Benghanem, E. Pruvost Robieux, A. Neligan and M. C Walker, **Curr Opin in Crit Care. 2024, doi: 10.1097/MCC.0000000000001137***

- 5. Neuron-specific enolase level according to EEG pattern for prediction of poor outcome after cardiac arrest.**
*J. Pelle, E. Pruvost Robieux, ,F. Dumas, A. Ginguay, J. MP. Le, C. Vigneron, F. Pène, JP. Mira, A. Cariou and **S. Benghanem. Soumis à Annals of intensive care, 2024***

Liste des figures

Figure 1.1 Représentation schématisée simplifiée des différentes phases et des différents mécanismes physiopathologiques de lésions cérébrales post arrêt cardiaque.

Figure 1.2. Évolution temporelle au cours des trois premières semaines après l'ACR chez 939 patients comateux inclus dans l'essai randomisé TTM1.

Figure 1.3 : Schéma des différents états de conscience, objectivables à l'aide d'outils cliniques (CRS-r ou CAP) ou paraclinique (IRM fonctionnelle ou EEG).

Figure 1.4. Détail des échelles communément utilisées pour évaluer l'évolution neurologique à long terme.

Figure 1.5 : Algorithme d'évaluation du pronostic neurologique proposé par les recommandations de l'European Resuscitation Council (ERC) et de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) en 2021.

Figure 1.6. Algorithme de neuro-pronostication utilisant des marqueurs neurophysiologiques, en complément des recommandations de l'ERC/ESICM 2021.

Figure 1.7. Illustration des réponses N100, MMN et P300 recueillies dans différentes conditions.

Figure 1.8. Représentation hiérarchique et temporelle des PE somesthésiques et des ERPs.

Figure 2.1. Modélisation de la réponse périphérique auditive.

Figure 2.2. Analyse *temporal-response function* (TRF).

Figure 2.3. Grand moyennage des event related potentials (ERP) aux différents stimuli, en regard de l'électrode Fz.

Figure 2.4. Grand moyennage des *difference waves* ("déviant *minus* standard") selon les conditions *looming*, *receding* ou flat (grand moyennage au niveau du capteur Fz).

Figure 2.5. *Difference waves* « observées » chez les sujets sains et « prédites » par le modèle TRF, pour les trois déviants *looming* (rouge), *receding* (vert) et flat (bleu).

Figure 2.6. Localisation de sources des sons standards, *looming*, *receding* et flat aux deux fenêtres d'intérêt 150-250 et 550-650ms.

Figure 2.7. Comparaison des sources dans les régions d'intérêt.

Figure 3.1. Illustration des différents stimuli auditifs utilisés dans le paradigme oddball *looming-receding*.

Figure 3.2. Illustration des réponses EEG, ERPs et *différences waves* aux paradigmes oddball *looming-receding*.

Figure 3.3. Schéma des différents paramètres évalués et intégrés dans le *neurological-pupil index* (NPI).

Figure 3.4. Taux médian de NFL à 48 et 72 heures post AC, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable.

Figure 3.5. Comparaison des latences de P300 aux modalités propre-prénom VF et VNF en intra-sujet, au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz.

Figure 3.6. Comparaison des amplitudes de P300 aux modalités propre-prénom VF et VNF en intra-sujet, au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz.

Figure 4.1. Illustration d'une implantation de SEEG dans le cadre d'un bilan pré chirurgical pour épilepsie pharmaco-résistante.

Figure 4.2. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots explorant le cortex auditif.

figure 4.3. Illustration du cortex auditif primaire, secondaire et associatif en IRM (Issue de Giroud et al., 2020).

Figure 4.4. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots explorant l'insula postérieure.

Figure 4.5. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots explorant l'insula antérieure.

Figure 4.6. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots explorant les noyaux amygdaliens.

Figure 4.7. Analyses temps-fréquence chez les trois patients qui présentaient des différences statistiquement significatives de signal SEEG entre les trois stimuli *looming*, *receding* et *flat*.

Liste des tableaux

Tableau 1. Définition des différents troubles de conscience en soins critiques, et échelles validées pour leur diagnostic.

Tableau 2. Comparaison statistique des pics d'amplitude, pics de latence et des aires sous la courbe (AUC) pour les trois composantes *early*, *second* et *late components*, en fonction des trois conditions *looming*, *receding* et *flat*.

Tableau 3.1. Caractéristiques démographiques des patients inclus, en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.2. PEAP et PEAML, en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.3. Réponses ERPs (N100, MMN, P300, et *late components*), en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.4. Patterns EEG et réponses N20 aux PES, en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.5. Marqueurs cliniques et de pupillométrie automatisée, en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.6. Biomarqueurs de lésions neuronales (NSE et NFL) et gliales (pS100b), en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.7. Marqueurs d'imagerie cérébrale en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois.

Tableau 3.8. Valeurs pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution favorable à 3 mois.

Tableau 3.9. Valeurs pronostiques de l'EEG, des biomarqueurs et de la pupillométrie pour prédire l'évolution favorable à 3 mois.

Tableau 3.10. Valeurs pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 3 mois.

Tableau 3.11. Valeurs pronostiques des autres marqueurs pronostiques pour prédire l'évolution défavorable à 3 mois.

Tableau 4 : Résumé des principaux résultats des trois études menées au cours de cette thèse.

Chapitre 1 – introduction

Evaluation du pronostic neurologique des patients cérébrolésés après un arrêt cardiaque

A. Epidémiologie de l'arrêt cardiaque en France

L'arrêt cardio-respiratoire extrahospitalier (ACREH) chez l'adulte est une problématique de santé publique majeure, responsable en France de près de 46 000 décès par an et associée à une incidence de 73,3 cas pour 100 000 habitants par an (Luc et al., 2019)(1). Parmi eux, environ 60% vont bénéficier d'une réanimation cardio-pulmonaire (RCP) et 20% vont récupérer une activité cardiaque spontanée (RACS) et être adressés à l'hôpital. A l'arrivée en réanimation, environ 80% des patients présentent un coma. Parmi ces patients, environ 35% vont présenter une évolution neurologique favorable (majoritairement définie dans les études comme l'absence de séquelles ou l'existence de séquelles neurologiques légères à modérées) au cours du séjour et 60% vont décéder en réanimation (Perkins et al., 2021)(2). Le décès fait suite à deux causes principales : environ 1/3 suite à un état de choc post ressuscitation réfractaire (principalement dans les 72 premières heures post AC) et 2/3 suite à une limitation des thérapeutiques actives (LATA), souvent en lien avec les lésions neurologiques jugées sévères et irréversibles (Lemiale et al, 2013)(3). Le début précoce d'une RCP de haute qualité et la défibrillation rapide sont les deux éléments qui peuvent réduire significativement les lésions cérébrales anoxo-ischémiques primaires et améliorer les chances d'évolution neurologique favorable. En effet, des durées de no-flow (NF) supérieures à 5 minutes et de low flow (LF) supérieures à 20 minutes semblent être indépendamment associées à une évolution neurologique défavorable, tout comme le rythme initial en asystolie, l'AC sans témoin, l'absence de RCP par le témoin, une dose élevée d'adrénaline reçue durant la RCP, une cause hypoxique ou neurologique d'AC, et enfin la profondeur de l'acidose métabolique lactique à l'admission en réanimation. Ces différentes variables sont ainsi intégrées dans des scores pronostiques qui permettent de prédire l'évolution défavorable à l'échelle globale et de stratifier les patients dès l'admission en réanimation (Pham et al., 2021)(4). Le score CAHP (*cardiac arrest Hospital prognosis*), variant de 0 à 350 points, représente par exemple l'un de ces outils. Ainsi, la catégorie de patients à haut risque d'évolution défavorable (CAHP > 200) peut être facilement identifiée (Maupain et al., 2016; Paul et al., 2023)(5,6). En revanche, ces scores ne sont pas adaptés pour évaluer le pronostic neurologique à l'échelle individuelle, le risque d'erreur étant trop important, lié en particulier aux imprécisions qui peuvent exister concernant la prise en charge préhospitalière (mauvaise estimation des durées de NF et LF, par exemple).

B. Mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale post AC

Les mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale causés par l'AC sont complexes et polymorphes. Ces processus physiopathologiques sont regroupés sous l'appellation anglo-saxonne *hypoxic-ischemic brain injury (HIBI)*. Les modèles expérimentaux ainsi que les observations cliniques montrent que les lésions conduisant à l'HIBI sont initiées par l'interruption de la circulation au moment de l'AC et lors de la RCP (mécanismes d'anoxo-ischémie cérébrale soudaine), mais également que ces dommages primaires s'aggravent au cours des premières heures (mécanismes d'ischémie-reperfusion), offrant ainsi une fenêtre thérapeutique pour limiter ces phénomènes secondaires (Nielsen et al., 2013 ; Dankiewicz et al., 2021 ; Lascarrou et al., 2019)(7–9). Les mécanismes qui conduisent à la création des lésions initiales combinent, dans des proportions variables, la dysfonction des membranes cellulaires, l'inflammation cérébrale et systémique, l'augmentation de l'excitotoxicité locale (activations neuronales anormales), les anomalies microvasculaires (associant des dommages de l'endothélium et une altération de la réactivité vasculaire), l'altération de la barrière hémato-encéphalique et des réactions œdémateuses cérébrales. La perte de l'auto-régulation et de l'homéostasie cérébrale aggrave ces lésions, qui peuvent être exacerbées par diverses causes d'agressions secondaires d'origine systémique (anomalies de la pression artérielle, du contenu en oxygène et en dioxyde de carbone dans le sang, fièvre, troubles électrolytiques ou glycémiques)(**Figure 1.1**) (Perkins et al., 2021 ; Hoiland et al., 2023 ; Sekhon et al., 2017)(2,10,11). Il est important de noter que certaines régions cérébrales ont une susceptibilité accrue à ces différents phénomènes. En effet, les régions corticales postérieures et les noyaux gris centraux sont particulièrement sensibles à ces mécanismes, alors que le tronc cérébral semble moins sensible (Endisch et al., 2020)(12). À l'extrême, toutes les structures peuvent être potentiellement affectées, expliquant le très large spectre de manifestations cliniques décrites chez les patients présentant un *HIBI*, allant de la perte de conscience transitoire et totalement réversible au coma profond, voire à la mort encéphalique (Sandroni et al., 2021 ; Sandroni et al., 2016)(13,14).

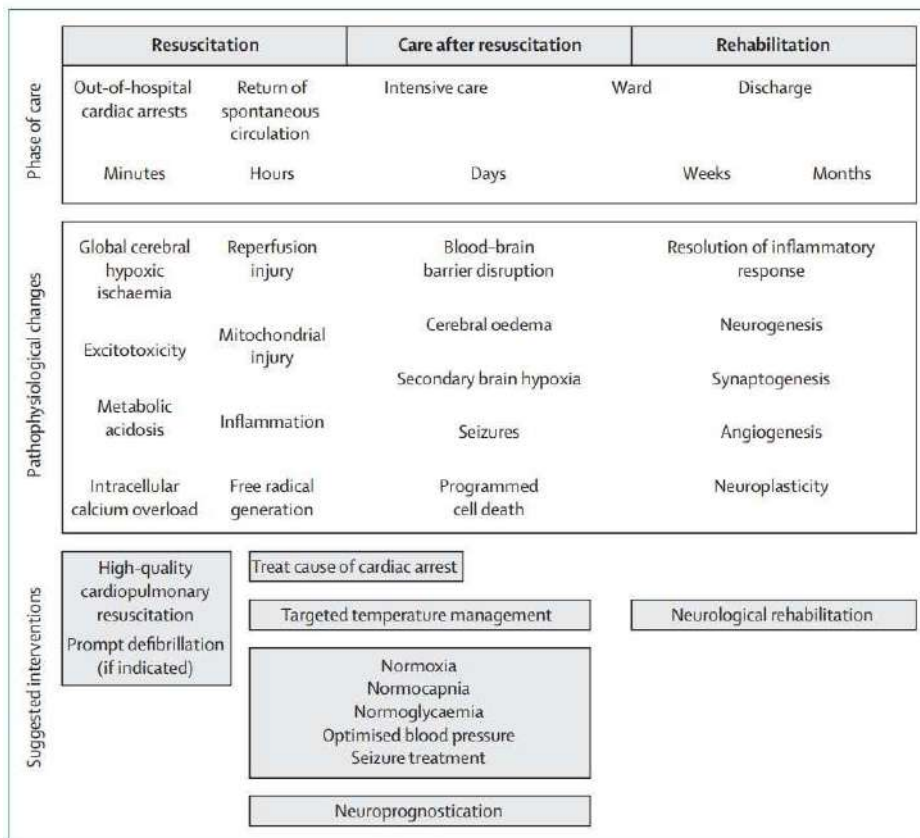


Figure 1.1 Représentation schématique simplifiée des différentes phases et des différents mécanismes physiopathologiques de lésions cérébrales post arrêt cardiaque, et délai des interventions thérapeutiques en rapport (issue de Perkins et al., 2021(2)).

C. Taxonomie des différents troubles de la conscience

La plupart des patients dont l'évolution neurologique est favorable après un AC présentent des signes de réveil quelques heures après l'arrêt de la sédation, en médiane entre 2h et 17h en fonction de la drogue sédative utilisée (propofol et midazolam, respectivement)(Paul et al., 2018)(15). Le réveil est généralement défini comme une réponse reproductible à un ordre verbal, en utilisant le score de *Glasgow Coma Scale* (ici, un GCS moteur à 6)(Jennett et al., 1981)(16). Malgré cela, près de 50 % des survivants sont encore inconscients à 72 heures de l'AC. Certaines études rapportent ainsi un réveil avec évolution neurologique favorable jusqu'à 25 jours après l'AC (Lee et al., 2022)(17) (**figure 1.2**). Les facteurs de risque reconnus de retard de réveil sont l'état de choc post-ressuscitation, l'insuffisance rénale aiguë, l'âge supérieur à 59 ans et l'utilisation d'agents sédatifs à demi vie longue (comme le midazolam) comparé aux agents à demi-vie courte (comme le propofol)(Paul et al., 2018 ; Paul et al., 2016)(15,18). L'utilisation de drogues sédatives à demi vie courte doit donc être priorisée, les pratiques de sédations étant malgré tout dépendantes des centres (Devlin et al., 2018)(19).

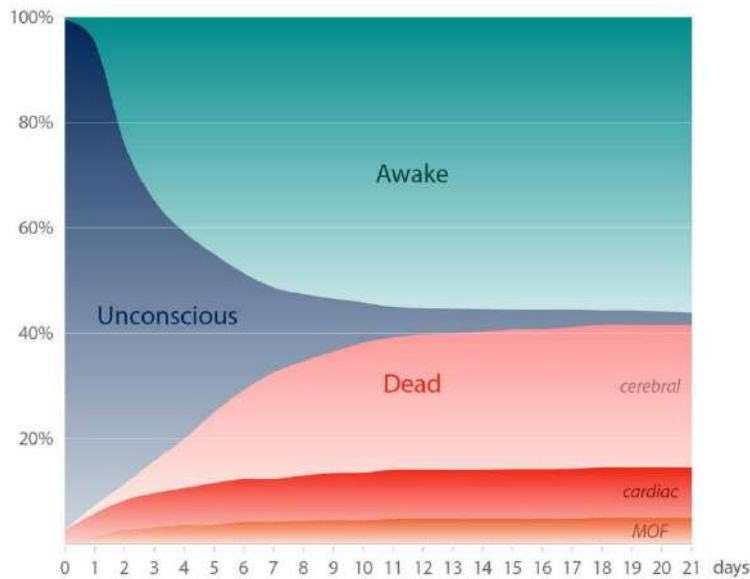


Figure 1.2. Évolution temporelle au cours des trois premières semaines après l'ACR chez 939 patients comateux inclus dans l'essai randomisé TTM1(20). Le graphique en aires empilées montre le pourcentage cumulé de patients qui ont présenté un réveil adapté ou qui sont décédés. Les causes de décès sont également détaillées. Basé sur les données originales de (21,22). Figure issue de Sandroni et al, 2021(13). *Unconscious* : inconscient ; *Awake* : réveil ; *Dead* : décès ; *MOF* : multiple organ failure ; défaillance multi-viscérale. *Cardiac* : cause cardiaque de décès ; *cerebral* : décès d'une limitation des thérapeutiques liée à la défaillance neurologique jugée sévère et irréversible.

Durant cette période de temps, l'état de conscience peut être hautement hétérogène en fonction des patients, et sujet à des variations temporelles importantes. Un examen physique complet utilisant des échelles validées et des définitions rigoureuses est ainsi recommandé, d'une part pour évaluer l'état neurologique le plus précisément possible, mais surtout pour prédire le potentiel de récupération du patient. Le coma est défini comme une absence de vigilance (le patient a les yeux fermés) et de conscience, défini de manière pragmatique par l'absence de conscience de soi ou de son environnement (Plum et al., 1972)(23). Secondairement, les patients peuvent retrouver un état de veille (c'est à dire avec les yeux ouverts) sans signes de conscience, définissant ainsi un trouble de la conscience. Ces troubles de la conscience comprennent en particulier l'"*unresponsive wakefulness syndrome*" (UWS) ou état d'éveil non répondant (autrefois appelé état végétatif/*vegetative state* - VS) et l'état de conscience minimale (*minimal conscious state* - MCS, également appelé *cortically mediated state* - CMS)(Naccache et al., 2018 ; Kondziella et al., 2020)(24,25). Ces troubles de la conscience sont probablement liés à une préservation des fonctions d'éveil de la substance réticulée ascendante activatrice (SRAA) du tronc cérébral (Benghanem et al., 2020)(26) et à une altération persistante des réseaux sus-tentoriels impliqués dans la conscience (Kondziella et al., 2020 ; Comanducci et al., 2020)(25,27). La distinction entre ces différents troubles de la conscience est un point clé, les patients MCS ayant une probabilité plus élevée d'évoluer vers une récupération de la conscience que les patients UWS ou présentant un coma (25,27). Cette

distinction peut être faite grâce à l'utilisation d'échelles cliniques validées, comme la Coma Recovery Scale-revised (CRS-r, Giacino et al., 2004)(28) dont certains items « classent » le patient comme UWS ou MCS (voir **tableau 1**). D'autres troubles de la conscience, comme la dissociation cognitivo-motrice, ne sont mesurables que par des techniques de neurophysiologie ou d'IRM fonctionnelles (Claassen et al., 2019)(29). Ces différents états de conscience et leurs méthodes d'évaluation sont décrits dans la **figure 1.3** et le **tableau 1**.

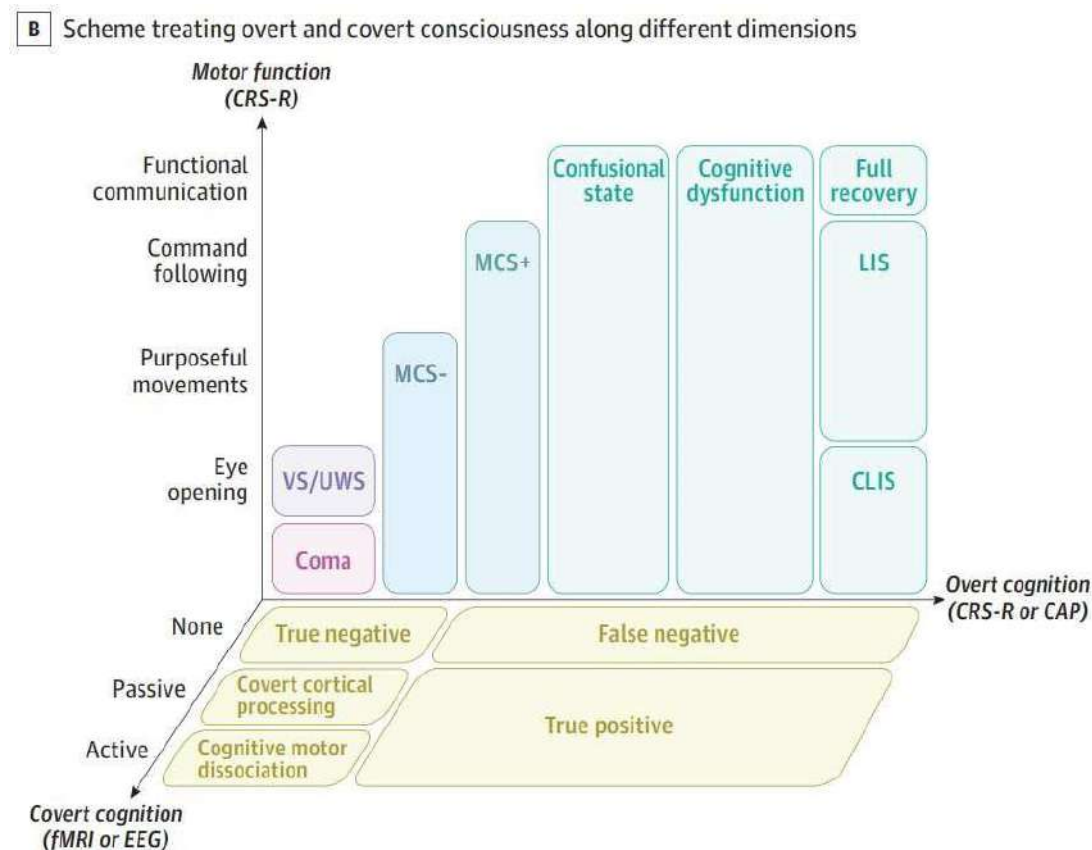


Figure 1.3 : Schéma des différents états de conscience, objectivables à l'aide d'outils cliniques (CRS-r ou CAP) ou paraclinique (IRM fonctionnelle ou EEG). Adapté de Fischer et Edlow., 2024(30). CAP: Confusion Assessment Protocol; CLIS: complete locked-in syndrome; CRS-R: Coma Recovery Scale–Revised; EEG: electroencephalography; fMRI: functional magnetic resonance imaging; LIS: locked-in syndrome; MCS: minimally conscious state; MCS+: minimally conscious state with language function; MCS–: minimally conscious state without language function; UWS: unresponsive wakefulness syndrome; VS, vegetative state.

Etat neurologique	Définition et critères	Echelles et/ou scores
Coma (23)	Absence d'éveil (pas d'ouverture spontanée des yeux) Aucune conscience de soi ou de l'environnement	Glasgow Coma Scale (16,23) Chez les patients intubés : - Four score (31) - RASS (32)
<i>Unresponsive wakefulness syndrome</i> – UWS (antérieurement appelé <i>vegetative state</i> - VS) (16,27,33)	Veille/éveil préservé (ouverture spontanée des yeux) Aucune conscience de soi ou de l'environnement Aucune réponse comportementale soutenue, reproductible et intentionnelle aux stimuli externes Aucune compréhension ou expression du langage Peut présenter des signes comportementaux réflexes tels que la localisation des sons Fonctions autonomes hypothalamiques/tronc cérébral relativement préservées Réflexes crâniens et médullaires préservés de manière variable	Coma recovery scale – revised (CRS-r)(28)
Minimally <i>conscious state</i> - MCS également appelé <i>cortically mediated state</i> - CMS(24,33)	Veille/éveil préservé (ouverture spontanée des yeux) Conscience fluctuante avec des réponses comportementales reproductibles et intentionnelles aux stimuli externes tels que la poursuite visuelle, l'utilisation d'objets, le comportement conditionnel ou l'orientation à la stimulation nociceptive Ne correspond pas nécessairement à une "conscience résiduelle" mais démontre au moins la contribution des réseaux corticaux dans les réponses comportementales	CRS-r(28)
MCS Emergence (25,27,33)	Veille/éveil préservé (ouverture spontanée des yeux) Signes de conscience : suivi de commande, verbalisation intelligible ou communication intentionnelle	CRS-r(28)
<i>Cognitive-motrice dissociation</i> - CMD(29)	Veille/éveil préservé (ouverture spontanée des yeux) Absence ou très peu de preuves comportementales de conscience mais preuves empiriques de la suivie de commandes via l'IRMf, le qEEG ou des mesures indirectes similaires de la réponse cérébrale au langage parlé.	Dissociation entre la dysfonction motrice comportementale et les fonctions cognitives supérieures préservées, mesurables uniquement par des techniques fonctionnelles(29,34)

Délirium (35)	Trouble aigu et fluctuant de la conscience : attention et altération de la cognition associées à une hyperactivité ou une hypoactivité motrice.	CAM-ICU et/ou ICD-SC (35,36)
---------------	---	------------------------------

Tableau 1. Définition des différents troubles de conscience en soins critiques, et échelles validées pour leur diagnostic. 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*.

D. Le challenge de la neuro-pronostication

Prédire l'évolution neurologique à long terme de ces patients présentant un trouble de conscience en post AC est un enjeu majeur pour plusieurs raisons : informer les proches du patient le plus précisément possible, mais également éviter de maintenir des soins de réanimation invasifs chez des patients présentant des lésions cérébrales sévères et irréversibles et ainsi éviter l'obstination déraisonnable. Enfin, il s'agit également de ne pas décider d'une LATA chez des patients qui pourraient présenter une évolution neurologique favorable à terme. À ce jour, la plupart des études explorant les indicateurs pronostiques se sont concentrées sur la prédiction de l'évolution défavorable (Sandroni et al., 2020 ; Nolan et al., 2021)(37,38). Le défi est ainsi d'identifier des marqueurs présentant la spécificité la plus élevée et donc le taux de faux positifs le plus faible, afin de minimiser la possibilité de prédiction pessimiste erronée. Cependant, la plupart de ces études présentent plusieurs risques de biais :

- Tout d'abord, le manque d'aveugle induit un risque de prophétie auto-réalisée, car les résultats des examens sont parfois utilisés pour les décisions de LATA. Pour limiter ce risque, les recommandations actuelles sont basées sur les indicateurs les plus robustes (c'est-à-dire présentant la spécificité la plus élevée), qui doivent être combinés les uns aux autres dans le cadre d'une approche multimodale. De plus, certaines études ont été menées dans des pays qui pratiquent peu voir pas de LATA pour des raisons majoritairement culturelles (Corée du Sud ou Japon, par exemple)(Hayamizu et al., 2023)(39), confortant les résultats des études menées en Europe ou aux USA où les LATA sont plus fréquemment pratiquées.
- Un autre biais potentiel est l'utilisation d'échelles différentes pour évaluer le pronostic neurologique selon les études. L'échelle la plus utilisée est la catégorie de performance cérébrale (*Cerebral Performance Category CPC*). Le niveau CPC est défini comme tel : CPC 1 (pas de séquelles neurologiques ou séquelles minimales), CPC 2 (séquelles modérées), CPC 3 (séquelles sévères), CPC 4 (état végétatif ou coma persistant) CPC 5 (décès). Dans la littérature, un niveau CPC 1-2 est généralement considéré comme une évolution favorable,

bien que certaines études définissent l'évolution favorable comme un CPC 1-3, soulignant les enjeux éthiques et sociétaux de ce qui est considéré comme une prédiction d'un niveau de handicap « acceptable ». Malgré son utilisation répandue, l'échelle CPC présente une précision limitée pour la discrimination des handicaps légers à modérés et ne permet pas d'identifier des troubles des fonctions psycho-cognitives. Le CPC ne discrimine pas non plus les causes de décès liées aux lésions neurologiques vs les autres causes (tous considérés comme CPC 5), alors que le décès en réanimation peut survenir après le réveil du patient, d'un nouvel AC par exemple (environ 4,2 % des patients). Ces patients sont ainsi « mal classés » en niveau CPC 5 alors qu'ils ne présentaient pas d'*HIBI*. L'utilisation du "best CPC" observé pendant le séjour à l'hôpital (et non le CPC à la sortie ou à 3 mois) pourrait limiter ce biais (Taccone et al., 2019)(40). Dans plusieurs études récentes, des échelles plus précises sont utilisées, telles que la GOS-Extended (GOS-E, variant de 1 à 8)(Wilson et al., 1998)(41) ou l'échelle de Rankin modifiée (mRS, de 0 à 6) (Arrich et al., 2009)(42)(figure 1.4).

Cerebral performance category CPC	
CPC 1	Good cerebral performance; conscious, alert, able to work, might have mild neurologic or psychologic deficit.
CPC 2	Moderate cerebral disability; conscious, sufficient cerebral function for independent activities of daily life. Able to work in sheltered environment.
CPC 3	Severe cerebral disability; conscious, dependent on others for daily support because of impaired brain function. Ranges from ambulatory state to severe dementia or paralysis.
CPC 4	Coma or vegetative state; any degree of coma without the presence of all brain death criteria. Unawareness, even if appears awake (vegetative state) without interaction with environment; may have spontaneous eye opening and sleep/awake cycles. Cerebral unresponsiveness.
CPC 5	Brain death; apnea, areflexia, EEG silence, etc.

GOS-Extended	
1 = Dead	Dead
2 = Vegetative state	Absence of awareness of self and environment
3 = Lower severe disability	Needs full assistance in ADL
4 = Upper severe disability	Needs partial assistance in ADL
5 = Lower moderate disability	Independent, but cannot resume work/school or all previous social activities
6 = Upper moderate disability	Some disability exists, but can partly resume work or previous activities
7 = Lower good recovery	Minor physical or mental deficits that affects daily life
8 = Upper good recovery	Full recovery or minor symptoms that do not affect daily life

Modified Rankin scale	
SCORE	DESCRIPTION
0	No symptoms at all
1	No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
2	Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
3	Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
4	Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
5	Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
6	Dead

Figure 1.4. Détail des échelles communément utilisées pour évaluer l'évolution neurologique à long terme. CPC : cerebral performance category; GOS-E : Glasgow outcome scale - extended;

- Le délai de l'évaluation neurologique est un autre biais majeur, car il varie considérablement entre les études alors que l'état neurologique du patient peut s'améliorer avec le temps. Dans certaines études, le CPC à la sortie de l'hôpital s'améliorait chez 14,5 % des patients à 6 mois, soulignant ainsi que l'évolution neurologique ne doit pas être évaluée trop tôt

(Geocadin et al., 2019 ; Ruijter et al., 2019)(43,44). Globalement, l'évaluation à 3 mois de l'AC semble être un délai raisonnable pour évaluer les séquelles neurologiques.

- Enfin, une source importante de biais concernant l'évaluation neurologique des patients en post AC concerne l'effet des facteurs confondants potentiels. Il peut s'agir de certains désordres métaboliques (dysnatrémie, hypoglycémie), d'encéphalopathies de causes diverses (hépatique, médicamenteuse, toxique ou liée au sepsis) mais surtout de l'effet résiduel de la sédation utilisée à la prise en charge initiale. En effet, la sédation est souvent utilisée chez ces patients afin d'optimiser la prise en charge post ressuscitation (gestion de l'état de choc, neuroprotection par contrôle ciblé de la température -CCT- réalisé durant les premières 24 heures, ventilation mécanique, procédures invasives), mais elle peut altérer la prédiction du pronostic de différentes manières. La sédation peut retarder le réveil, modifier l'examen clinique et altérer certains marqueurs neurophysiologiques. Ces différents points encouragent l'utilisation de doses légères à modérées de sédation (< 3 mg/kg/h de propofol, qui semblent avoir un effet mineur sur la valeur pronostique de l'EEG dans l'étude de Ruijter et al., 2019)(44), et l'utilisation de drogues à demi-vie courte (propofol plutôt que midazolam)(Paul et al., 2018)(15). Il est important de souligner que les recommandations de bonnes pratiques de sédation des patients de soins critiques encourage l'utilisation de la dose minimale efficace, et l'arrêt de la sédation quotidienne, ce qui a induit des modifications importantes de pratiques ces 20 dernières années(19,45,46)(Kress et al., 2000 ; Devlin et al., 2018 ; Stollings et al., 2022).

Afin de minimiser le risque de prédiction faussement pessimiste, les recommandations internationales suggèrent d'utiliser une approche multimodale pour la prédiction de l'évolution défavorable (Nolan et al., 2021)(38), combinant au moins deux marqueurs parmi les six outils listés dans la **figure 1.5**. Ces différents marqueurs sont reconnus individuellement comme hautement spécifiques de l'évolution défavorable (faible taux de faux positifs), bien que leurs sensibilités soient faibles à modérées (variant de 10 à 55% dans l'étude de Moseby-Knappe et al., 2020)(47).

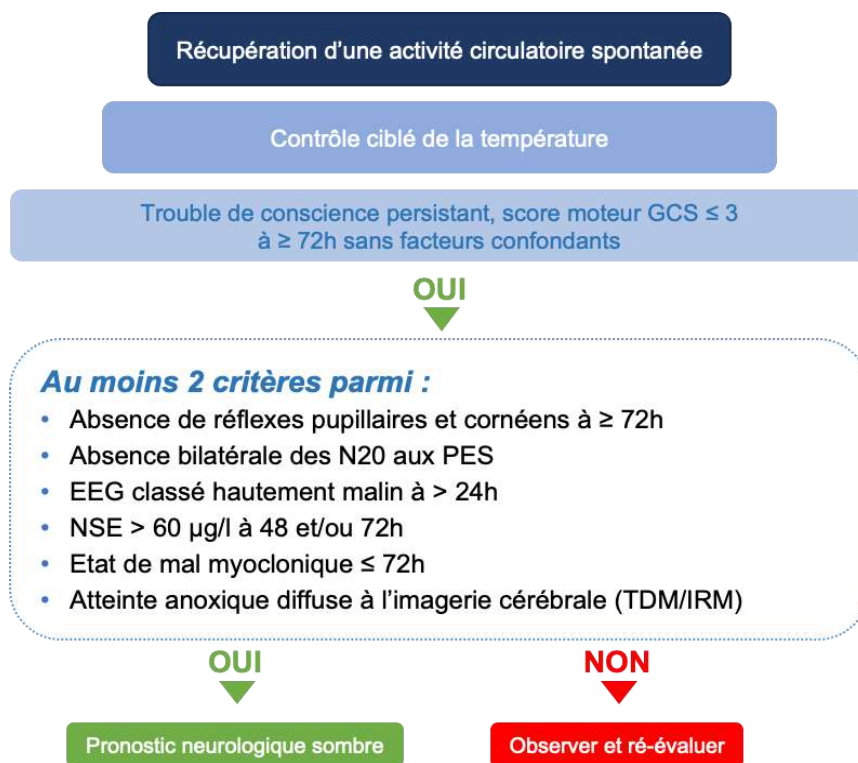


Figure 1.5 : Algorithme d'évaluation du pronostic neurologique proposé par les recommandations de l'European Resuscitation Council (ERC) et de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) en 2021 (adapté de Nolan et al., 2021)(38). NSE : Neuron Specific Enolase

Concernant les performances de cet algorithme, il permet de prédire l'évolution neurologique défavorable dans environ 32 % des cas, le pronostic restant "indéterminé" dans 68 % des cas (Bongiovanni et al., 2020)(48). Parmi ces patients en « zone grise », environ 2/3 vont finalement présenter une évolution favorable à 3 mois, soulignant encore une fois que le retard de réveil s'accompagnant d'une évolution neurologique favorable n'est pas une situation rare en post AC. D'autres études plus récentes ont observé des performances pronostiques supérieures pour prédire l'évolution défavorable, de l'ordre de 50% dans l'étude du réseau national Français *After Rosc* (Bougouin et al., publication en préparation), et de 69% dans l'étude d' Arctadius et al. (2024)(49). Ces divergences de performances selon les études peuvent être liées au fait que les populations incluses étaient différentes (délai d'évaluation, sévérité initiales des patients) et de critères pronostiques légèrement différents (utilisation des critères de l'algorithme pronostique de 2015 et non de 2021 dans l'étude de Bongiovanni et al). Malgré cela, ces résultats suggèrent que cet algorithme pronostic est perfectible, et qu'il est donc nécessaire d'identifier de nouveaux marqueurs prédictifs de l'évolution défavorable, mais également des indicateurs du pronostic favorable. En effet, l'identification précoce (c'est-à-dire dans les 24-72h post AC) de marqueurs prédictifs de

l'évolution favorable pourrait inciter le réanimateur à maintenir les thérapeutiques invasives de réanimation, voire à renforcer la prise en charge chez des patients parfois instables (nécessité d'assistance circulatoire extracorporelle de type ECMO veino-artérielle ou veino-veineuse, d'épuration extra-rénale, de support vasopresseur à forte dose, discussion de chirurgie urgente en cas d'ischémie mésentérique etc).

Pourtant, les marqueurs prédictifs de l'évolution favorable restent actuellement débattus dans la littérature :

- L'EEG est un bon indicateur du fonctionnement cérébral en post AC (Rossetti et al., 2016)(50). Chez ces patients, une terminologie a été proposée, afin de standardiser l'interprétation des patterns EEG. Ainsi, la terminologie EEG spécifique aux soins critiques proposée par l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) en 2012 (Hirsch et al., 2012 ; Hirsch et al., 2021)(51,52) a été adaptée par l'équipe de Westhall et al. en 2016(53). Cette classification propose de définir des patterns « hautement malins » (incluant les tracés de *suppression* avec ou sans anomalies périodiques surajoutées et de *burst suppression*), « malins » (incluant le pattern EEG discontinu, de *low-voltage*, aréactif, la présence de crises électroencéphalographiques, les anomalies périodiques ou rythmiques abondantes et diffuses et enfin la réversion du gradient antéro-postérieur du rythme de fond) et « bénins » (définis par l'absence de pattern malin ou hautement malin, et correspondant donc à un tracé continu ou sub-continu, d'amplitude normale et réactif). Certaines études récentes suggèrent ainsi qu'un pattern bénin observé entre 12 et 72h post AC est prédictif de l'évolution favorable, avec une valeur prédictive positive (VPP) variant de 60 à 94% selon les études (Benghanem et al., 2019 ; pour une revue, voir Sandroni et al., 2022)(54,55). En revanche, la valeur pronostique de ce pattern EEG bénin observé plus tardivement (>7 jours post AC) semble inférieure, bien qu'il existe moins de données dans la littérature (Bouchereau et al., 2022)(56). De plus, ce pattern EEG bénin peut être suboptimal, car cette définition ne prend pas en compte les différences d'amplitude et de fréquences du rythme de fond, souvent corrélées à la gravité des lésions cérébrales (Tziakouri et al., 2023)(57). Par ailleurs, l'analyse de la réactivité EEG est souvent rendue dichotomique (absente/présente) alors qu'il existe probablement une relation linéaire entre le nombre de stimulations qui induisent une réactivité et la sévérité des lésions neurologiques, d'une manière « dose dépendante » (Admiraal et al., 2020)(58).

- De même, le taux sanguin du biomarqueur de lésions neuronales *Neuron Specific Enolase* (NSE) pour prédire le pronostic favorable est également débattu. Une étude récente suggère que l'association d'un EEG bénin et d'un taux de NSE < 41 µg/l dans les premières 72 heures de l'AC était hautement prédictif de l'évolution favorable (Vanat et al., 2023)(59).

- L'évaluation du réflexe pupillaire à l'aide d'outils quantitatifs comme la pupillométrie automatisée a récemment été évaluée. Cette analyse automatisée du réflexe photomoteur permet d'analyser plusieurs paramètres (diamètre pupillaire, variation du diamètre pupillaire, vitesse de constriction pupillaire, vitesse de dilatation pupillaire, latence du réflexe photomoteur), associés dans un score composite appelé *neurological-pupil index* (NPI) qui varie de 0 à 5. Ainsi, un index NPI <2 est reconnu comme un marqueur robuste d'évolution défavorable (Oddo et al., 2018)(60). En revanche, la valeur pronostique d'un score NPI normal (c'est-à-dire > 4) pour la prédiction du pronostic favorable n'a été que très peu étudiée.

- Enfin, l'imagerie cérébrale, et en particulier l'IRM cérébrale pourrait également participer à la détection des patients présentant un pronostic neurologique favorable. Cependant, les données sur la corrélation entre absence de lésions anoxo-ischémiques à l'IRM et le pronostic favorable sont limitées (pour une revue, voir Sandroni et al., 2022)(55).

Ainsi, certaines études récentes suggèrent que l'utilisation combinée de ces facteurs pourrait être hautement prédictif de l'évolution favorable, constituant une information capitale pour l'adaptation du projet de soins (Bang et al., 2024; Vanat et al., 2023)(59,61).

Nous avons ici majoritairement développé le challenge de la neuropronostication des patients en post-AC, car il s'agit de la population pour laquelle ces marqueurs ont été les mieux évalués. Pourtant, il existe de nombreuses autres étiologies d'agression cérébrale qui peuvent induire un trouble de la conscience, telles que le traumatisme crânien (TC) grave, l'AVC ischémique ou hémorragique, l'hémorragie sous arachnoïdienne, les encéphalites infectieuses ou inflammatoires (dys-immunes ou paranéoplasiques), et certaines encéphalopathies sévères (métaboliques, médicamenteuses, toxiques, hépatiques ou liées au sepsis). Les marqueurs pronostiques qui ont été évalués dans ces différentes populations sont globalement les mêmes que ceux décrits dans l'AC, mais leurs valeurs pronostiques semblent être inférieures comparées à l'anoxie cérébrale (Comanducci et al., 2020 ; Alkhachroum et al., 2022 ; Benghanem et al., 2024 ; Benghanem et al., 2022 ; Fischer et Edlow., 2024 ; Gao et al., 2020 ; Sonnevile et al., 2023 ; Bircak-Kuchtova et al., 2023 ; Jeantin et al., 2023 ; Sarton et al., 2021 ; Richter et al., 2022 ; Sangare et al., 2023) (27,30,34,62–70). La nécessité de développer de nouveaux marqueurs pronostiques semble donc essentielle pour ces différentes étiologies d'agressions cérébrales.

Ainsi, les outils neurophysiologiques et en particulier les potentiels évoqués auditifs pourraient permettre de réduire la « zone d'incertitude » des patients inconscients en réanimation.

E. Intérêts des marqueurs neurophysiologiques

Dans le cadre de cette thèse, nous avons publié trois revues de la littérature dans des journaux à comité de lecture (la revue internationale *Annals of Intensive Care* et la revue Française *Médecine Intensive Réanimation*) qui résument la place des marqueurs neurophysiologiques dans l'évaluation du pronostic neurologique post agression cérébrale aiguë.

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

Dans ce premier travail, nous avons résumé les données de la littérature actuelle sur la place de l'EEG et des potentiels évoqués en post AC. Nous avons décrit les conditions d'enregistrement de différents outils de neurophysiologie, les potentiels facteurs confondants (sédation, hypothermie, délai d'enregistrement), l'apport de l'EEG précoce pour prédire l'évolution neurologique favorable et défavorable, et l'intérêt des analyses quantitatives de l'EEG. Nous avons également décrit l'apport des potentiels évoqués somesthésiques (PES), auditifs précoces (PEAP), de moyennes latences (PEAML) et tardifs (PEAT). Enfin, nous avons proposé un algorithme de neuro-pronostication adapté de l'algorithme des recommandations Européennes (Nolan et al., 2021)(38), incluant la place des différents outils de neurophysiologie (**Figure 1.6**).

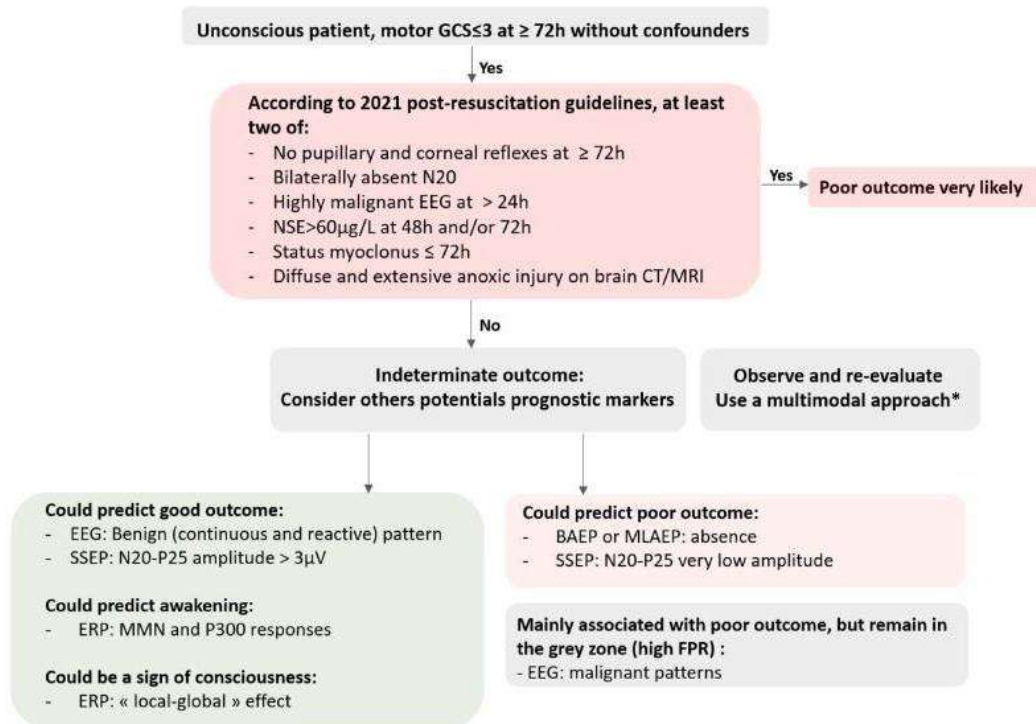


Figure 1.6. Algorithme de neuro-pronostication utilisant des marqueurs neurophysiologiques, en complément des recommandations de l'ERC/ESICM 2021. * Nous suggérons d'utiliser une approche multimodale, incluant des marqueurs pronostiques non neurophysiologiques (biomarqueurs comme la NSE, l'imagerie cérébrale, les réflexes pupillaires et cornéens, et le statut myoclonus). BAEP : *brainstem auditory evoked potential*, TDM : Tomodensitométrie, EEG : *Électroencéphalogramme*, ERP : *event related potentials*, GCS : *Glasgow coma scale*, MLAEP : *middle latency auditory evoked potential* MRI : *magnetic resonance imaging*, NSE : *neuron specific enolase*, SSEP : *somato-sensory evoked potentials*.

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., somato sensory 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

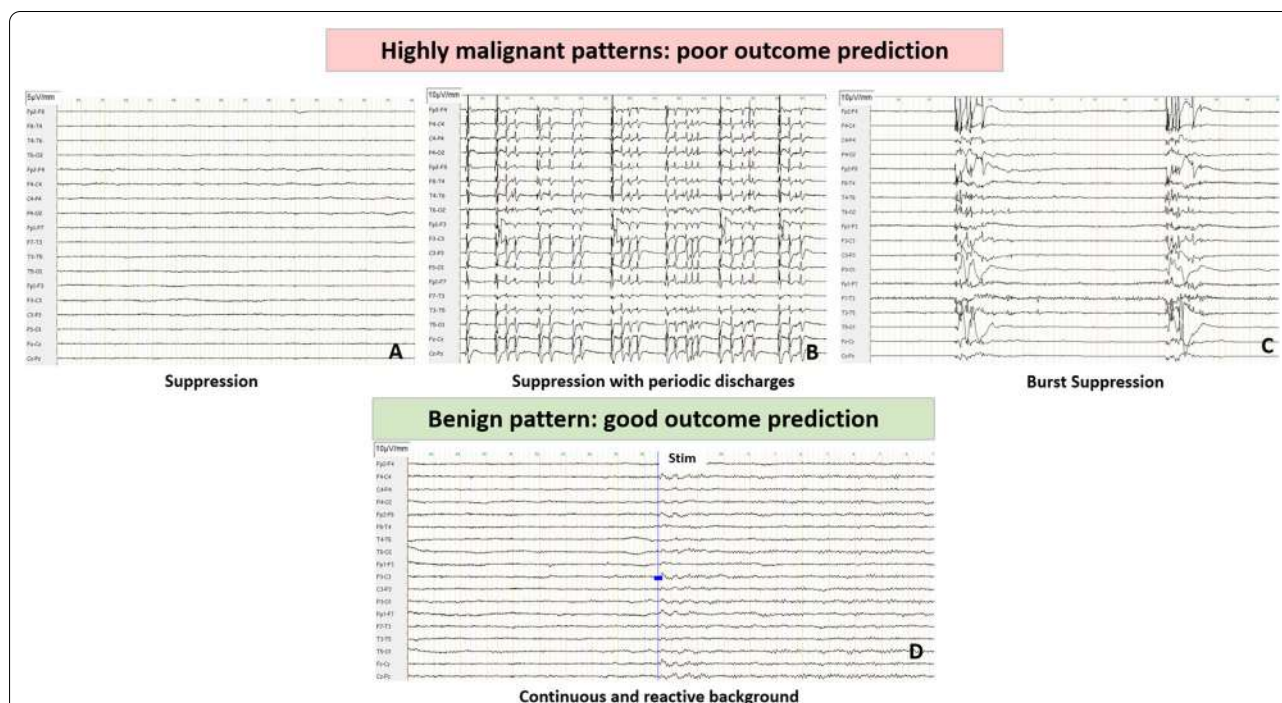


Fig. 1 Highly malignant and benign EEG patterns (adapted from Westhall et al. [58] and ACNS terminology [32]). **A, B, C** Figures represented EEG longitudinal montage showing highly malignant patterns. **A** Suppression, defined as suppressed EEG background (amplitude < 10 μ V all the time of the recording) 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

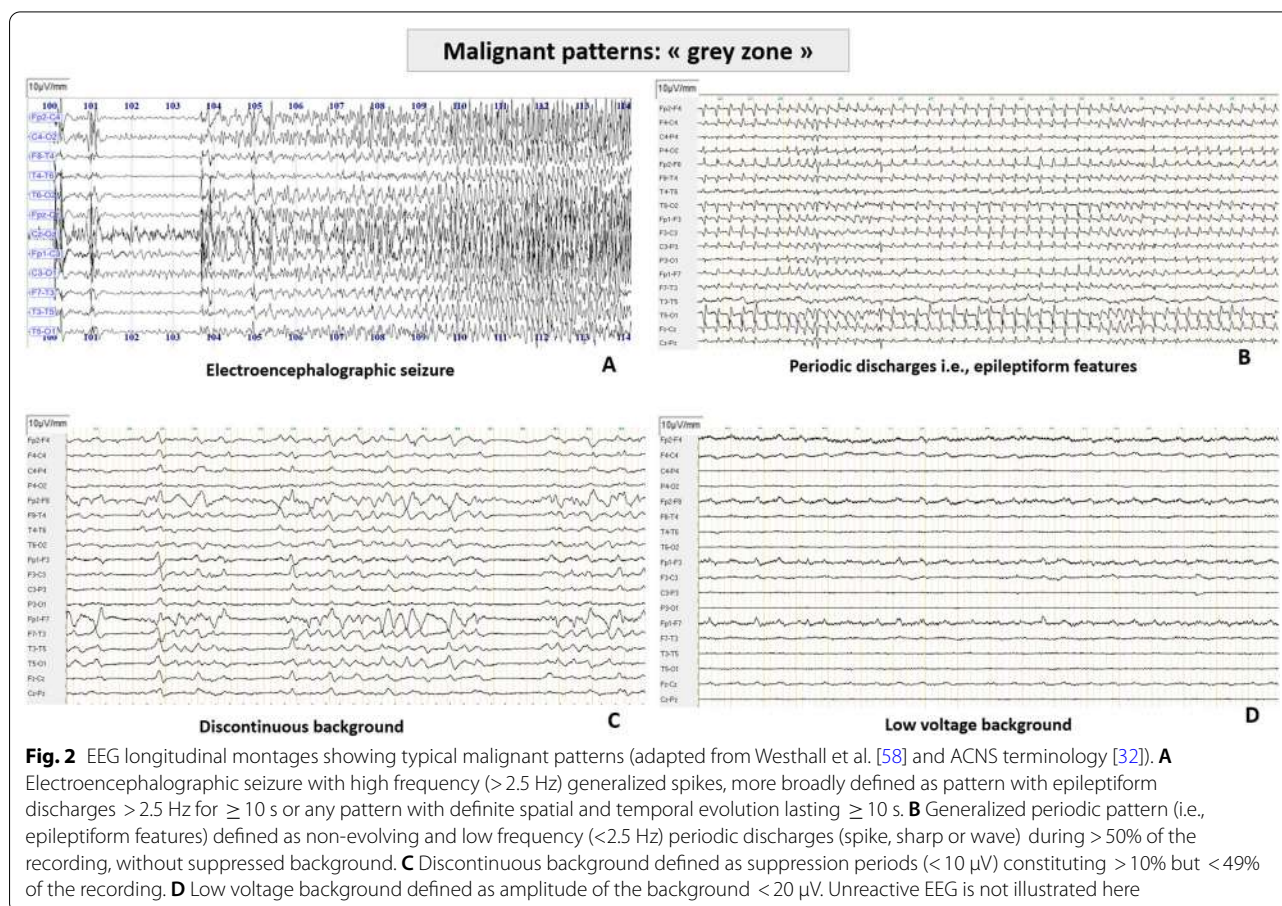
according to the timing of assessment and recent studies suggest that prognostic value of early EEG (obtained 12 to 24 h after CA) may be better than later recordings (see below). These results suggest that physicians should carry out EEG recording at 24 h and at 48–72 h after CA [31]. Importantly, neuro-prognostication 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 μ V), discontinuous (amplitude < 10 μ V during 10–49% of the EEG recording), burst suppression (< 10 μ V during > 50% and < 99%, with identical



or non-identical bursts) or suppression background (<10 μ V 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 μ V); 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 \geq 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 \geq 10 s or any pattern with a temporo-spatial evolution of the discharges lasting \geq 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 μ g/kg/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

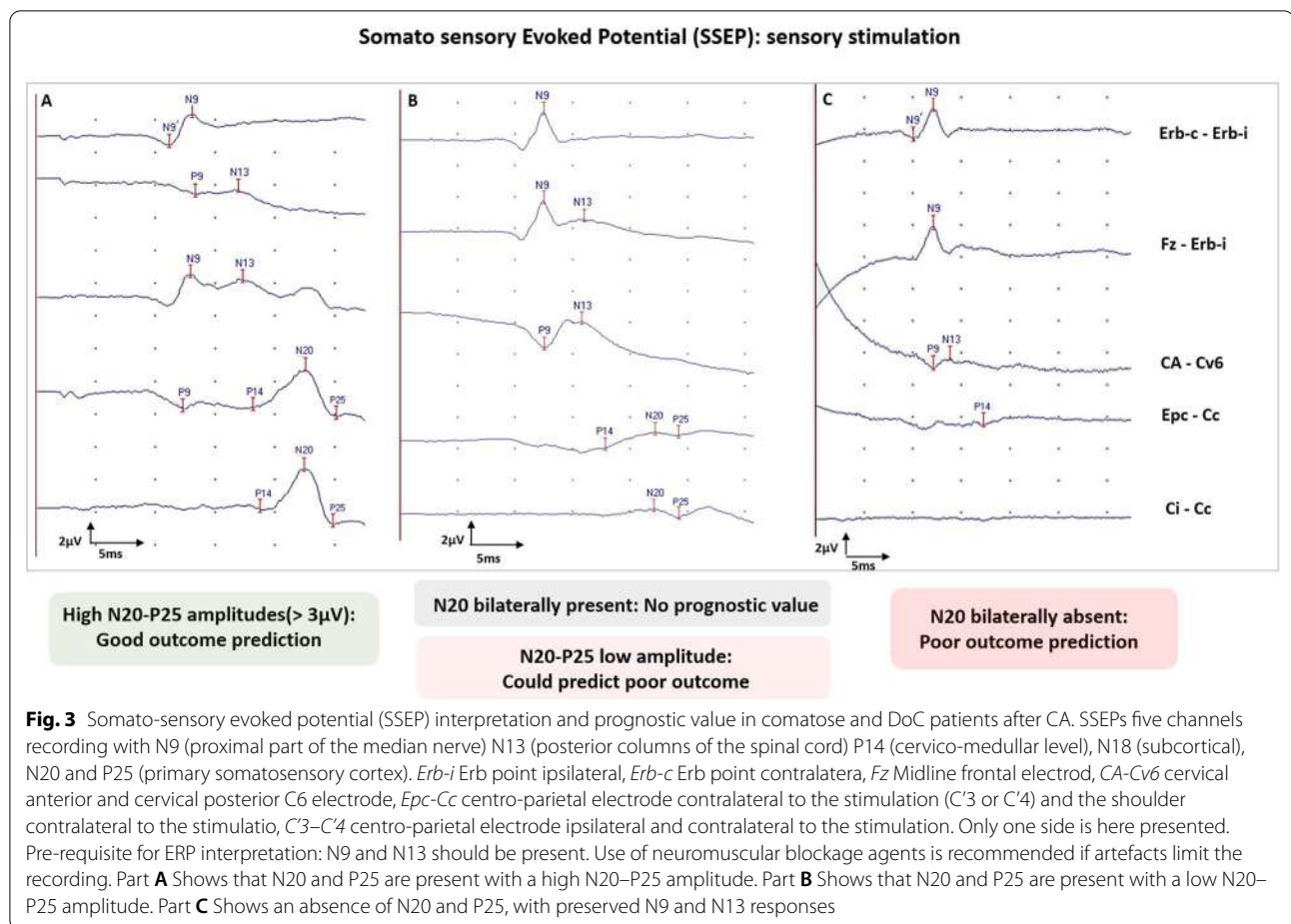
Evoked potentials (EPs) are neural responses time-locked to some stimulus. EPs differ from EEG signals as they are stimulus induced and represent the summated activities of large populations of neurons firing in synchrony, requiring the average of numerous stimulations. EP components are named according 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.

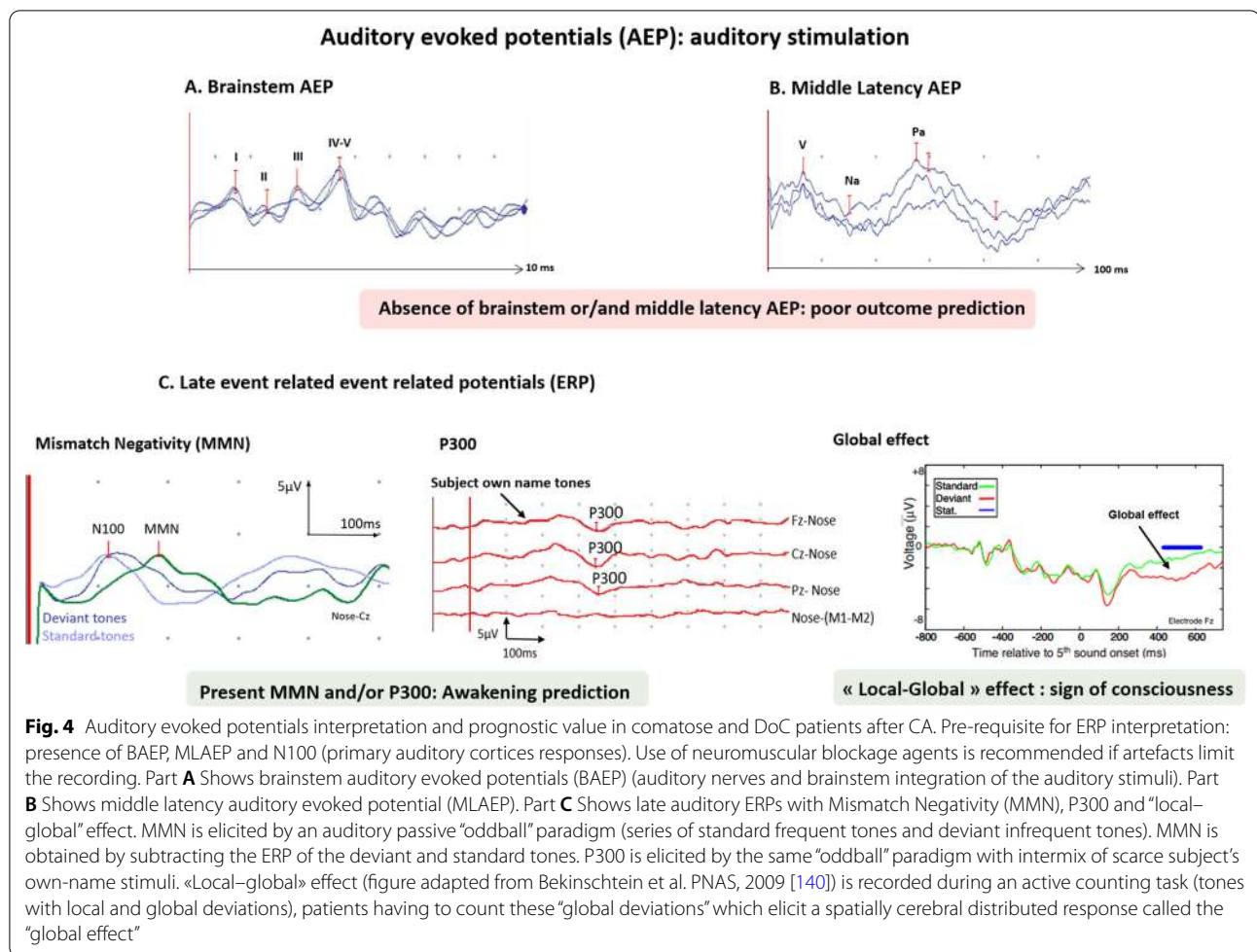
Concerning prognostic value, bilateral absence of N20 is recognized as the most robust marker of poor outcome (FPR 0%, CI95% (0.001–0.047)) [41, 112, 113] including in a population, where WLST was not performed [65]. Bilateral N20 absence probably reflects the severity of HIBI, as all patients with a 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].

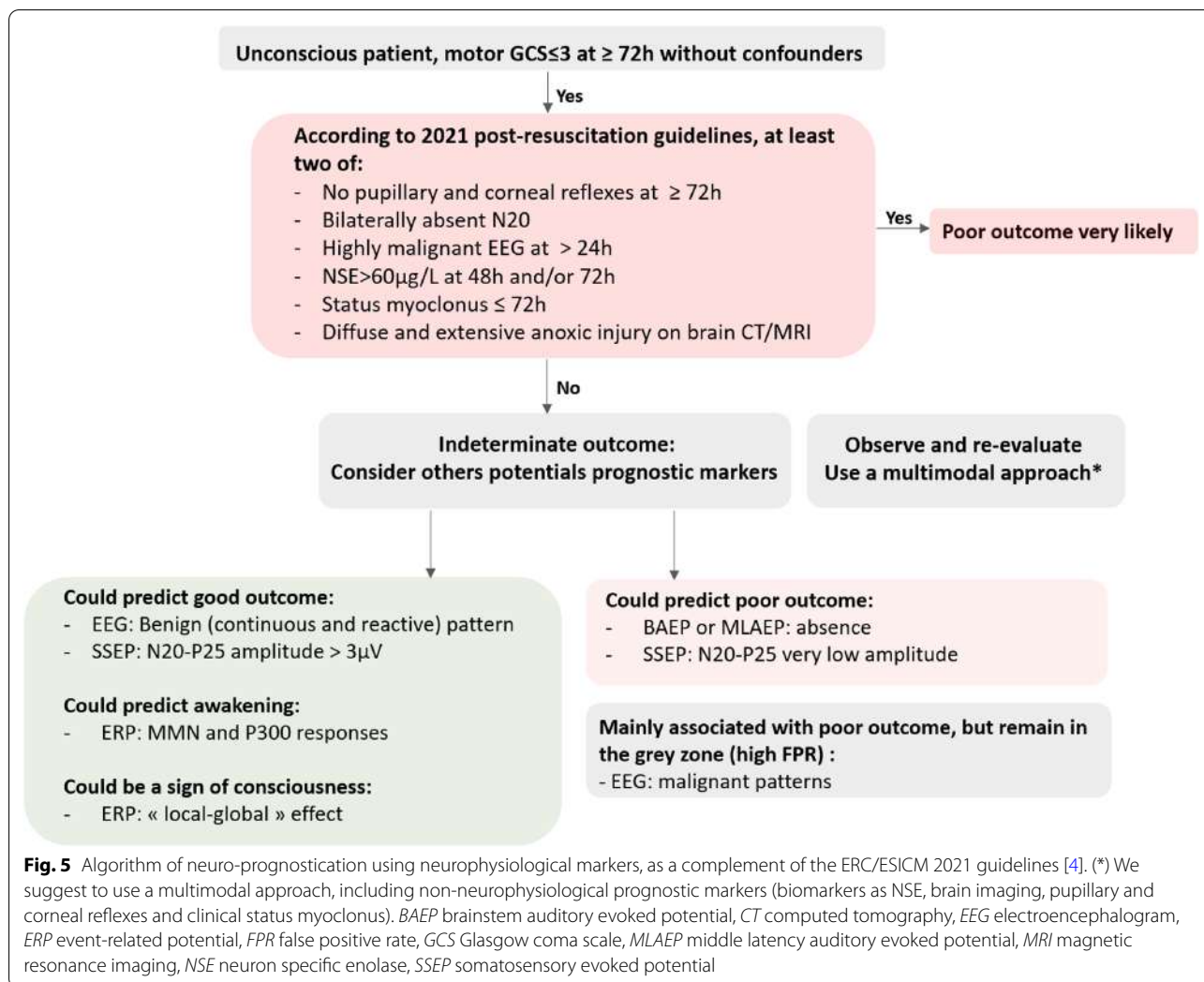
P300 responses evoked by subject’s own name

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* mai. 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 neuropathologic features. *Semin Neurol*. 1997;17(2):105–11.
- Luauté J, Maucort-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/WNP.0000000000000806>.
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. Duetz 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, Ligot 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, Takkunen 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)

J'ai également rédigé deux revues pédagogiques qui portent sur l'intérêt des outils neurophysiologiques pour le réanimateur, publiées dans la revue de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) *Médecine Intensive Réanimation*.

2. « L'EEG en réanimation : quel intérêt? Comment l'interpréter »
Benghanem S, Pruvost Robieux E, Gavaret M, *Médecine Intensive Réanimation*, 2023.
3. « Comprendre l'EEG quantitatif et les potentiels évoqués en soins critiques »
Benghanem S, Pruvost Robieux E, Hermann B, *Médecine Intensive Réanimation*, 2024.

ARTICLE ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

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}

Reçu le 4 janvier 2023 ; accepté le 14 août 2023.

© SRLF 2023.

Résumé

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.

Mots-clés : électroencéphalogramme, état de mal épileptique, arrêt cardiaque, pronostic

Abstract

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.

Keywords: electroencephalogram, status epilepticus, cardiac arrest, prognosis

* Dr Sarah Benghanem

Médecine Intensive Réanimation, Cochin APHP, Paris, France

✉ sarah.benghanem@aphp.fr

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.



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).

Électrogénèse

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),

Abréviations

AC	: arrêt cardiaque
ACNS	: <i>American Clinical Neurophysiology Society</i>
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	: <i>herpes simplex virus</i>
NMDA	: N-Méthyl-D-Aspartate
TC	: traumatisme crânien
μV	: microvolt

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.

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 corréliser les modifications électriques aux manifestations cliniques [3]. L'environnement de réanimation est souvent responsable de nombreux artéfacts (mouvements, ventilation mécanique, couverture chauffante, nutrition, matelas pneuma-

tique, seringues électriques, etc.), nécessitant de limiter les dispositifs non essentiels durant l'enregistrement. Si des artefacts 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 anti-épileptiques, traitements potentiellement neurotoxiques [10].

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)

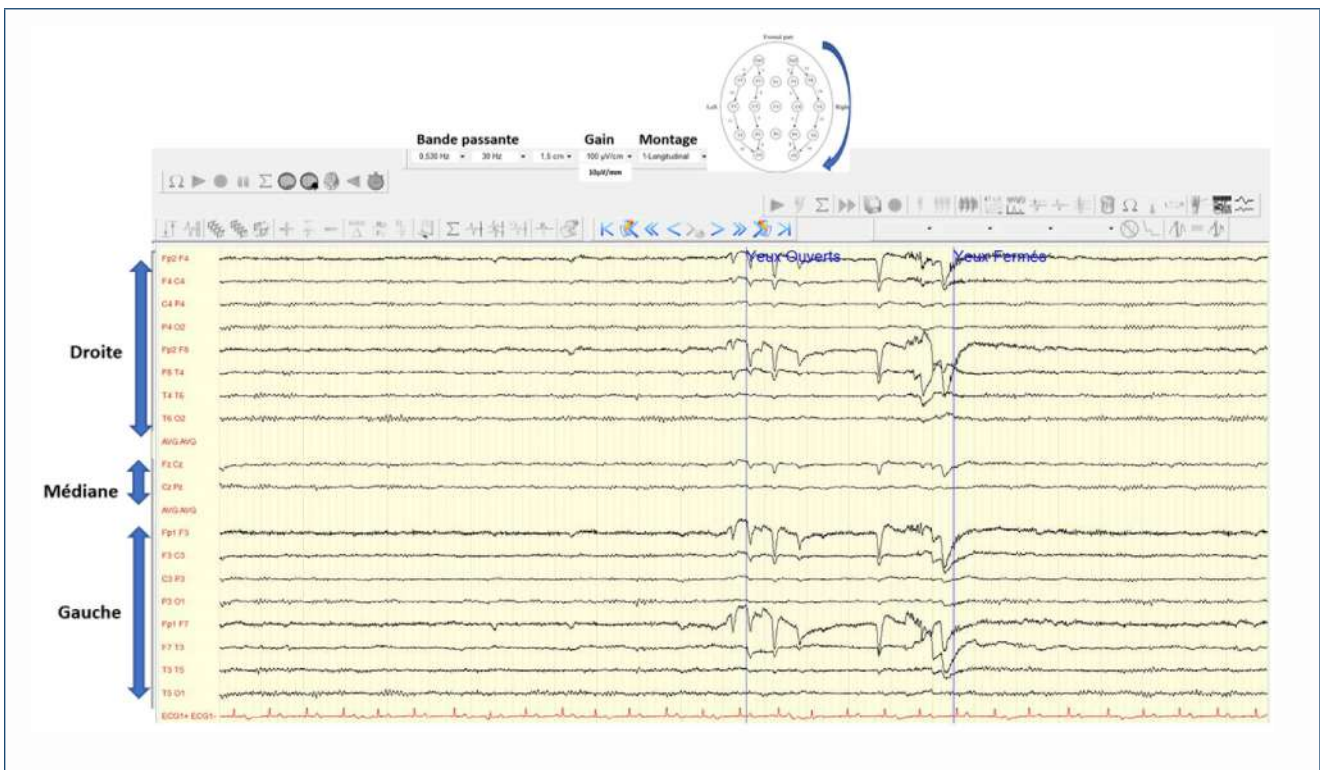


Figure 1 - Exemple d'EEG normal, 20 électrodes, montage longitudinal.

Pour les labels des électrodes (FP = fronto-polaire, F = frontal, P = pariétal, T = temporal, O = occipital), les chiffres **pairs** désignent les électrodes droites, les chiffres **impairs** les électrodes gauches, la **lettre z** est utilisée pour les électrodes de la ligne médiane.

On observe un rythme alpha défini par sa topographie postérieure, sa fréquence dans la bande alpha, et sa réactivité (disparaissant) à l'ouverture spontanée des yeux.

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.

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. À 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 dérivation 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 $\geq 1 \text{ Hz}$ en fréquence [11].

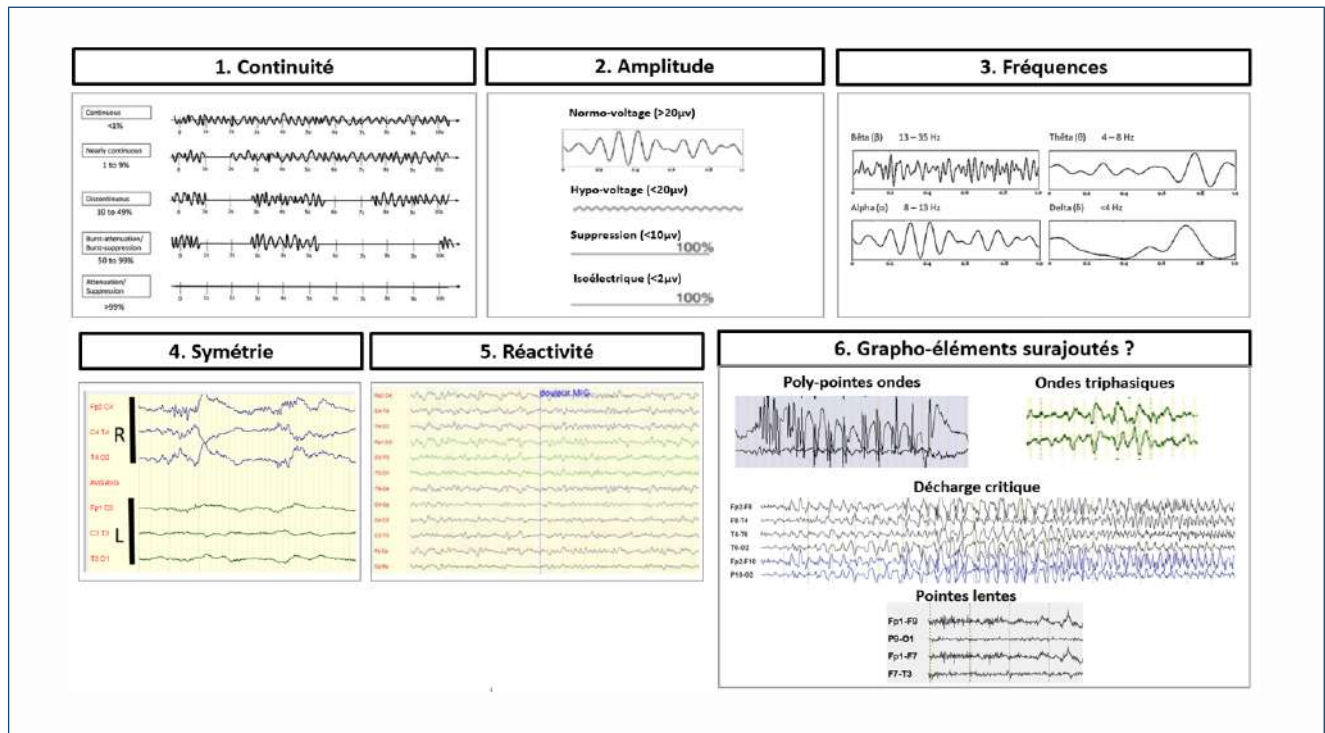


Figure 2 - Illustration de l'approche systématique de lecture de l'EEG

(Adapté de Velly *et al*, Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 31 (2012) [55] et de Hirsch *et al*, J Clin Neurophysiol. 2021 [11]).

L'activité de fond, les éventuels grapho-éléments, la réactivité aux stimulations sont étudiés.

L : left ; R : right ; μV : microvolt ; MIG : membre inférieur gauche.

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].

Grapho-éléments

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

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 aiguë négative de morphologie raide et de durée < 0,5 s). 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 $\geq 0,5$ secondes, et prédomine sur les dérivations 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 dérivations supra-sylviennes (Figure 3).

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 ($> 70 \mu\text{V}$). 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.

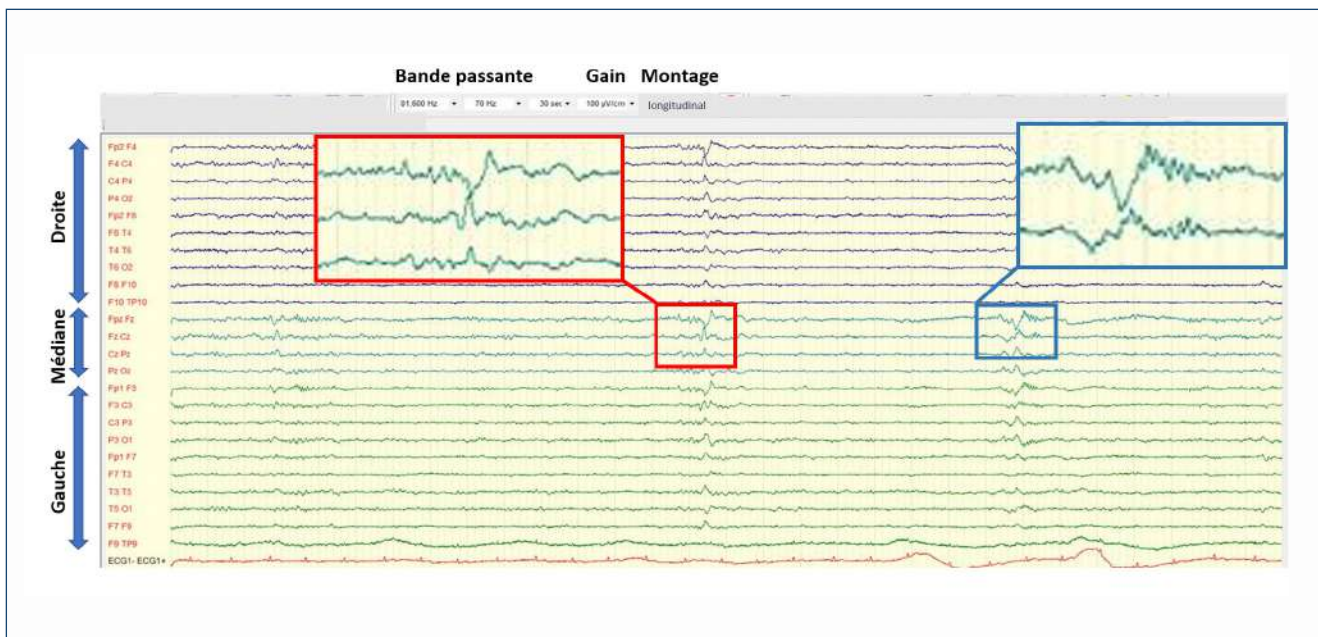


Figure 3 - Figures physiologiques du sommeil lent. EEG montage longitudinal.

On observe des pointes vertex (carré rouge) prédominant à l'endormissement puis des fuseaux de sommeil (carré bleu) prédominant au cours du stade 2 du sommeil lent.

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 « *brushs* ») [16].

Répartition spatiale des grapho-éléments

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

Organisation spatiale et temporelle des grapho-éléments

L'organisation temporelle des grapho-éléments pathologiques peut être sporadique/isolée, périodique, pseudo-périodique 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 (\geq 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].

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].

Intérêt en réanimation

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

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 en 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 égale-



Vidéo 1* - Enregistrement d'une crise focale pauci-clinique chez une patiente de 75 ans présentant un syndrome confusionnel sans mouvement anormal, dans un contexte d'hématome sous-dural droit post chute.

Début de la crise à 00:06 sec de la vidéo. On objective des grapho-éléments à type de pointes lentes rythmiques focales puis diffuses. On met en évidence une organisation temporelle devant l'accélération de la décharge (00:41 sec) puis un ralentissement de la fréquence des anomalies (00:54 sec) et enfin une fin de crise à 01:08 secondes. Absence de réactivité à l'appel.

*Cette vidéo est disponible en e-component sur le site de la revue.

ment 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 cérébrlésés, 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 convulsivants. 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 cérébrlésés. 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].

Tableau 1 (1/2) - 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	Tracés	Définition	Taux de faux positifs (%) avec IC95 (%)* pour prédire l'évolution défavorable (Échelle CPC 3-4-5)
EEG hautement malin ≥ 24h après AC			
	Suppression	Suppression du rythme de fond (< 10 µV) durant toute la durée du tracé. Pas de figures surajoutées.	0 % IC95 (0-11,7)
	Suppression et anomalies périodiques	Suppression du rythme de fond (< 10 µV) durant toute la durée du tracé. Avec anomalies/ grapho-éléments périodiques surajoutés.	0 % IC95 (0-23,1)
	<i>Burst suppression</i> (« <i>identical</i> » ou « <i>non identical burst</i> »)	Alternance d'un : • tracé de fond de type suppression (période de suppression > 50 % et < 99 % du temps d'enregistrement) • et d'« <i>identical</i> » 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 « <i>non-identical</i> » 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 « epileptiformes »	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 « epileptiformes »	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 s, et sans organisation spatio-temporelle critique) Et rythme de fond non supprimé.	
	Crise	• décharges de grapho éléments > 2,5 Hz durant plus de 10 s • ou tout tracé avec grapho-éléments présentant une évolution spatio-temporelle et durant plus de 10 s	0 à 17,4 % IC95 (0-26,7)
	État de mal épileptique	Plusieurs crises électriques soutenues, durant plus de 10 min ou plus de 20 % des 60 min de tracé	

Tableau 1 (2/2)- 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*).

<i>Tracé malin : Rythme de fond</i>	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)
<i>Tracé malin : Rythme de fond</i>	EEG aréactif	Absence de modification reproductible en amplitude ou fréquence après stimulations	0 à 50 % IC95(0-70,9)
<i>Tracé bénin ≥ 12h après AC</i>			Spécificité (%) IC95(%*) Pour la prédiction de l'évolution favorable (CPC 1-2)
<i>Bénin</i>	Rythme de fond continu, normo-voltage 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-voltage sans anomalies paroxystiques	Période de suppression (< 10 µV) pendant < 10 % du tracé	57,1 à 85 % IC95 (37,2-93)
	et EEG réactif	Modification reproductible en amplitude et/ou fréquence après stimulations	
EEG : électroencéphalogramme ; CPC : <i>cerebral performance category score</i>			
* 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.			

Encéphalopathies et encéphalites

La seconde indication est la suspicion d'encéphalopathie aiguë, quelle 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 sédatifs. 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 dysimmunes [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 temporelle interne souvent asymétrique [47]. Cette asymétrie peut être mise en évidence sur l'EEG, se manifestant

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

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 liées 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].

État 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 μV , y compris lors des stimulations auditives et nociceptives) sur deux EEG réalisés à plus de 4 heures d'intervalle permet de confirmer le diagnostic.

Monitoring des patients cérébrolésés

Bien que l'EEG ne soit pas la méthode de référence pour la surveillance des patients cérébrolésés, celui-ci reflète la sévérité de l'atteinte cérébrale et pourrait donc détecter en temps réel l'aggravation neurologique. Après un TC, on observe des grapho-éléments périodiques ou rythmiques dans les premières minutes puis une période de suppression transitoire puis un ralentissement global de l'électrogénèse [54]. L'aggravation neurologique pourra également 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 liée 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].

Évaluation 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

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 <i>burst</i> suppression ou une disparition des crises électriques durant 24 h • 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
Arrêt cardiaque Traumatisme crânien AVC ischémique ou hémorragique	Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un EME non convulsivant • Évaluation 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 • Évaluation du pronostic neurologique
Suspicion d'encéphalite infectieuse ou dysimmune	Recherche d'arguments pour une encéphalite herpétique (grapho-éléments périodiques latéralisés) Recherche d'arguments pour une encéphalite auto immune type anti NMDAr (« <i>extreme Delta Brushes</i> ») Trouble de vigilance persistant : <ul style="list-style-type: none"> • Recherche d'un EME non convulsivant • Évaluation 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 • Évaluation 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

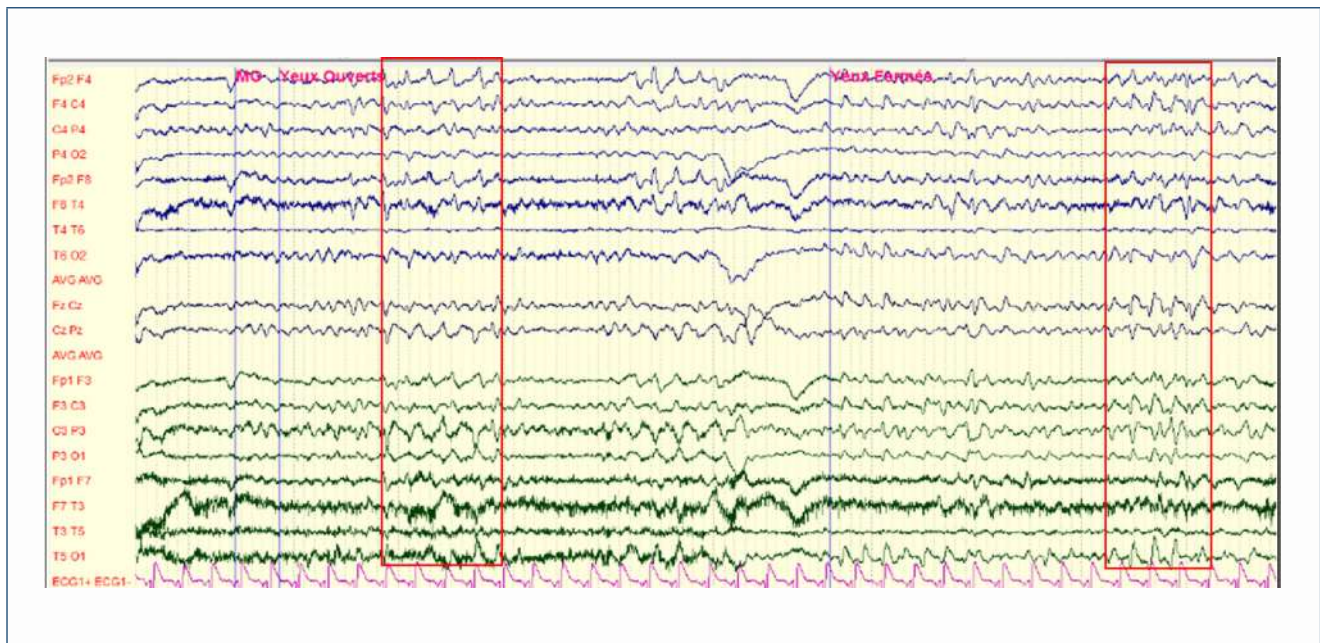


Figure 4 - Encéphalopathie médicamenteuse au céfépime chez un patient présentant une insuffisance rénale aiguë.

EEG 20 électrodes, montage longitudinal. On observe une activité de fond ralentie et des anomalies périodiques diffuses, de période courte (cadre rouge).

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 (< 72 h) 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].

Délai d'enregistrement et facteurs confondants potentiels

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].

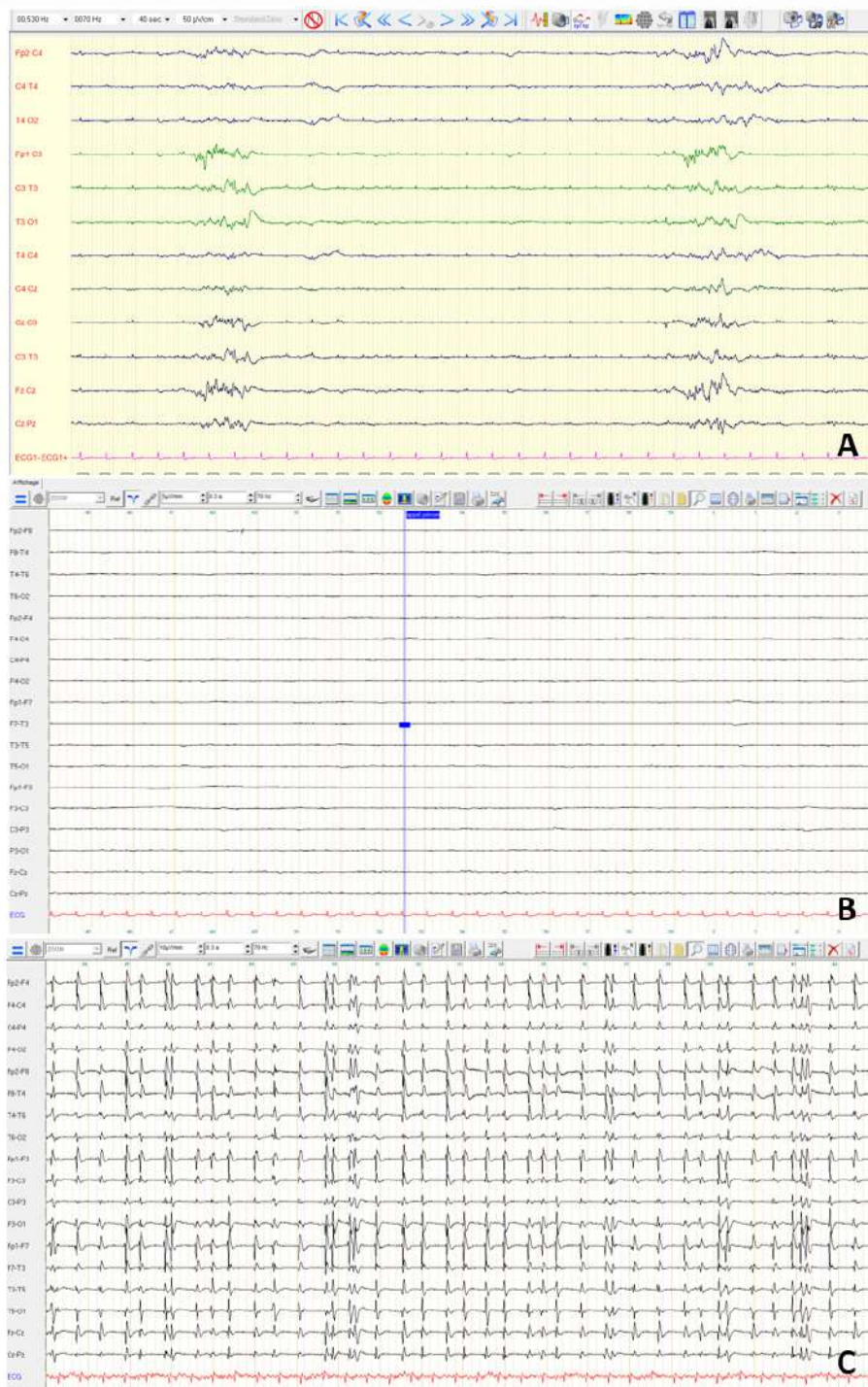


Figure 5 - Tracés « hautement malins » selon l'adaptation de la terminologie ACNS par Westhall *et al* [19].

A - EEG 12 électrodes, montage longitudinal. Tracé de burst-suppression (suppression du rythme de fond < 10 µV durant plus de 50 % de l'enregistrement).

B - Tracé de suppression (< 10 µV durant tout l'enregistrement).

C - Tracé de suppression auquel se surajoutent des grapho-éléments à type de pointes et pointes ondes périodiques, diffuses, de période courte.

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 » (<3,0 mg/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].

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 « epileptiformes » 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].

Perspectives futures

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 de l'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].

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

Tableau 4 - Effet des sédations sur les tracés EEG

Dose de sédation	Conséquences	Type de sédation
Doses faibles	Rythmes rapides médicamenteux	Midazolam
Doses modérées	Effet dose dépendant : 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 (hypo-voltage < 20 μ V mais > 10 μ V) (à dose plus importante)	Midazolam Propofol Barbituriques
Anesthésie profonde	<i>Burst-suppression</i> (suppression durant > 50 et < 99 % de l'enregistrement) Ou Suppression (< 10 μ V durant toute la durée du tracé)	Propofol Propofol associé au Midazolam Barbituriques

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].

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.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

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

Références

1. Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al (2013) Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 39:1337–1351. DOI : 10.1007/s00134-013-2938-4
2. 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. DOI : 10.1016/j.neucli.2018.05.038

3. André-Obadia N, Sauleau P, Cheliout-Heraut F, et al (2014) [French guidelines on electroencephalogram]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 44:515–612. DOI : [10.1016/j.neucli.2014.10.001](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2014.10.001)
4. Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, et al (2015) Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 90:158–162. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2015.01.018](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018)
5. 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. DOI : [10.1097/CCM.00000000000004107](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004107)
6. Lopes da Silva F (2013) EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron* 80:1112–1128. DOI : [10.1016/j.neuron.2013.10.017](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.017)
7. Landsness E, Bruno M-A, Noirhomme Q, et al (2011) Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain J Neurol* 134:2222–2232. DOI : [10.1093/brain/awr152](https://doi.org/10.1093/brain/awr152)
8. Chinardet P, Gilles F, Cochet H, et al (2023) Electrocardiographic Changes at the Early Stage of Status Epilepticus: First Insights From the ICTAL Registry. *Crit Care Med* 51:388–400. DOI : [10.1097/CCM.00000000000005768](https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005768)
9. Outin Herve Papa Gueye, Vincent Alvarez, Stéphane Auvin, et al (2019) Management of status epilepticus in the prehospital setting, in the emergency department and in intensive care unit. *Med. Intensive Réanimation*. 29(3):135–172. DOI : [10.37051/mir-00010](https://doi.org/10.37051/mir-00010)
10. Le Guennec L, Marois C, Demeret S, et al (2022) Toxic-metabolic encephalopathy in adults: Critical discussion and pragmatical diagnostic approach. *Rev Neurol (Paris)* 178:93–104. DOI : [10.1016/j.neurol.2021.11.007](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.11.007)
11. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al (2021) American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 38:1–29. DOI : [10.1097/WNP.0000000000000806](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806)
12. Admiraal MM, van Rootselaar A-F, Hofmeijer J, et al (2019) Electroencephalographic reactivity as predictor of neurological outcome in postanoxic coma: A multicenter prospective cohort study. *Ann Neurol* 86:17–27. DOI : [10.1002/ana.25507](https://doi.org/10.1002/ana.25507)
13. Azabou E, Navarro V, Kubis N, et al (2018) Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl* 22:184. DOI : [10.1186/s13054-018-2104-z](https://doi.org/10.1186/s13054-018-2104-z)
14. Kane N, Acharya J, Benickzy S, et al (2017) 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* 2:170–185. DOI : [10.1016/j.cnp.2017.07.002](https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.07.002)
15. Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, et al (2012) Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology* 79:1094–1100. DOI : [10.1212/WNL.0b013e3182698cd8](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182698cd8)
16. Gavarré M, Iftimovici A, Pruvost-Robieux E (2023) EEG: Current relevance and promising quantitative analyses. *Rev Neurol (Paris)* 179:352–360. DOI : [10.1016/j.neurol.2022.12.008](https://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.12.008)
17. Synek VM (1988) Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 5:161–174. DOI : [10.1097/00004691-198804000-00003](https://doi.org/10.1097/00004691-198804000-00003)
18. Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD (1997) An electroencephalographic classification for coma. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 24:320–325. DOI : [10.1017/s0317167100032996](https://doi.org/10.1017/s0317167100032996)
19. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, et al (2016) Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology* 86:1482–1490. DOI : [10.1212/WNL.0000000000002462](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002462)
20. Gaspard N (2015) ACNS Critical Care EEG Terminology: Value, Limitations, and Perspectives. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 32:452–455. DOI : [10.1097/WNP.0000000000000228](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000228)
21. 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. DOI : [10.1186/s13613-022-01083-9](https://doi.org/10.1186/s13613-022-01083-9)
22. Kaplan PW, Rossetti AO (2011) EEG patterns and imaging correlations in encephalopathy: encephalopathy part II. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 28:233–251. DOI : [10.1097/WNP.0b013e31821c33a0](https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821c33a0)
23. Guérit J-M, Amantini A, Amodio P, et al (2009) 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* 39:71–83. DOI : [10.1016/j.neucli.2009.03.002](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.03.002)
24. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ (2005) Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 22:92–98. DOI : [10.1097/01.wnp.0000145006.02048.3a](https://doi.org/10.1097/01.wnp.0000145006.02048.3a)
25. Rossetti AO, Schindler K, Sutter R, et al (2020) Continuous vs Routine Electroencephalogram in Critically Ill Adults With Altered Consciousness and No Recent Seizure: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 77:1225–1232. DOI : [10.1001/jamaneurol.2020.2264](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2264)
26. Alkhachroum A, Appavu B, Egawa S, et al (2022) Electroencephalogram in the intensive care unit: a focused look at acute brain injury. *Intensive Care Med*. DOI : [10.1007/s00134-022-06854-3](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06854-3)
27. Claassen J, Jetté N, Chum F, et al (2007) Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 69:1356–1365. DOI : [10.1212/01.wnl.0000281664.02615.6c](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281664.02615.6c)
28. Limotai C, Ingsathit A, Thadanipon K, et al (2019) How and Whom to Monitor for Seizures in an ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 47:e366–e373. DOI : [10.1097/CCM.0000000000003641](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003641)
29. Lai A, Outin HD, Jabot J, et al (2015) Functional outcome of prolonged refractory status epilepticus. *Crit Care Lond Engl* 19:199. DOI : [10.1186/s13054-015-0914-9](https://doi.org/10.1186/s13054-015-0914-9)
30. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC (2006) Adult epilepsy. *Lancet Lond Engl* 367: 1087–1100. DOI : [10.1016/S0140-6736\(06\)68477-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68477-8)
31. De Marchis GM, Pugin D, Meyers E, et al (2016) Seizure burden in subarachnoid hemorrhage associated with functional and cognitive outcome. *Neurology* 86:253–260. DOI : [10.1212/WNL.0000000000002281](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002281)
32. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, et al (2014) Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain J Neurol* 137:1429–1438. DOI : [10.1093/brain/awu042](https://doi.org/10.1093/brain/awu042)

33. Zeidan S, Rohaut B, Outin H, et al (2021) Not all patients with convulsive status epilepticus intubated in pre-hospital settings meet the criteria for refractory status epilepticus. *Seizure* 88:29–35. DOI : [10.1016/j.seizure.2021.03.015](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.03.015)
34. Sharma S, Nunes M, Alkhachroum A (2022) Adult Critical Care Electroencephalography Monitoring for Seizures: A Narrative Review. *Front Neurol* 13:951286. DOI : [10.3389/fneur.2022.951286](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.951286)
35. Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, et al (2022) Treating Rhythmic and Periodic EEG Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *N Engl J Med* 386:724–734. DOI : [10.1056/NEJMoa2115998](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115998)
36. Beretta S, Coppo A, Bianchi E, et al (2018) Neurologic outcome of postanoxic refractory status epilepticus after aggressive treatment. *Neurology* 91:e2153–e2162. DOI : [10.1212/WNL.0000000000000615](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000615)
37. Dragancea I, Backman S, Westhall E, et al (2015) Outcome following postanoxic status epilepticus in patients with targeted temperature management after cardiac arrest. *Epilepsy Behav* 49:173–177. DOI : [10.1016/j.yebeh.2015.04.043](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.043)
38. Legriél S, Bruneel F, Sediri H, et al (2009) Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care* 11:338–344. DOI : [10.1007/s12028-009-9246-4](https://doi.org/10.1007/s12028-009-9246-4)
39. De Stefano P, Kaplan PW, Quintard H, et al (2022) Nonconvulsive status epilepticus following cardiac arrest: overlooked, untreated and misjudged. *J Neurol*. DOI : [10.1007/s00415-022-11368-5](https://doi.org/10.1007/s00415-022-11368-5)
40. 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. DOI : [10.1007/s00134-021-06368-4](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4)
41. Marois C, Quirins M, Hermann B, et al (2019) [Metabolic encephalopathies]. *Rev Med Interne* 40:88–97. DOI : [10.1016/j.revmed.2018.11.006](https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.11.006)
42. Mazeraud A, Rigny C, Bouchereau E, et al (2020) Septic-Associated Encephalopathy: a Comprehensive Review. *Neurother J Am Soc Exp Neurother* 17:392–403. DOI : [10.1007/s13311-020-00862-1](https://doi.org/10.1007/s13311-020-00862-1)
43. Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al (2020) Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Med* 46:1020–1022. DOI : [10.1007/s00134-019-05907-4](https://doi.org/10.1007/s00134-019-05907-4)
44. Kaplan PW, Gélisse P, Sutter R (2021) 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* 38:348–358. DOI : [10.1097/WNP.0000000000000725](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000725)
45. Roberto KT, Espiritu AI, Fernandez MLL, Gutierrez JC (2020) Electroencephalographic findings in antileucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) autoimmune encephalitis: A systematic review. *Epilepsy Behav* 112:107462. DOI : [10.1016/j.yebeh.2020.107462](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107462)
46. Gillinder L, Warren N, Hartel G, et al (2019) EEG findings in NMDA encephalitis - A systematic review. *Seizure* 65:20–24. DOI : [10.1016/j.seizure.2018.12.015](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.015)
47. Sarton B, Jaquet P, Belkacemi D, et al (2021) Assessment of Magnetic Resonance Imaging Changes and Functional Outcomes Among Adults With Severe Herpes Simplex Encephalitis. *JAMA Netw Open* 4:e2114328. DOI : [10.1001/jamanetworkopen.2021.14328](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.14328)
48. Jeantun L, Dupuis C, Vellieux G, et al (2023) Electroencephalography for prognostication of outcome in adults with severe herpes simplex encephalitis. *Ann Intensive Care* 13:10. DOI : [10.1186/s13613-023-01110-3](https://doi.org/10.1186/s13613-023-01110-3)
49. Benghanem S, Cariou A, Diehl J-L, et al (2022) 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* 50:1103–1115. DOI : [10.1097/CCM.0000000000005491](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005491)
50. Azabou E, Magalhaes E, Braconnier A, et al (2015) Early Standard Electroencephalogram Abnormalities Predict Mortality in Septic Intensive Care Unit Patients. *PLoS One* 10:e0139969. DOI : [10.1371/journal.pone.0139969](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139969)
51. Sutter R, Kaplan PW, Valença M, De Marchis GM (2015) EEG for Diagnosis and Prognosis of Acute Nonhypoxic Encephalopathy: History and Current Evidence. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 32:456–464. DOI : [10.1097/WNP.000000000000164](https://doi.org/10.1097/WNP.000000000000164)
52. Ferlini L, Maenhout C, Crippa IA, et al (2023) The association between the presence and burden of periodic discharges and outcome in septic patients: an observational prospective study. *Crit Care Lond Engl* 27:179. DOI : [10.1186/s13054-023-04475-w](https://doi.org/10.1186/s13054-023-04475-w)
53. Citerio G, Crippa IA, Bronco A, et al (2014) Variability in brain death determination in europe: looking for a solution. *Neurocrit Care* 21:376–382. DOI : [10.1007/s12028-014-9983-x](https://doi.org/10.1007/s12028-014-9983-x)
54. Ianof JN, Anghinah R (2017) Traumatic brain injury: An EEG point of view. *Dement Neuropsychol* 11:3–5. DOI : [10.1590/1980-57642016dn11-010002](https://doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-010002)
55. Velly L, Pellegrini L, Bruder N (2012) EEG en réanimation : quelles indications, quel matériel ? *Ann Fr Anesth Réanimation* 31:e145–e153. DOI : [10.1016/j.annfar.2012.04.019](https://doi.org/10.1016/j.annfar.2012.04.019)
56. Sundt TM, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD (1974) Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 41:310–320. DOI : [10.3171/jns.1974.41.3.0310](https://doi.org/10.3171/jns.1974.41.3.0310)
57. Chen HY, Elmer J, Zafar SF, et al (2022) Combining Transcranial Doppler and EEG Data to Predict Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurology* 98:e459–e469. DOI : [10.1212/WNL.00000000000013126](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013126)
58. Hänggi D, Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage (2011) Monitoring and detection of vasospasm II: EEG and invasive monitoring. *Neurocrit Care* 15:318–323. DOI : [10.1007/s12028-011-9583-y](https://doi.org/10.1007/s12028-011-9583-y)
59. Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, et al (2005) Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury. *Brain J Neurol* 128:1931–1942. DOI : [10.1093/brain/awh536](https://doi.org/10.1093/brain/awh536)
60. 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. DOI : [10.1016/j.clinph.2020.07.015](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.015)
61. Haveman ME, Van Putten MJAM, Hom HW, et al (2019) Predicting outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury using electroencephalography. *Crit Care* 23:401. DOI : [10.1186/s13054-019-2656-6](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2656-6)

62. 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. DOI : 10.1007/s00134-020-06198-w
63. 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. DOI : 10.1007/s00134-022-06618-z
64. Gollwitzer S, Müller TM, Hopfengärtner R, et al (2019) Quantitative EEG After Subarachnoid Hemorrhage Predicts Long-Term Functional Outcome. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 36:25–31. DOI : 10.1097/WNP.0000000000000537
65. Kondziella D, Friberg CK, Wellwood I, et al (2015) Continuous EEG monitoring in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care* 22:450–461. DOI : 10.1007/s12028-014-0068-7
66. Bentes C, Peralta AR, Viana P, et al (2018) Quantitative EEG and functional outcome following acute ischemic stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 129:1680–1687. DOI : 10.1016/j.clinph.2018.05.021
67. Sutcliffe L, Lurnley H, Shaw L, et al (2022) Surface electroencephalography (EEG) during the acute phase of stroke to assist with diagnosis and prediction of prognosis: a scoping review. *BMC Emerg Med* 22:29. DOI : 10.1186/s12873-022-00585-w
68. Calvet D, Bracard S, Mas J-L, French Society of Intensive Care (2012) [Treatment of arterial and venous brain ischemia. Experts' recommendations: stroke management in the intensive care unit]. *Rev Neurol (Paris)* 168:512–521. DOI : 10.1016/j.neurol.2012.01.587
69. Meyfroidt G, Bouzat P, Casaer MP, et al (2022) Management of moderate to severe traumatic brain injury: an update for the intensivist. *Intensive Care Med* 48:649–666. DOI : 10.1007/s00134-022-06702-4
70. 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*. DOI : 10.1097/WNP.0000000000000762
71. Kim Y-J, Kim M-J, Kim YH, et al (2021) 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* 25:398. DOI : 10.1186/s13054-021-03823-y
72. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, et al (2019) Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 130:1263–1270. DOI : 10.1016/j.clinph.2019.04.707
73. Fatuzzo D, Beuchat I, Alvarez V, et al (2018) Does continuous EEG influence prognosis in patients after cardiac arrest? *Resuscitation* 132:29–32. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2018.08.023
74. Beuchat I, Solari D, Novy J, et al (2018) Standardized EEG interpretation in patients after cardiac arrest: Correlation with other prognostic predictors. *Resuscitation* 126:143–146. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2018.03.012
75. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al (2015) Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 41:1264–1272. DOI : 10.1007/s00134-015-3834-x
76. Oddo M, Rossetti AO (2018) Quantitative EEG exploration of sedation in post-resuscitation care. *Resuscitation* 124:A13–A14. DOI : 10.1016/j.resuscitation.2017.12.029
77. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, et al (2017) Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med* 45:e674–e682. DOI : 10.1097/CCM.0000000000002337
78. Crepeau AZ, Rabinstein AA, Fugate JE, et al (2013) Continuous EEG in therapeutic hypothermia after cardiac arrest: prognostic and clinical value. *Neurology* 80:339–344. DOI : 10.1212/WNL.0b013e31827f089d
79. Setey A, Challamel MJ, Champsaur G, et al (1975) Proceedings: The effects of profound hypothermia with circulatory arrest on the EEG obtained during operation in the newborn. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 39:555–556
80. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, et al (2022) ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med* 48:261–269. DOI : 10.1007/s00134-022-06620-5
81. Urbano V, Novy J, Alvarez V, et al (2022) 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* 139:23–27. DOI : 10.1016/j.clinph.2022.04.003
82. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al (2015) 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* 32:96–108. DOI : 10.1097/WNP.0000000000000165
83. Le Roux P, Menon DK, Citerio G et al (2014) 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* 40:. DOI : 10.1007/s00134-014-3369-6
84. Gilmore EJ (2020) Continuous Electroencephalogram—Necessity or Luxury? *JAMA Neurol* 77:1211–1212. DOI : 10.1001/jamaneurol.2020.1483. DOI : 10.1001/jamaneurol.2020.1483
85. Sutter R, Stevens RD, Kaplan PW (2013) Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: indications, limitations, and strategies. *Crit Care Med* 41:1124–1132. DOI : 10.1097/CCM.0b013e318275882f.
86. Ney JP, van der Goes DN, Nuwer MR, et al (2013) Continuous and routine EEG in intensive care: utilization and outcomes, United States 2005–2009. *Neurology* 81:2002–2008. DOI : 10.1212/01.wnl.0000436948.93399.2a
87. Hill CE, Blank LJ, Thibault D, et al (2019) Continuous EEG is associated with favorable hospitalization outcomes for critically ill patients. *Neurology* 92:e9–e18. DOI : 10.1212/WNL.0000000000006689
88. Khawaja AM, Wang G, Cutter GR, Szaflarski JP (2017) Continuous Electroencephalography (cEEG) Monitoring and Outcomes of Critically Ill Patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 23:649–658. DOI : 10.12659/msm.900826
89. Alvarez V, Sierra-Marcos A, Oddo M, Rossetti AO (2013) Yield of intermittent versus continuous EEG in comatose survivors of cardiac arrest treated with hypothermia. *Crit Care Lond Engl* 17:R190. DOI : 10.1186/cc12879

90. Gaspard N, Westover MB, Hirsch LJ (2021) Assessment of a Study of Continuous vs Repeat-Spot Electroencephalography in Patients With Critical Illness. *JAMA Neurol* 78:369. DOI : [10.1001/jamaneurol.2020.5348](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.5348)
91. Battaglini D, Pelosi P, Robba C (2022) The Importance of Neuromonitoring in Non Brain Injured Patients. *Crit Care Lond Engl* 26:78. DOI : [10.1186/s13054-022-03914-4](https://doi.org/10.1186/s13054-022-03914-4)
92. Tanner AEJ, Särkelä MOK, Virtanen J, et al (2014) Application of subhairline EEG montage in intensive care unit: comparison with full montage. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 31:181–186. DOI : [10.1097/WNP.0000000000000049](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000049)
93. Young GB, Sharpe MD, Savard M, et al (2009) Seizure detection with a commercially available bedside EEG monitor and the subhairline montage. *Neurocrit Care* 11:411–416. DOI : [10.1007/s12028-009-9248-2](https://doi.org/10.1007/s12028-009-9248-2)
94. Pati S, McClain L, Moura L, et al (2017) Accuracy of Limited-Montage Electroencephalography in Monitoring Postanoxic Comatose Patients. *Clin EEG Neurosci* 48:422–427. DOI : [10.1177/1550059417715389](https://doi.org/10.1177/1550059417715389)
95. Touchard C, Cartailier J, Vellieux G, et al (2021) Simplified frontal EEG in adults under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 11:76. DOI : [10.1186/s13613-021-00854-0](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00854-0)
96. Touchard C, Cartailier J, Vellieux G, et al (2021) Simplified frontal EEG in adults under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 11:76. DOI : [10.1186/s13613-021-00854-0](https://doi.org/10.1186/s13613-021-00854-0)

MISE AU POINT / UPDATE

RÉANIMATEUR·RICE ADULTE / INTENSIVIST

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^{1,2,4} • Bertrand Hermann^{1,3,5}

Pour la Commission de la Recherche Translationnelle (CRT) de la SRLF.

Reçu le 27 mars 2023 ; accepté le 5 mai 2024.

© SRLF 2024.

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 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 variabilité inter-observateur et nécessitant une expertise neurophysiologique, des analyses quantitatives des signaux EEG (qEEG) ont été récemment développées. Ces analyses quantitatives pourraient diminuer la variabilité inter-observateur liée à l'analyse visuelle et faciliter l'utilisation de l'EEG continu, grâce à une détection pseudo-automatisée des potentiels crises électroencéphalographiques. Les PE sont quant à eux des réponses neuronales évoquées par des stimulations sensorielles ou motrices répétées. Le moyennage des réponses électriques 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. Les PE les plus fréquemment utilisés en réanimation sont les PE somesthésiques et PE auditifs. Selon leur latence d'apparition, les PE sont dits « précoces » (ou exogènes) ou « tardifs » (ou endogènes, cognitifs). Ils sont principalement utilisés à visée pronostique chez les patients cérébrolésés présentant un trouble de conscience. Le développement de ces différentes techniques en réanimation justifie ainsi la formation du réanimateur aux modalités d'enregistrement, d'analyses et d'interprétation, ainsi qu'aux limites de ces techniques.

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

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 and could potentially surpass visual analysis, making it more accessible and guiding therapeutic management through real-time monitoring of brain activity. Otherwise, EPs are neural responses evoked by repeated sensory or motor stimulations. The average of electric responses to stimulations 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, most of time somato-sensory and auditory EP are performed. Depending on their latency, EP are named "exogeneous" or "endogenous" (or cognitive). 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.

Keywords: quantitative electroencephalogram, evoked potentials, encephalopathy, status epilepticus, prognosis

*Dr Sarah Benghanem

Médecine Intensive Réanimation, Cochin APHP, Paris, France

✉ sarah.benghanem@aphp.fr

La liste complète des affiliations des auteurs est disponible à la fin de l'article.



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). Outre son caractère non-invasif et sa disponibilité au lit du patient permettant de répéter facilement l'examen, cette haute résolution temporelle est la principale force de l'EEG. Sa résolution spatiale est principalement dépendante du nombre d'électrodes (habituellement 9 à 21 électrodes pour un EEG standard de réanimation), et reste relativement modeste (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]. La durée d'enregistrement est habituellement de 20 minutes, pendant lesquelles différentes stimulations sensorielles sont effectuées (auditive, tactile et nociceptive). Le monitoring EEG continu, par opposition à l'EEG standard de 20 minutes, permet d'enregistrer l'activité cérébrale d'un patient sur plusieurs heures d'affilées et ainsi d'évaluer, par exemple, l'efficacité d'un traitement antiépileptique dans la prise en charge d'un état de mal épileptique réfractaire [2].

Principes et limites de l'EEG qualitatif

L'interprétation habituelle de l'EEG, dite qualitative, est une lecture visuelle du signal par un neurophysiologiste expert. Il est recommandé que l'interprétation soit standardisée selon la nomenclature de l'*American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS) adaptée aux soins critiques [3]. On définit ainsi le rythme de fond de l'EEG et on recherche d'éventuels grapho-éléments surajoutés (c'est-à-dire des figures à type de pointes ou d'ondes qui se « détachent » du rythme de fond). Le rythme de fond est caractérisé par son amplitude (> 20 µV : normale, < 20 µV : atténuation/hypovoltage, < 10 µV : suppression), sa continuité (continu ; discontinu, *burst-suppression* ; suppression), sa fréquence (en Hz), sa symétrie spatiale et sa réactivité en réponse à l'ouverture/ferme-

ture des yeux et à la stimulation externe. La réactivité est ainsi définie par toute modification d'amplitude et/ou de fréquence observée après une stimulation. Les grapho-éléments, qui peuvent être physiologiques (comme les figures de sommeil) ou pathologiques (comme les figures épileptiques) sont définis par leur morphologie (figures critiques type pointe, pointe-onde ou poly-pointes, ondes triphasiques en faveur d'une encéphalopathie métabolique ou toxique), par leur distribution (localisée ou généralisée) et par leur éventuelle organisation spatiale (évolution de la distribution spatiale dans le temps) et temporelle (périodique ou rythmique en fonction de l'évolution de leur répétition dans le temps). Concernant l'EEG qualitatif, le lecteur peut se référer à la revue de la littérature de Benghanem et al [4], également publiée dans *Médecine Intensive Réanimation*.

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. On utilise le terme qEEG pour désigner toute quantification du signal par opposition à l'analyse qualitative par lecture visuelle. Globalement, l'ensemble des éléments descriptifs de la lecture qualitative peuvent être quantifiés. Les analyses les plus fréquentes sont listées ci-dessous.

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 ou en suppression et calculer ainsi un ratio de *burst-suppression* sur la totalité du tracé.

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**).

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.

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. Cet aspect n'est pas identifiable à l'œil nu et n'est donc pas évalué dans l'interprétation qualitative. 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

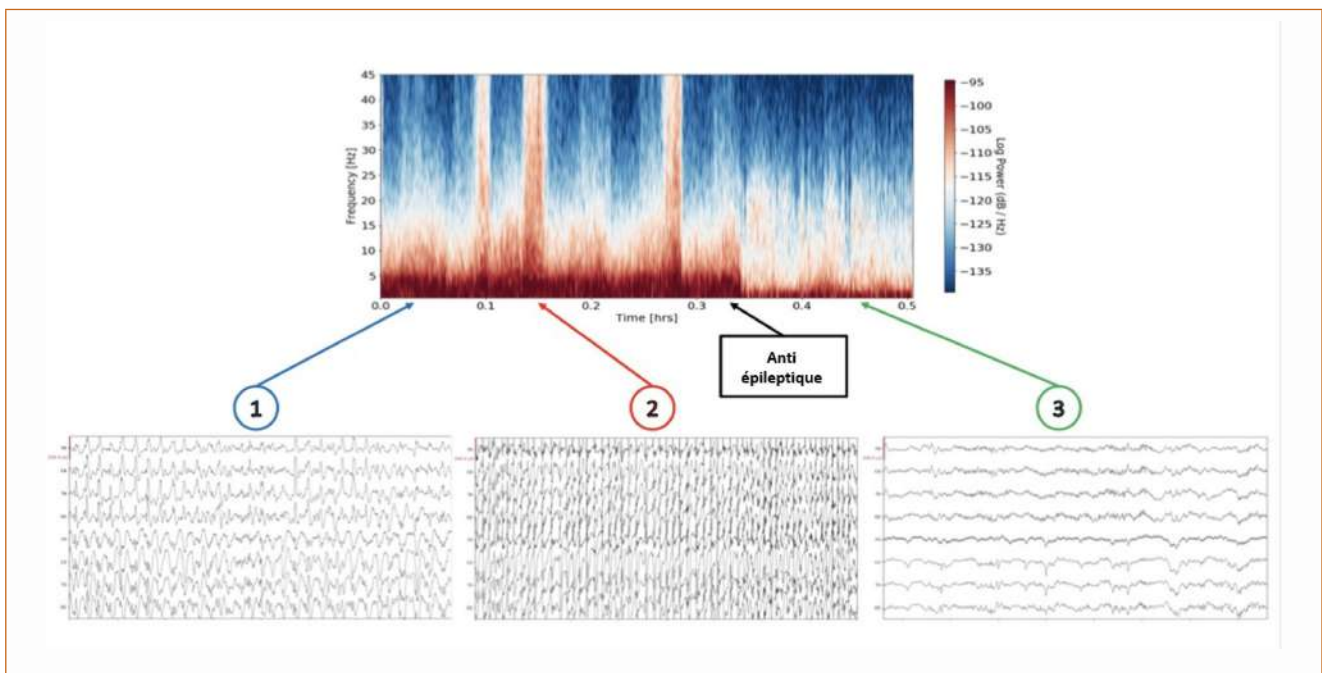


FIGURE 1 - Spectrogramme d'un EEG mettant en évidence un état de mal partiel secondairement généralisé, lié à un hématome sous dural aiguë hémisphérique gauche.

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 ;
3. et 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 prédominant à gauche.

(information mutuelle par exemple), chacun ayant des conditions d'application particulières (**Figure 2**).

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 voire des crises d'épilepsie. Ces algorithmes 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.

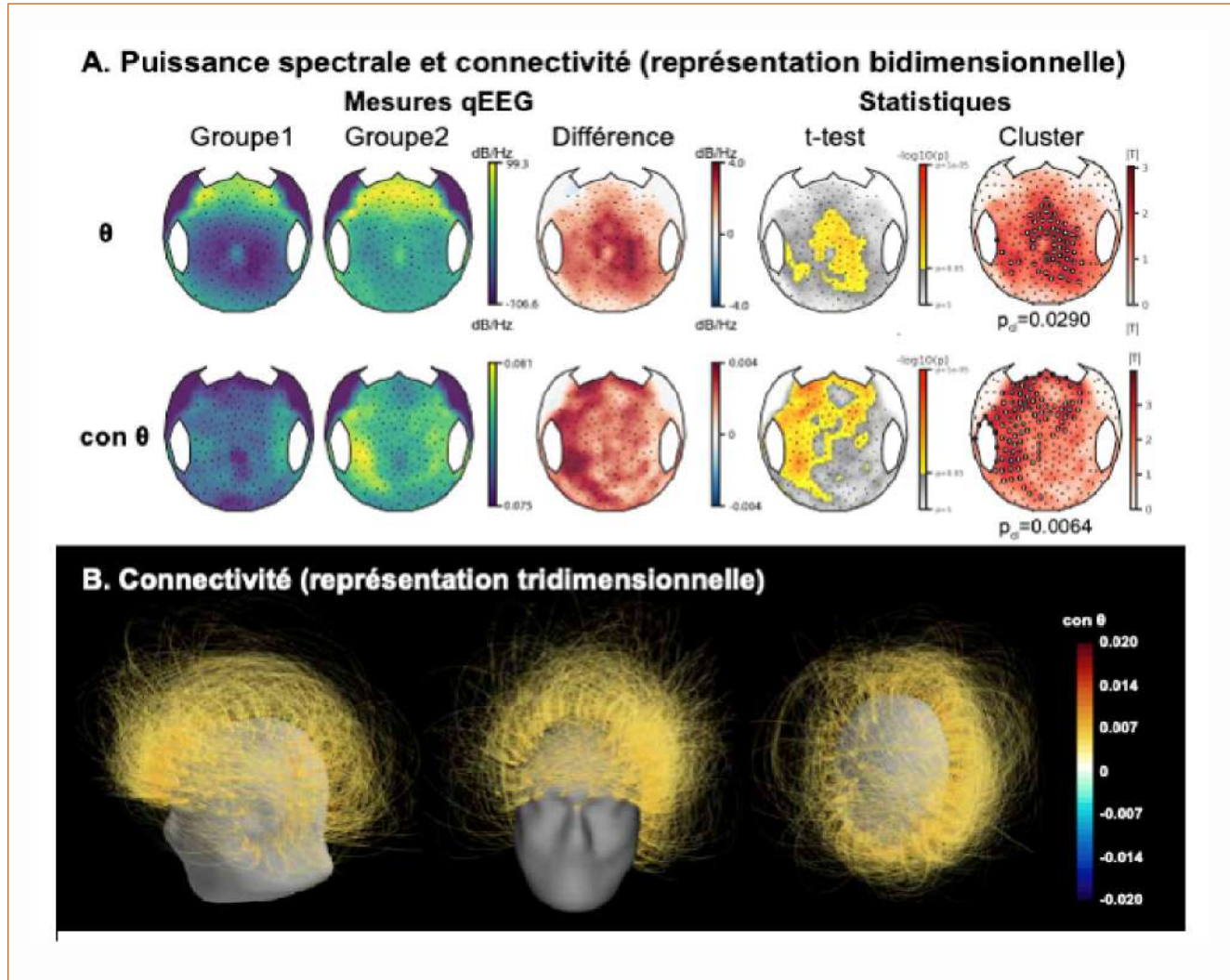


FIGURE 2 - Puissance spectrale et connectivité dans la bande thêta

A. Représentation topographique de scalp de la puissance spectrale dans la bande thêta (θ) et de la connectivité fonctionnelle dans la bande thêta ($con \theta$) mesurée par EEG de haute densité (256 électrodes) permettant d'évaluer la modification d'activité cérébrale de patients ayant un trouble de conscience persistant en réponse à une séance de stimulation électrique trans-crânienne, en fonction de la réponse clinique (groupe 1 : non répondeur, groupe 2 : répondeur (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. Figure modifiée de Hermann *et al.* Sci Rep 2020 [57].

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 pics de haute fréquence, qui peuvent révéler l'existence d'une crise épileptique (**Figure 1**). L'intérêt principal, notamment par rapport à l'EEG quantitatif, est donc la détection des crises et le suivi thérapeutique des états de mal épileptiques réfractaires ou super réfractaires.
- Les applications qui sont de l'ordre de la recherche, les marqueurs qEEG utilisés dans le cadre de l'évaluation du pronostic de certaines encéphalopathies.

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. À l'aide de 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 un réveil plus rapide. Il pourrait être pertinent chez les patients de réanimation sous sédation profonde, mais le niveau de preuve reste actuellement incertain [5]. Enfin, le BIS n'est pas conseillé pour détecter des crises d'épilepsie car ses performances sont médiocres dans cette indication [6].

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 [7]. Ils peuvent toutefois être utilisés par des médecins non-experts et des infirmiers [8]. 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 [9]. Des algorithmes récents (algorithme SpikeNet [10]) 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.

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 [11]. 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 [12].

Diagnostic et pronostic des troubles de la conscience

Chez les patients de réanimation, différents troubles de la conscience peuvent être objectivés, comme l'état végétatif (également appelé état d'éveil non répondant) et l'état de conscience minimal. Le qEEG pourrait permettre de mieux dichotomiser ces différents états de conscience. Le qEEG pourrait également avoir un intérêt pronostic chez 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 [13]. La combinaison de différents marqueurs qEEG permet de diagnostiquer ces états avec de bonnes performances (AUC ~ 0,75 [14]) et une très bonne validité externe, y compris avec peu d'électrodes [15]. 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]) [16].

Pronostic post-arrêt cardiaque

Les qEEG ont également démontré un intérêt pour la pronostication après un arrêt cardiaque (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*) [17], et combinaison de différents marqueurs de connectivité et de complexité [18]. Ceux-ci ont été associés à de bonnes performances pour prédire le pronostic neurologique favorable et défavorable, les meilleures performances étant obtenues avec des algorithmes de *deep learning* [19].

Quantification de la réactivité

Enfin, les qEEG pourraient permettre de pallier aux limites majeures de la réactivité EEG qualitative :

1. l'absence de standardisation concernant la technique de stimulation ;
2. la faible reproductibilité inter-observateur de l'interprétation [20].

Ainsi la quantification des changements de fréquences, d'amplitude et/ou de connectivité se sont montrés plutôt performants pour prédire le pronostic neurologique après un AC [21, 22] ou chez d'autres cérébrolésés graves [23].

Limites et perspectives de l'EEG quantifié

Tout comme pour l'analyse qualitative, les qEEG sont impactés par les artefacts, 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 accessibles est donc un enjeu majeur pour l'utilisation large des qEEG en pratique clinique. On peut toutefois espérer que de tels dispositifs seront bientôt plus fiables et largement disponibles pour permettre de suivre en temps réel et grâce à des indices simples, la récurrence de crises épileptiques et l'efficacité d'un traitement antiépileptique [24].

Les potentiels évoqués en réanimation

Les potentiels évoqués (PE) sont des réponses neuronales évoquées par des stimulations répétées de nature sensorielle ou motrices [1]. Ils sont obtenus par le moyennage du signal électrique suivant ces stimulations répétitives. Ce moyennage permet de mettre en évidence des activités induites spécifiquement par le stimulus, qui sont peu amples (de l'ordre du μV) par rapport aux activités électriques continues non liées aux stimulations. Les différents composants des PE sont recueillis 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 (en millisecondes) à partir de la stimulation (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 structure génératrice du potentiel et la disposition des électrodes de recueil. Les PE ont l'avantage d'être non invasifs et réalisables au lit du patient. En réanimation, ces outils sont principalement utilisés pour évaluer le pronostic neurologique de patients cérébrolésés. Leur valeur pronostique a été bien évaluée dans l'encéphalopathie post-anoxique [25], les données disponibles chez les patients présentant des lésions cérébrales vasculaires ou traumatiques étant plus limitées [26, 27]. 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 [28, 29].

Les PE les plus couramment réalisés en réanimation sont [1, 30] :

- **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) ou PE endogènes** :
 - **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* ».

L'utilisation combinée de ces différentes modalités de PE renseigne sur le fonctionnement des différentes voies neurologiques (somesthésiques et auditives notamment) et permet ainsi d'apprécier le retentissement fonctionnel de certaines lésions cérébrales. Cette utilisation combinée permet également d'évaluer plus précisément le pronostic neurologique, dans le cadre d'une approche multimodale [31, 32].

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 au niveau des poignets. 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 controlatéral au poignet stimulé (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
- N18, générée au niveau du tronc cérébral ;
- N20, générée par le cortex somatosensoriel primaire ;
- P25, dont les générateurs sont moins bien identifiés (Figure 3).

Un appareil à cinq canaux est ainsi recommandé afin d'analyser ces composantes distinctes [33]. 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 dépressur sur son amplitude. 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 72 h après l'AC, bien que les PES puissent être enregistrés dès 24 h post 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 [34].

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 défavorable (taux de faux positif 0 %, IC95 % (0,1-4,7)) ([35–37]). Ce pattern reflète probablement la sévérité de l'encéphalopathie post anoxique, des données post mortem révélant des lésions corticales et thalamiques sévères [38]. 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 [39]. En revanche, la sensibilité de ce pattern reste faible (30 %) [35, 40]. 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 1 µV selon les études) ou favorable (> 2,30 µV, 3 µV ou 4 µV selon les études [25, 35, 40, 41]). Cela suggère que l'amplitude de la N20 pourrait être inversement corrélée à la sévérité de l'encéphalopathie post anoxique.

PE auditifs précoces (PEAP) du tronc cérébral

Les PEAP sont enregistrés en réponse à l'écoute de clics mono-auraux, dans les 10 ms 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 artéfacts [1]. L'abolition des PEAP est fortement corrélée au pronostic défavorable, avec une spécificité élevée (~ 100 %) mais une très faible sensibilité en post AC (10-20 %) [42, 43]. À l'inverse, la préservation des PEAP n'est pas prédictive de l'évolution neurologique favorable [44]. 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). En effet, des atteintes périphériques des voies auditives peuvent altérer voire abolir les réponses PEAP. Dans ce cas, la réponse I et II du nerf auditif n'est pas visible, et on ne peut alors pas interpréter l'abolition de la réponse V au PEAP.

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 après son sevrage [25]. 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'altération des réponses PEAML est toujours ipsilatérale à la lésion quel que soit l'oreille stimulée, car les voies auditives croisent dès le tronc cérébral. L'abolition bilatérale des réponses Na et Pa est

associée à l'évolution défavorable avec une spécificité élevée (~ 100 %) mais une faible sensibilité (~ 37 %) [42, 44]. En revanche, leur préservation n'a aucune valeur pronostique [45] (Figure 1).

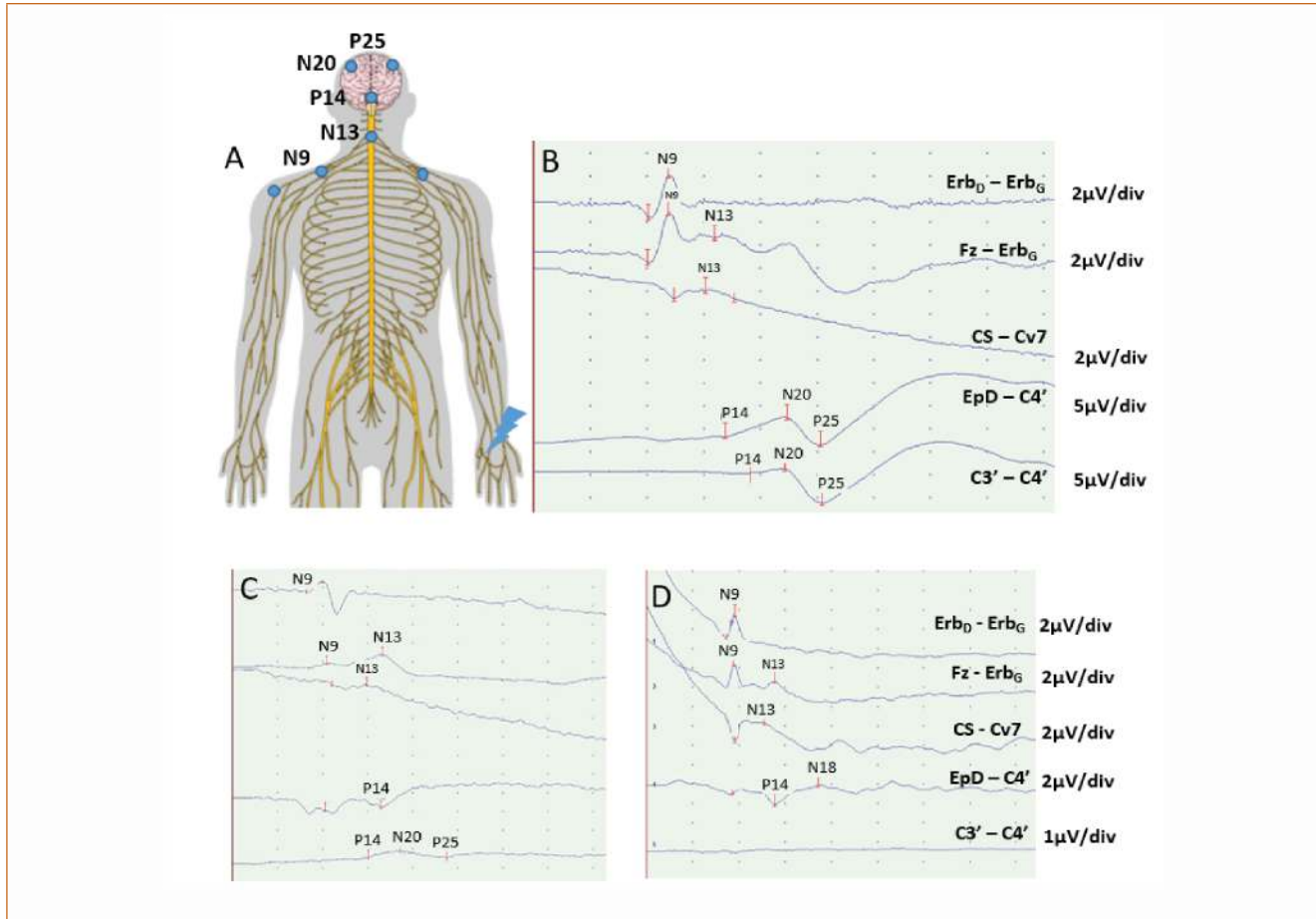


FIGURE 3 - Potentiels évoqués somesthésiques (PES) des nerfs médians

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 une 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 ;
- à 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 ;
- à la 7^{me} 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.

PEA tardifs (PEAT)

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 l'arrêt des sédations [25]. 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 100 ms après le stimulus auditif et reflète l'activation des cortex auditifs primaires

[42]. L'absence de N100 est considérée comme prédictive d'une évolution défavorable [1, 25, 42]. Quelques études ont mis en évidence un intérêt de la N100 pour prédire l'évolution favorable [46]. Son enregistrement est également un prérequis indispensable pour interpréter les réponses plus tardives MMN et P300 [1, 42].

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 standards 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

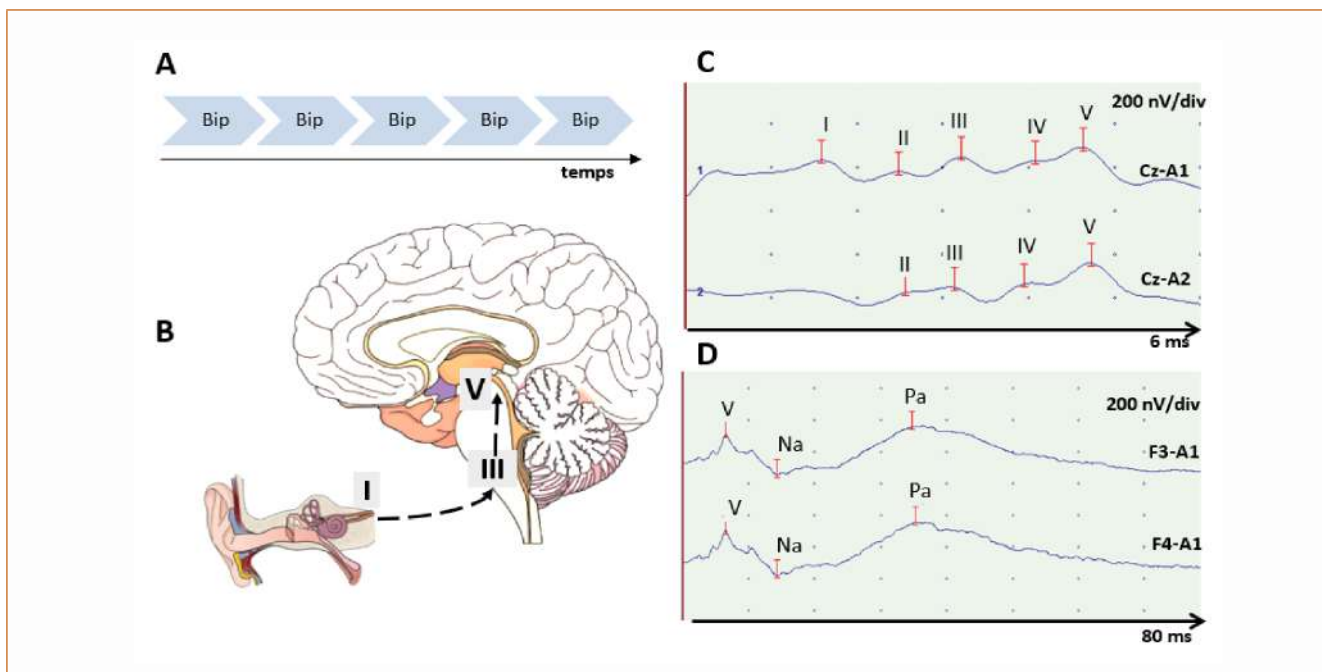


FIGURE 4 - Potentiels évoqués auditifs précoces (PEAP) et de moyennes latences (PEAML)

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.

la courbe de PE générée par les sons « déviants » à la courbe des sons « standards » (en regard de l'électrode frontale-Fz, centrale-Cz, pariétale-Pz). Cette différence « déviants/standards » est attendue 100 à 250 ms après le début du stimulus auditif. Elle reflète la détection automatique et pré-attentive de la violation de régularité auditive par le patient [47]. La MMN implique deux processus intracrâniens principaux des cortex supra-temporaux bilatéraux et des régions frontales [47–50]. Concernant sa valeur pronostique, la MMN semble être un marqueur prédictif de l'éveil, avec une VPP de 80 à 100 % selon les étiologies d'agression cérébrales [25, 42, 51], malgré une sensibilité hétérogène (27 à 100 %) [26, 52]. Cependant, la présence d'une MMN n'exclut pas un handicap neurologique léger à sévère (incluant notamment une évolution vers un état de conscience minimal) [26]. Des études sont donc nécessaires pour évaluer son intérêt pour prédire l'évolution favorable. Enfin, les réponses MMN sont parfois difficiles à identifier, la concordance inter-observateur étant limitée [53].

Réponse P300

La réponse P300 (regroupant les réponses P3a et P3b) est une réponse positive enregistrée pendant le paradigme *oddball*. Elle survient environ 300 à 350 ms 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 [54]. Cette réponse est amplifiée si le stimulus déviant est pertinent pour le patient (comme le propre prénom de celui-ci) [55]. Les générateurs de la réponse P300 sont majoritairement le cortex préfrontal et les structures pariétales [56]. Concernant sa valeur pronostique, la P300 semble prédire le réveil avec une VPP de 100 % au sein d'une cohorte de patients présentant un trouble de conscience subaigu ou chronique en post AC [55]. Comme la MMN, la P300 est un marqueur intéressant pour la prédiction l'éveil mais ne semble pas exclure la persistance de séquelles cognitives légères à sévères [26]. Enfin, l'interprétation visuelle de la réponse P300 peut parfois être difficile. L'intérêt de la P300 pour prédire l'évolution neurologique favorable nécessite donc d'être confirmés dans des études de plus grande ampleur (Figure 5).

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, requiert 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.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

Affiliations

¹INSERM UMR 1266, IPNP

(Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris)
Paris, France

²Médecine Intensive Réanimation

Hôpital 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

Références

- 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. DOI : 10.1016/j.neucli.2018.05.038
- Claassen J, Taccone FS, Horn P, et al (2013) Recommendations on the use of EEG monitoring in critically ill patients: consensus statement from the neurointensive care section of the ESICM. *Intensive Care Med* 39:1337–1351. DOI : 10.1007/s00134-013-2938-4
- Hirsch et al American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol* 2021 Jan 13811-29 Doi 101097/WNP0000000000000806
- Benghanem S, Pruvost-Robieux E, Gavaret M (2023) EEG in ICU: what the intensivist should know. *Médecine Intensive Réanimation* 32:371–390. DOI : 10.37051/mir-00187
- 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. DOI : 10.1097/CCM.0000000000003299
- Processed EEG from depth of anaesthesia monitors and seizures: A scoping review - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229228/>. Accessed 11 Apr 2024
- 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. DOI : 10.1212/WNL.0000000000003034
- 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. DOI : 10.1212/

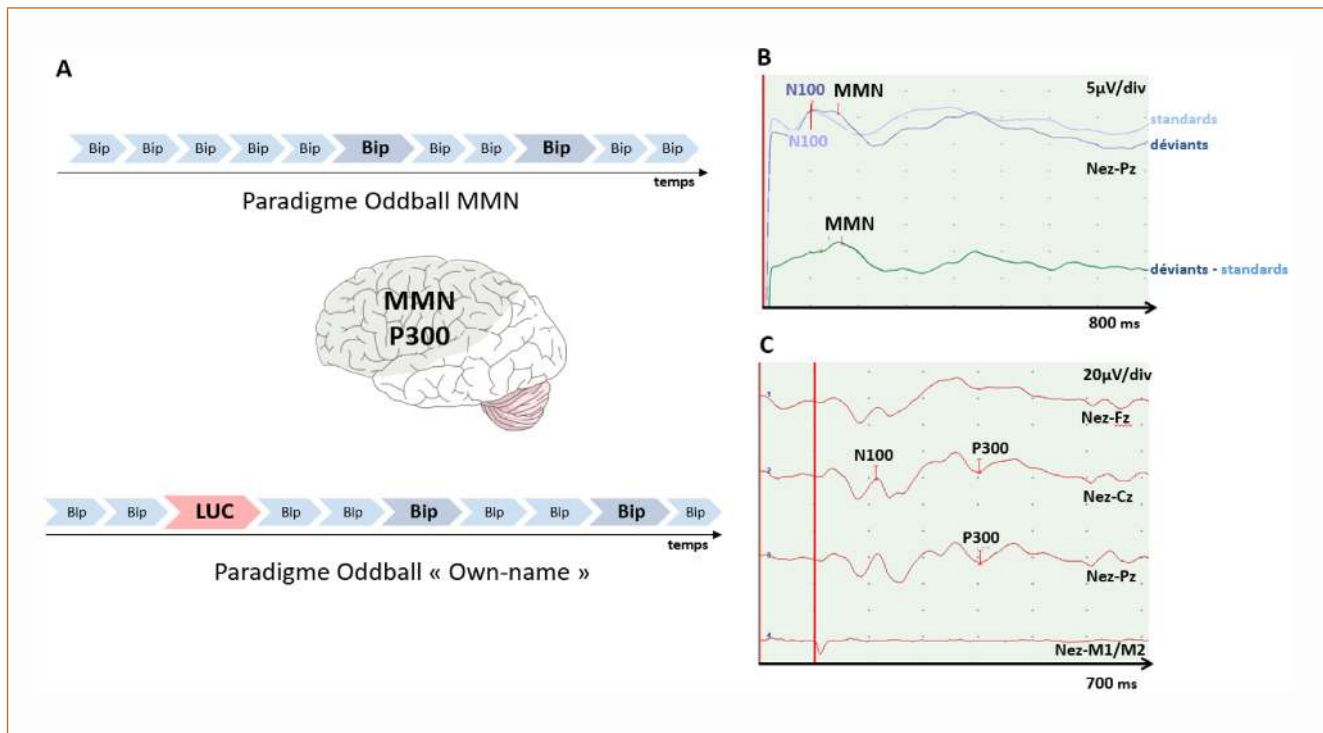


FIGURE 5 - Potentiels évoqués auditifs tardifs (PEAT)

A. Schémas des paradigmes de stimulations auditives. Le paradigme oddball permettant d'enregistrer la réponse *mismatch negativity* (MMN), inclut 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, liée à l'écoute du prénom. Les générateurs de la réponse MMN et P300 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 (« standards »), la courbe bleue foncée à l'enregistrement des réponses à l'écoute de sons rares (« déviants »). Dans les deux cas, on note une première négativité autour de 100 ms, qui correspond à la N100 et qui est indispensable pour interpréter la MMN. Dans les suites de cette N100, la superposition des deux courbes et la soustraction des courbes « déviants » – « standards » fait apparaître une différence à 150-250 ms post stimulation, la MMN (courbe verte).

C. Réponse P300 enregistrée sur les dérivations 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, qui correspond à la P300. Ces réponses N100 et P300 ne sont pas enregistrées sur la dérivation Nez-Mastoïdes (M1/M2), qui sert ici de contrôle.

CPI.0000000000001107

- Koren J, Hafner S, Feigl M, Baumgartner C (2021) Systematic analysis and comparison of commercial seizure-detection software. *Epilepsia* 62:426–438. DOI : 10.1111/epi.16812
- 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. DOI : 10.1001/jamaneurol.2019.3485
- 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. DOI : 10.1016/j.clinph.2007.07.021
- 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. DOI : 10.1097/WNP.0000000000000281
- 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. DOI : 10.1016/j.cub.2013.07.075

14. 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. DOI : [10.1016/j.nicl.2021.102601](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102601)
15. 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. DOI : [10.1093/brain/awy251](https://doi.org/10.1093/brain/awy251)
16. 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. DOI : [10.1056/NEJMoa1812757](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812757)
17. 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. DOI : [10.1016/j.clinph.2018.04.745](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.04.745)
18. 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. DOI : [10.1186/cc13078](https://doi.org/10.1186/cc13078)
19. 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. DOI : [10.1007/s12028-022-01449-8](https://doi.org/10.1007/s12028-022-01449-8)
20. Admiraal MM, van Rootselaar AF, Horn J (2018) International consensus on EEG reactivity testing after cardiac arrest: Towards standardization. *Resuscitation* 131:36–41. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2018.07.025](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.07.025)
21. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, et al (2019) Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 130:1908–1916. DOI : [10.1016/j.clinph.2019.07.014](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.07.014)
22. Admiraal MM, Ramos LA, Delgado Olabarriaga S, et al (2021) Quantitative analysis of EEG reactivity for neurological prognostication after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol* 132:2240–2247. DOI : [10.1016/j.clinph.2021.07.004](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.07.004)
23. Bouchereau E, Marchi A, Hermann B, et al (2022) Quantitative analysis of early-stage EEG reactivity predicts awakening and recovery of consciousness in patients with severe brain injury. *Br J Anaesth* S0007-0912(22)00506–2. DOI : [10.1016/j.bja.2022.09.005](https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.09.005)
24. Tveit J, Aurlien H, Plis S, et al (2023) Automated Interpretation of Clinical Electroencephalograms Using Artificial Intelligence. *JAMA Neurol* 80:805–812. DOI : [10.1001/jamaneurol.2023.1645](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.1645)
25. 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. DOI : [10.1186/s13613-022-01083-9](https://doi.org/10.1186/s13613-022-01083-9)
26. 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. DOI : [10.1016/j.clinph.2020.07.015](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.07.015)
27. Fischer D, Edlow BL (2024) Coma Prognostication After Acute Brain Injury: A Review. *JAMA Neurol*. DOI : [10.1001/jamaneurol.2023.5634](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.5634)
28. 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. DOI : [10.1097/CCM.0000000000004107](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004107)
29. Friberg H, Cronberg T, Dünser MW, et al (2015) Survey on current practices for neurological prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation* 90:158–162. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2015.01.018](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.01.018)
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*: DOI : [10.1097/WNP.0000000000000762](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762)
31. Gobert F, Dailler F, Fischer C, et al (2018) Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 129:1105–1116. DOI : [10.1016/j.clinph.2018.02.133](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.02.133)
32. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F (2003) The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 114:1615–1627. DOI : [10.1016/s1388-2457\(03\)00086-5](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00086-5)
33. 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. DOI : [10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd)
34. 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. DOI : [10.1080/21646821.2016.1245558](https://doi.org/10.1080/21646821.2016.1245558)
35. 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. DOI : [10.1007/s00134-020-06198-w](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06198-w)
36. 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. DOI : [10.1007/s00134-013-3004-y](https://doi.org/10.1007/s00134-013-3004-y)
37. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, et al (1998) Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet Lond Engl* 352:1808–1812. DOI : [10.1016/S0140-6736\(98\)04076-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04076-8)
38. 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. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2018.12.007](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2018.12.007)
39. 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. DOI : [10.1007/s00134-021-06368-4](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06368-4)
40. 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. DOI : [10.1186/s13613-022-00999-6](https://doi.org/10.1186/s13613-022-00999-6)
41. 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. DOI : [10.1007/s00134-022-06618-z](https://doi.org/10.1007/s00134-022-06618-z)
42. 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*: DOI : [10.1097/WNP.0000000000000762](https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000762)

WNP.00000000000000762

43. De Santis P, Lamanna I, Mavroudis N, et al (2017) The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest. *Resuscitation* 120:119–124. DOI : [10.1016/j.resuscitation.2017.09.013](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.09.013)
44. 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. DOI : [10.1016/j.ajem.2013.02.014](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.02.014)
45. Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, Shafer VL (2014) Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr* 27:451–466. DOI : [10.1007/s10548-014-0374-6](https://doi.org/10.1007/s10548-014-0374-6)
46. Luauté J, Fischer C, Adeleine P, et al (2005) Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil* 86:917–923. DOI : [10.1016/j.apmr.2004.08.011](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.011)
47. Alho K (1995) Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear* 16:38–51. DOI : [10.1097/00003446-199502000-00004](https://doi.org/10.1097/00003446-199502000-00004)
48. 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. DOI : [10.1016/0013-4694\(94\)00259-n](https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)00259-n)
49. 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. DOI : [10.1016/j.neuroimage.2005.01.017](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.017)
50. Mashour GA, Roelfsema P, Changeux J-P, Dehaene S (2020) Conscious Processing and the Global Neuronal Workspace Hypothesis. *Neuron* 105:776–798. DOI : [10.1016/j.neuron.2020.01.026](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.01.026)
51. Fischer C, Luauté J, Némoy 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. DOI : [10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99](https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99)
52. 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*. DOI : [10.1007/s12028-021-01308-y](https://doi.org/10.1007/s12028-021-01308-y)
53. 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. DOI : [10.1093/brain/aww065](https://doi.org/10.1093/brain/aww065)
54. 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. DOI : [10.1007/s00406-004-0469-2](https://doi.org/10.1007/s00406-004-0469-2)
55. Fischer C, Dailier F, Morlet D (2008) Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 119:2224–2230. DOI : [10.1016/j.clinph.2008.03.035](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.035)
56. 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. DOI : [10.1007/s00406-003-0419-4](https://doi.org/10.1007/s00406-003-0419-4)
57. Hermann B, Raimondo F, Hirsch L, et al (2020) Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct cortical effect of prefrontal tDCS on disorders of consciousness. *Sci Rep* 10:4323. DOI : [10.1038/s41598-020-61180-2](https://doi.org/10.1038/s41598-020-61180-2)

F. Intérêt des potentiels évoqués auditifs tardifs

Comme nous l'avons vu dans les travaux ci-dessus, les potentiels évoqués auditifs tardifs (PEAT), également appelés *event related potentials* (ERPs), PE cognitifs ou PE « endogènes », sont supposés refléter une tâche d'attention cognitive. Leur présence pourrait constituer un marqueur pertinent de la persistance des fonctions cognitives chez les patients qui semblent inconscients, permettant ainsi de détecter un processus de récupération cognitive actif ou en cours. Deux réponses semblent particulièrement prédictives de l'éveil dans la littérature : la mismatch negativity (MMN) et la P300.

1. Réponses N100 et Mismatch Negativity (MMN)

Un paradigme auditif simple présentant des sons successifs de manière binaurale à des sujets passifs permet de mettre en évidence deux premières réponses en ERPs : la N100 et la MMN. Ce paradigme auditif est appelé *oddball paradigm*. Classiquement, des salves de sons purs d'une durée d'environ 30 à 100 ms sont utilisées, l'intervalle inter stimuli étant habituellement de 500-800 ms. Environ 15 à 20% des sons diffèrent des autres selon une ou plusieurs caractéristiques (durée, intensité en dB ou hauteur en Hz) de manière aléatoire dans la séquence, ces stimuli étant appelés « déviants ». Ainsi, le sujet écoute des séries de sons qui surviennent de manière fréquente (appelés « standards ») entrecoupés de sons différents qui surviennent de manière peu fréquente (« déviants »).

Investigué depuis longtemps sous le nom de "potentiel vertex", la N100 est évoquée par un changement relativement abrupt du niveau d'énergie impactant les récepteurs sensoriels (Näätänen et Picton, 1987)(71). Les sons standards et déviants provoquent habituellement une N100, qui apparaît comme une déflexion négative au niveau des électrodes EEG de la ligne médiane, environ 100 ms après le début du stimulus. Cette réponse sensorielle semble être générée dans le cortex auditif primaire, comme en témoigne une inversion du potentiel (c'est-à-dire une déviation positive) au niveau des mastoïdes lorsque l'électrode de référence est placée sur l'extrémité du nez du sujet.

Décrit il y a 45 ans par Näätänen et al. (1978)(72), la MMN est générée par des processus automatiques et pré-attentifs de détection de changement, dans lesquels l'entrée auditive actuelle est trouvée différente de la représentation des stimuli auditifs précédents. Elle peut être détectée même si les sujets ne sont pas conscients des changements auditifs, mais seulement si la déviance dépasse le seuil de discrimination du sujet (Sams et al., 1985)(73). Elle a, par exemple, été décrite chez des patients sous sédation (Azabou et al., 2018)(74). En somme, cette réponse reflète la capacité du système nerveux à détecter de nouveaux stimuli par rapport au bruit de fond ou une violation de régularité auditive, ce qui implique une certaine mémoire sensorielle à court terme (Alho et al., 1995)(75).

Concernant les sources cérébrales de la MMN, celles-ci semblent impliquer deux processus intracrâniens principaux, les régions temporales supérieures bilatérales (vraisemblablement associées à la détection de changement pré-perceptif) et des régions frontales (possiblement lié au déplacement involontaire de l'attention)(Lavikainen et al., 1994 ; Liebenthal et al., 2003; Näätänen et al., 2004; Rinne et al., 2005; Schröger, 1997)(76–80).

Concernant les modalités d'interprétation, la MMN est attendue environ 120 ms après un changement détectable dans la stimulation. Elle est identifiée dans la courbe de différence (appelée *difference wave*) entre les réponses évoquées aux déviants et aux standards, sous la forme d'une onde négative fronto-centrale (surtout visible au niveau des électrodes de la ligne médiane Fz et Cz). Ainsi, cette différence « déviants/standards » appelée « *mismatch* » est attendue sous la forme d'une déflexion négative (d'où le terme de « *negativity* »). Les topographies de scalp de MMN sont habituellement plutôt frontales, mais peuvent varier légèrement selon le type de déviance du stimulus, suggérant ainsi que les MMN proviennent, au moins en partie, de populations neuronales distinctes dans le cortex auditif (Giard et al. 1995)(81) De plus, une étude menée en MEG chez des sujets sains rapportait également des activations de populations neuronales différentes en fonction de l'utilisation de déviants mélodiques ou rythmiques, confortant ainsi cette hypothèse (Lappe et al., 2013)(82). Le pic de latence habituel de la MMN varie selon les études de 100 à 250ms après le début du stimulus. L'amplitude de la MMN semble diminuer si la fréquence d'apparition du stimulus déviant augmente (Horvath et al., 2008 ; André-Obadia et al., 2018)(83,84). Il semble également y avoir de légères différences de latence, d'amplitude et de répartition topographique de scalp en fonction de l'âge du sujet (Tsolaki et al., 2015)(85). Il n'y a pas d'amplitude minimale requise pour retenir la MMN dans la littérature, il est ainsi uniquement nécessaire que cette réponse soit plus ample que le bruit de fond, ce qui est possiblement source d'une variabilité inter-observateur importante (André-Obadia et al., 2018)(84). En revanche, l'interprétation de la MMN n'est possible qu'en présence de réponses N100 claires à la fois en réponse aux sons déviants et aux sons standards. Ainsi, la superposition des réponses N100 générées aux standards et aux déviants permet d'objectiver une différence de réponses entre les deux types de stimuli (**figure 1.7.A**) ; la soustraction « déviant *minus* standard » permet ainsi d'obtenir la MMN (**figure 1.7.B**). Cette interprétation est actuellement visuelle, et le résultat est rendu dichotomique (« MMN absente ou présente »). L'interprétation de la MMN est délicate et l'accord inter-observateur limité, ce qui peut nécessiter une interprétation consensuelle par une équipe de neurophysiologie experte (Azabou et al., 2018 ; André-Obadia et al., 2018)(74,84). Pour limiter ce biais, il existe quelques données sur l'analyse quantitative de la MMN (Gabriel et al., 2016)(86). Deux études récentes ont également évalué des algorithmes qui « quantifient » la capacité des patients à différencier des stimuli standards et déviants (King et al., 2013; Tzovara et al., 2013)(87,88). De telles méthodes semblent

intéressantes car elles permettent d'obtenir des informations sur la capacité du patient à détecter la nouveauté acoustique du stimulus déviant. Ces techniques d'analyses n'ont actuellement pas encore été implémentées dans les pratiques de soin courant.

En réanimation, un nombre réduit d'électrodes est utilisé pour des raisons pratiques. Pour le recueil des réponses évoquées auditives, des électrodes sur la ligne médiane (Fz et Cz) sont obligatoires. Bien que peu utilisées en pratique, les électrodes placées latéralement (gauche : F3, C3 ; droite : F4, C4) peuvent être utiles, en raison d'une légère prédominance latérale de la topographie de scalp de la MMN. Il est également fortement recommandé d'enregistrer les réponses au niveau des mastoïdes (soit M1 et M2, soit les deux mastoïdes reliées) avec une électrode de référence sur le bout du nez, car une inversion au niveau des mastoïdes fournit un indice supplémentaire pour confirmer la présence de la N100 et de la MMN. Par ailleurs, il est essentiel de prendre en compte l'environnement électrique ou les mouvements involontaires du patient, qui peuvent être sources d'artefacts et limiter l'interprétation des réponses. Cela est particulièrement vrai en ce qui concerne la MMN, qui présente un rapport signal/bruit faible, ce qui nécessite très souvent le recours à la curarisation du patient pour améliorer la qualité de l'enregistrement. Les recommandations suggèrent d'enregistrer la MMN à distance de l'arrêt des sédations (sans que le délai ne soit clairement connu) afin de ne pas induire de faux négatifs liés aux drogues sédatives (André-Obadia et al., 2018)(84). En effet, bien que la MMN ait été décrite dans le sommeil paradoxal (Ruby et al., 2008)(89) (**figure 1.7.C**) et sous sédation (Azabou et al., 2018)(74), sa morphologie semble s'altérer sous sédation légère (**figure 1.7.D**). Ces données sont discutées, certaines équipes ne retrouvant pas de MMN durant le sommeil paradoxal et profond (Chen et al., 2016)(90). De plus, la MMN peut disparaître sous anesthésie générale au bloc opératoire, qui nécessite souvent une sédation à forte dose (**figure 1.7.D**). L'objectif étant d'évaluer le pronostic neurologique, il s'agit ici de ne pas « négativer » la réponse MMN afin de ne pas risquer une prédiction « faussement » pessimiste.

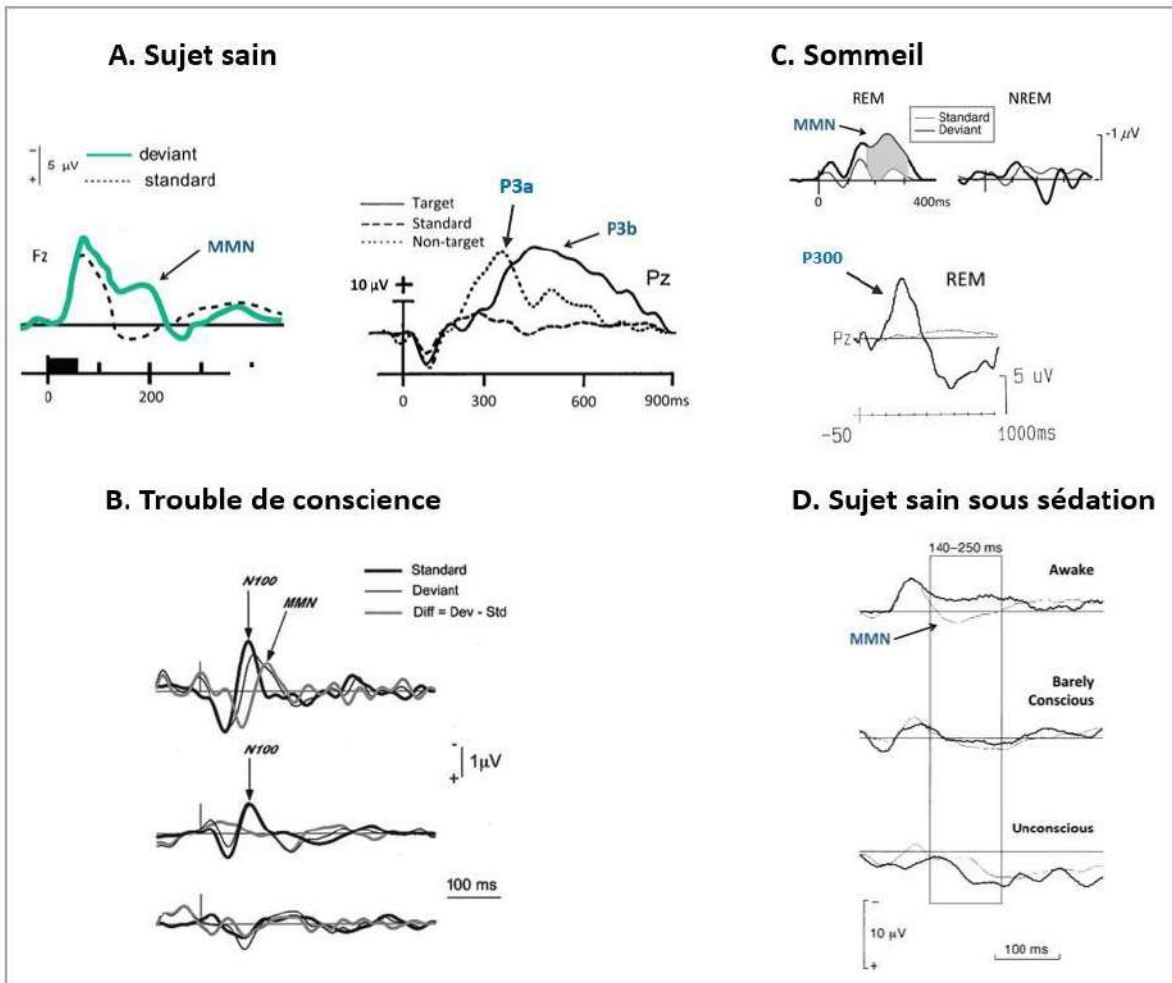


Figure 1.7. Illustration des réponses N100, MMN et P300 recueillies dans différentes conditions (adapté de Luauté et al., 2005(91) et de Chennu et al., 2012(92)). A. MMN, P3a et P3b observées chez des sujets sains ; La négativité est vers le haut sur le graphique ; Courbe verte de MMN : L'aspect de « bosse » dans la pente descendante de la courbe PE aux déviants est l'aspect typiquement décrit. B. Réponses N100 et MMN chez trois patients cérébrolésés. La négativité est dirigée vers le haut sur le graphique. Sur la courbe du haut, la réponse N100 est visible aux déviants et aux standards, et la MMN est présente. Sur la courbe du milieu, la réponse N100 est visible aux déviants et aux standards, mais la MMN est absente. Sur la courbe du bas, la N100 et MMN sont absentes. C. enregistrement des ERPs durant le sommeil. Selon certaines équipes, la MMN et la P300 pourraient être présentes durant le sommeil paradoxal (REM : *rapide eye movement*), bien que ces résultats soient contestés par d'autres équipes. D. MMN chez des sujets sains sous sédation ; La MMN est bien représentée chez le patient conscient non sédaté ; la MMN reste présente chez des patients « à peine » conscients et chez des patients inconscients, bien que moins bien représentée.

Habituellement en réanimation, la MMN est générée lors du paradigme *oddball*. Les tonalités standards et déviantes diffèrent donc par la durée du son (standard : 75ms - 1000Hz ; déviant : 35ms – 1000Hz) et leurs probabilités d'occurrence (standard : $\pm 86\%$ du temps ; déviant : $\pm 14\%$) (André-Obadia et al., 2018 ; Morlet et Fischer, 2014)(84,93). L'interprétation de la MMN est faite sur la moyenne des passages en regard des dérivations fronto-centrales (Fz, Cz). Elle est

obtenue en soustrayant la courbe de PE générée aux déviants à la la courbe des standards, au niveau des électrodes Fz, Cz, Pz de la ligne médiane (**figure 1.7.B**).

Chez les patients présentant un trouble de conscience en réanimation, différentes études ont évalué la valeur pronostique de la MMN, principalement pour prédire l'éveil. La plupart de ces études ont évalué des patients entre 8 jours et 25 jours après l'agression cérébrale initiale. Ces études incluaient également des causes d'agressions cérébrales primaires très hétérogènes (TC, AC, AVC, encéphalites, complications d'un acte neurochirurgical), ce qui peut être source d'un biais important, puisque les mécanismes physiopathologiques et le pronostic de récupération diffèrent grandement en fonction de l'étiologie (pour une revue, voir Fischer and Edlow, 2024)(30). Dans ces différentes études, la MMN semble être un marqueur prédictif de l'éveil avec une haute VPP (80 à 100% selon les études), malgré une sensibilité faible à modérée (Fischer et al., 2006 ; pour une revue, voir Comanducci et al., 2020 et Pruvost-Robieux et al., 2021)(27,94,95). Cependant, la présence d'une MMN n'excluait pas la persistance de séquelles neurologiques sévères, le critère de jugement principal étant l'éveil, défini comme un patient vivant et ne présentant pas un état végétatif persistant (Fischer et al., 2006)(94).

Peu d'études ont évalué la valeur pronostique de la MMN pour prédire l'évolution neurologique favorable. L'étude prospective de Luauté et al. menée chez 263 patients cérébrolésés a évalué l'intérêt de la MMN pour prédire l'évolution favorable, définie comme un GOS 4-5, c'est-à-dire l'absence de séquelles ou l'existence de séquelles neurologiques légères à modérées. La présence d'une MMN était prédictive de l'évolution favorable avec une VPP de 70%, une spécificité de 88% et une sensibilité limitée de 32%. Cette étude comparait également la valeur pronostique de la MMN à d'autres réponses évoquées (PEAP, PEALM) et quelques critères cliniques (principalement le réflexe photomoteur), et soulignait que la MMN avait la meilleure valeur pronostique. Cette étude suggère donc que la MMN prédit également l'évolution favorable et pas seulement le réveil. En revanche, elle présentait plusieurs limites : l'étude comparait des populations de patients cérébrolésés très différentes. De plus, le délai entre le début du trouble de conscience et l'enregistrement de la MMN était hautement hétérogène, variant de 1 à 77 jours. Enfin, cette étude ne comparait pas la valeur pronostique de la MMN à d'autres marqueurs pronostiques cliniques, d'imagerie ou de biomarqueurs, et ne la comparait pas non plus à d'autres réponses en ERP telle que la P300. Les données publiées de ces 20 dernières années ayant permis d'identifier de nouveaux marqueurs pronostiques, la réplication de ces résultats et la comparaison aux outils actuellement disponibles semble intéressante, objectif que nous nous étions fixé au cours de ce travail de thèse.

2. Réponse P300

La réponse P300 (également appelée P3) est une réponse positive enregistrée pendant le *paradigm oddball*, qui survient classiquement chez les sujets sains à 300-350ms du début du stimulus (**Figure 1.7.A**). Elle a été découverte dans les années 1960 (Glanzer et al., 1964; Sutton et al., 1965)(96,97). La P300 reflète la réponse cérébrale liée à la détection de la nouveauté visuelle ou acoustique (Barbeau et al., 2005; Mulert et al., 2004)(98,99). Elle est supposée refléter un processus cognitif endogène au patient, en lien avec une tâche cognitive attentionnelle. Cependant, la réponse P300 a pu parfois être enregistrée au cours du sommeil stade II et du sommeil paradoxal, bien que ce point soit hautement débattu, puisque certaines équipes ne retrouvent pas de réponse P300 dans le sommeil (Perrin et al., 1999; Strauss et al., 2015)(100,101)(**Figure 1.7.C**).

Les générateurs de la réponse P300 sont principalement dépendant du réseau frontal, incluant 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), les aires pariétales postérieures bilatérales, le cortex pariétal inférieur et latéral, le cortex rétrosplénial et la jonction pariéto-occipitale (Anderer et al., 1998; Baudena et al., 1995; Crottaz-Herbette & Menon, 2006; Halgren et al., 1995; Halgren et al., 1980 ; Hegerl & Frodl-Bauch, 1997; Horn et al., 2003; Kiehl et al., 2001; Mulert et al., 2004; Das et al., 2024)(98,102–110). Des activations des noyaux gris centraux (Kiehl et al., 2001; Rektor et al., 2003)(109,111) en particulier thalamiques (Kiehl et al., 2001; Yingling & Hosobuchi, 1984)(109,112) ont également été rapportées.

La réponse P300 regroupe plusieurs composantes (Barry et al., 2020)(113) : une composante précoce (entre 220 et 280 ms chez les sujets sains) et de topographie plutôt fronto-centrale appelée « P3a », et une composante plus tardive (entre 310 et 380 ms) recrutant un réseau fronto-pariétal plus large, appelée « P3b ». Ces composantes diffèrent selon la tâche demandée au participant au cours du *paradigm oddball* : la P3a est ample en réponse aux stimuli déviants (qu'ils soient attendus ou non par le participant) alors que la P3b est renforcée pour les stimuli déviants « attendus » par le participant (au cours d'un paradigme actif de comptage des déviants par le sujet).

Un troisième sous-composant de la P3, appelée *Novelty P3*, plus tardive (360-450 ms), est déclenchée par des stimuli déviants « non cibles » intercalés de manière aléatoire dans une série de stimuli attendus (le paradigme "*Novelty Oddball*"). Ainsi, le participant a pour consigne de compter des déviants et entend, dans une faible occurrence des stimuli « déviants non cibles », à l'origine de cette réponse *Novelty P3* (Courchesne et al., 1975)(114). Cette composante pourrait, selon certains auteurs, constituer un corrélât neuronal de conscience car il nécessiterait une véritable implication du sujet dans une tâche cognitive, en lien avec la mémoire de travail (Polich, 2007 ; Barry et al., 2016)(115,116), y compris chez les sujets présentant un trouble de la conscience (Del Cul et al.,

2007)(117). En pratique, ces différentes composantes P3a/P3b/novelty P3 peuvent se chevaucher, rendant la dichotomie de chacune d'entre elles difficile. Certains paradigmes ont été développés pour différencier la réponse P3b au sein de la réponse P300. C'est le cas du paradigme local-global, décrit par l'équipe de Naccache et al. (Bekinschtein et al., 2009)(118). Dans ce paradigme, les stimuli auditifs sont organisés de façon à induire 2 niveaux de déviance au moyen de séquences de 5 stimuli : un niveau « local » de déviance (au sein de la séquence des 5 stimuli, comparable au paradigme *oddball* de MMN) et un niveau « global » de déviance, à l'échelle de la séquence entière, qui diffère des autres dans 20 % des cas. Pour percevoir cette déviance globale, le sujet doit avoir mémorisé l'existence d'une répétition d'une séquence de 5 stimuli et identifier la séquence différente comme déviante, ce qui nécessite une plus grande implication cognitive que de distinguer uniquement une variation à l'échelle locale. Cela implique donc une participation plus importante de l'attention et de la mémoire à court terme du patient. Ces réponses P300 générées par cette déviance globale se localisent de façon plus postérieure (pariétale, comparable à celle de la P3b) alors que la réponse élicitée par les déviants "locaux" présente une localisation plus antérieure (fronto-centrale, proche de la topographie de la MMN et de la P3a)(figure 1.8).

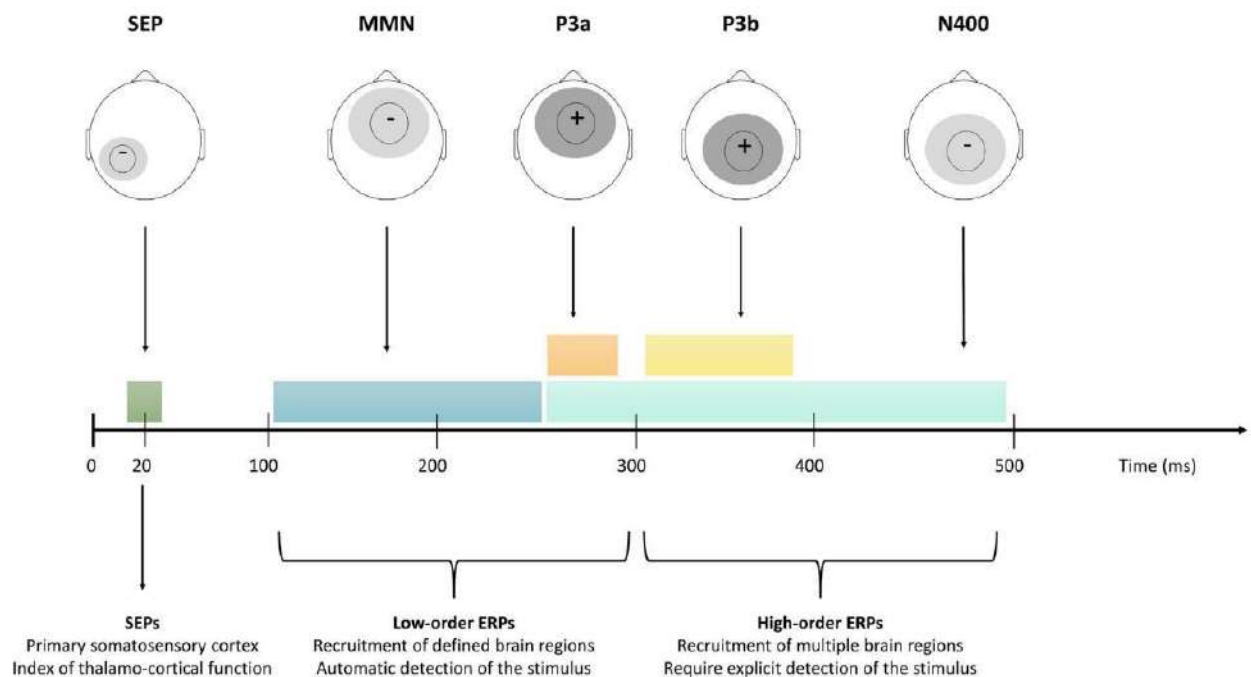


Figure 1.8. Représentation hiérarchique et temporelle des PE somesthésiques et des Event Related Potentials (ERPs). Chaque composant est associé à une topographie de scalp et à des domaines temporels approximatifs (barres horizontales de différentes couleurs). Issue de Comanducci et al., 2020(27). SEP : somato-sensory evoked potentials ; ERPs : event-related potentials. MMN: mismatch negativity.

Concernant ses caractéristiques neurophysiologiques, la latence de la P300 semble influencée par la difficulté à discriminer le stimulus déviant du stimulus standard. Ainsi, plus il est

difficile pour le sujet de discriminer le stimulus, plus la réponse P300 est tardive (Ortiz et al., 1994)(119). En conséquence, cette réponse peut être observée à 400 ou 500 ms chez les patients présentant un trouble de la conscience. L'amplitude de la P300 est corrélée à la rareté du stimulus déviant, mais également à sa saillance (Picton, 1992)(120). Ainsi, certains chercheurs ont utilisé le propre-prénom du sujet pour enregistrer la P300 (Berlad & Pratt, 1995; Wood & Cowan, 1995)(121,122), s'inspirant des travaux sur l'effet « cocktail party », phénomène qui consiste à pouvoir focaliser son attention auditive sur un stimulus particulier tout en filtrant un ensemble d'autres stimuli (Moray, 1959).

3. P300 au propre prénom

Le propre prénom du sujet (« *own name* ») revêt une importance spécifique pour l'auditeur, en raison de son caractère subjectif et de sa fréquence d'occurrence dans la vie quotidienne. Concernant les données comportementales chez le sujet sain, elle semble plaider en faveur d'une priorisation du propre prénom. Ce stimulus permet de capturer l'attention sans aucun effort volontaire, et est capable de perturber les activités cognitives en cours (Wood et Cowan, 1995)(122). Après une anesthésie générale, la réactivité au propre prénom se produit d'abord, avant la réactivité à la douleur ou au bruit (Kurtz et al., 1977)(123). Chez les patients présentant un trouble de conscience, le propre prénom améliore également les chances d'obtenir des réponses comportementales par comparaison aux stimulations sensorielles aspécifiques (Signorino et al., 1995)(124). Ces données comportementales sont également soutenues par des données d'imagerie cérébrale. Il a ainsi été montré que le traitement du propre prénom est associé (chez des sujets sains et des patients présentant un trouble de la conscience) à des changements de débit sanguin cérébral régional dans le gyrus temporal supérieur et dans les structures corticales mésiales frontales et pariétales (Laureys et al., 2004 ; Perrin et al., 2005 ; Northoff et al., 2006 ; Staffen et al., 2006; Holeckova et al 2008)(125–129). Concernant les données en ERP, l'étude d'Holeckova et al. a comparé l'amplitude de la réponse P300 générée au propre prénom *versus* un stimulus non vocal chez des sujets sains, et a mis en évidence que l'utilisation du propre prénom permettait d'obtenir des réponses P300 plus amples (Holeckova et al., 2006)(130). La réponse P3b était également plus ample en réponse au propre prénom du sujet comparativement à d'autres prénoms dits "contrôles" dans l'étude de Doradzińska et al. (2020)(131). De plus, certaines études retrouvent une corrélation linéaire entre l'amplitude de la P300 et l'augmentation du débit sanguin cérébral, en particulier au niveau du cortex préfrontal droit, du pré-cuneus gauche, du sillon supérieur temporal droit et du sillon intra pariétal droit (Perrin et al., 2005)(126). A la lumière de ces résultats, la réponse cérébrale suivant la présentation du propre prénom a été interprétée, chez les sujets sains et des patients inconscients, comme un indice d'un traitement discriminatif d'un mot saillant et émotionnel (Perrin

et al., 1999, 2006)(100,132). Ainsi, le propre prénom pourrait être associé à l'augmentation/l'amélioration des mécanismes attentionnels (pour une revue, voir Chennu et Bekinschtein, 2012)(92), ainsi qu'au *self-processing* du soi (Laureys et al., 2007)(133).

L'utilisation du propre prénom dans un paradigme « *oddball - own name* » semble donc naturellement s'imposer comme l'un des paradigmes appropriés pour l'évaluation des patients présentant un trouble de la conscience, en particulier puisque ce stimulus génère une réponse P300 plus ample. Optimiser l'amplitude de la P300 est un enjeu majeur en réanimation, du fait du faible rapport signal/bruit de cette réponse résultant de la nature du paradigme de stimulation utilisé. En effet, elle est obtenue en moyennant les réponses aux stimulus déviant « propre prénom » (Squires et al., 1976)(134). Or, en potentiels évoqués, la qualité du signal est permise grâce au moyennage de nombreuses stimulations pour « annuler » ou au moins limiter les artéfacts biologiques ou liés au patient (autres activités cérébrales que celles évoquées par le stimulus, activités électriques musculaires, activités électriques cardiaques, mouvements des paupières et/ou des globes oculaires, etc.) mais également à son environnement (artéfacts électriques en milieu de réanimation). Le contexte particulier des soins critiques, particulièrement propice aux artéfacts électriques liés à l'environnement, rend l'interprétation visuelle de la P300 parfois difficile et source d'une variabilité inter-observateur importante. Pour toutes ces raisons, ce paradigme « *oddball - own name* » a été développée en France par les équipes des hôpitaux de Lyon (Fischer et al., 2008)(135) et est actuellement utilisé dans le cadre du soin courant dans certains centres experts (Lyon, Paris, Toulouse, Nancy ou Marseille, par exemple) pour l'évaluation pronostique des patients inconscients en soins critiques. 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). Pour l'évaluation du pronostic, ce paradigme est utilisé de façon passive puisque les patients sont par définition inconscients (André-Obadia et al., 2018)(84). Chez ces patients, il est parfois difficile de différencier la réponse P3a de la réponse P3b, et l'équipe de neurophysiologie interprète habituellement cette réponse comme « P300 absente ou présente ».

La valeur pronostique de la P300 au « *own name* » en paradigme passif a déjà été évaluée chez des patients cérébrolésés en réanimation. Dans une cohorte de 50 patients présentant un trouble de conscience à la phase subaiguë voire chronique de l'agression cérébrale initiale (en médiane à 20 jours), l'équipe de Fischer et al. a évalué la valeur pronostique de la P300 « *own name* » pour prédire le réveil à 3 mois (défini comme un patient conscient, quel que soit son niveau de handicap fonctionnel). La VPP était de 81 % dans la cohorte globale, et de 100% dans le sous-groupe de patients post-anoxiques(94). Une autre étude de faible effectif (n = 34) menée chez des patients présentant un état d'éveil non répondant (UWS) évalués à 2-3 mois d'un TC grave soulignait

également l'intérêt de la P300 pour prédire la sortie de cet état d'éveil non répondant à 1 an (Cavinato et al., 2009)(136). Cependant, la valeur diagnostique de la réponse P300 « own name » pour différencier un patient UWS d'un patient MCS est imparfaite, cette réponse étant parfois observée chez des patients UWS chroniques (Fischer et al., 2010 ; Voir Comanducci et al. pour une revue, 2020)(27,137). En définitive, la P300 est un marqueur intéressant pour la prédiction l'éveil mais ne semble pas exclure la persistance de séquelles neurologiques fonctionnelles sévères. De plus, elle est considérée comme insuffisamment sensible car certains patients MCS ne présentent pas cette réponse (Fischer et al., 2010 ; Comanducci et al., 2020)(27,137). Par ailleurs, la valeur pronostique de la P300 pour prédire non pas le réveil mais l'évolution neurologique favorable n'a pas été évaluée. Enfin, les performances pronostiques de la P300 n'ont jamais été évaluées à la phase aiguë de l'agression cérébrale, et jamais comparées à d'autres marqueurs pronostiques cliniques, biologiques ou d'imagerie actuellement recommandés.

G. Sons environnementaux à valence émotionnelle

1. Propre prénom et voix familière

Nous avons vu précédemment que le propre prénom du sujet était un stimulus pertinent pour lui, capable d'attirer son attention. Nous avons vu qu'il existait des paradigmes auditifs développés pour évaluer la perception du propre prénom par un sujet (paradigm "oddball own-name"). Nous avons également vu que la réponse P300 *own name* pouvait être intéressante pour évaluer les fonctions cérébrales résiduelles des patients présentant un trouble de la conscience.

Nous nous sommes alors questionnés sur l'effet de la familiarité de la voix sur la réponse P300. En effet, la plupart des paradigmes auditifs utilisent des protocoles normalisés dans lesquels des stimuli bien contrôlés (c'est-à-dire des sons purs) sont utilisés. Alors que les stimuli neutres facilitent les comparaisons entre les données des patients, ils pourraient également être associés à un nombre conséquent de faux négatifs, car ils ne parviennent possiblement pas à « engager personnellement » les patients souffrant de troubles de la conscience (pour une revue, voir Perrin et al., 2015)(138). Conformément à cette hypothèse, il a été démontré que, contrairement aux stimuli neutres, les stimuli personnalisés augmentent la probabilité d'observer une réponse cérébrale chez ces patients inconscients (voir chapitre précédent sur « P300 au propre prénom »). Par ailleurs, la familiarité est souvent utilisée pour capturer l'attention du patient et susciter une réaction émotionnelle. Par exemple, Bekinschtein et al. (2004)(139) ont montré une activation étendue du réseau émotionnel (amygdale, insula, gyrus frontal inférieur) chez un patient MCS en réponse à la voix de sa mère, par rapport à une voix non familière (VNF). Sharon et al. (2013)(140) ont également évalué l'effet de visages familiers et non familiers en IRMf; les auteurs observaient une activation des

structures limbiques, amygdaliennes et corticales supplémentaires provoquées par des visages familiers chez des patients UWS, suggérant une perception émotionnelle consciente. L'étude de Di et al. (2007)(141) suggérait également que les réponses cérébrales en IRMf au propre prénom-voix familière (VF) pourraient être un outil prédictif de l'évolution vers un état de conscience supérieur, chez des patients UWS. La valence personnelle du stimulus semble également augmenter la probabilité d'observer une réponse en ERPs chez les patients présentant un trouble de la conscience. Ainsi, Signorino et al. (1995)(124) ont montré que la P300 est plus fréquemment observée lorsqu'une courte phrase prononcée par un membre de la famille est présentée simultanément. Chez des sujets sains, Holeckova et al. (2006)(130) ont également investigué l'effet du propre prénom prononcé par une VF comparé à une VNF chez des sujets sains. A la VF, le propre prénom provoquait des réponses P300 d'amplitude plus importante (en particulier pour la réponse P3b). Les cartographies de scalp différaient également entre les deux conditions, la composante pariétale était plus marquée à la VF que VNF. L'étude de Plante-Hebert et al. (2021)(142) avait également mis en évidence, chez des sujets sains, des différences de latence à la VF/VNF. De plus, des composantes positives tardives (450 - 850 ms) étaient observées uniquement à la VF dans cette étude, ce qui pourrait être un indicateur d'un processus d'identification des locuteurs. Les données d'imagerie sont également informatives pour illustrer cette différence d'intégration. Ainsi, une autre étude de Holeckova et al. (2008)(129) évaluait les réponses en PET scan au propre prénom – VF vs VNF chez des sujets sains. Cette étude mettait en évidence une augmentation du débit sanguin cérébral dans certaines aires cérébrales lorsque le prénom était prononcé par une VF (activation des régions temporales et frontales, jonction temporo-pariétale bilatérale, hippocampe gauche et pré-cuneus droit) comparé à la VNF (activation essentiellement des régions temporales et frontales, de la jonction temporo-pariétale droite, et de l'hippocampe droite). Ainsi, la VF semble activer le réseau cérébral de manière plus diffuse comparé à la VNF. L'aire cérébrale principale identifiée comme « perceptive de la voix humaine » (appelée « *temporal voice area* » par Belin et al., 2000(143)) est située sur la face supérieure du gyrus temporal supérieur, à proximité du gyrus de Heschl. Ainsi, les zones qui s'activent à l'écoute du prénom prononcé par une VF semblent être différentes, puisqu'elles concernent cette « *temporal voice area* » mais également des régions frontales, pariétales et hippocampiques.

En définitive, une VF prononçant le propre prénom pourrait activer des régions cérébrales supplémentaires liées aux processus cognitifs, et en particulier aux dimensions émotionnelles telles que l'affectivité, la familiarité et/ou la reconnaissance du proche. Ce protocole de stimulation pourrait donc fournir aux cliniciens un outil précieux pour tester les fonctions cognitives supérieures résiduelles des patients inconscients. Pourtant, il n'existe actuellement aucune données robustes

publiées sur la valeur pronostique de la réponse P300 générée par le « *propre prénom -VF* » chez les patients inconscients en réanimation.

2. Sons *looming* et *receding*

Le système auditif humain s'est développé pour répondre efficacement aux changements rapides et imprévisibles de l'environnement acoustique, qui pourraient être pertinents pour la survie. L'un des exemples les plus saillants de ce traitement auditif priorisé est le biais perceptif en faveur des sources sonores qui s'approchent (appelées *looming*) par rapport à celles qui s'éloignent du sujet (appelées *receding*) ou encore à des sources sonores statiques (appelées sons constants ou *flat*). Ces sources sonores dynamiques sont généralement simulées en laboratoire en utilisant des modifications (augmentation ou diminution) du niveau sonore, perçu par le sujet comme un son approchant ou s'éloignant de lui (Kolarik et al., 2016 ; Bidelman et al., 2020 ; Seifritz et al., 2002 ; Kopco et al., 2012 ; Bach et al., 2008)(144–148). En effet, la saillance de la source *looming* produite par l'augmentation des niveaux sonores est une caractéristique de la psychoacoustique humaine. Les participants surestiment systématiquement la sonie (le volume sonore perçu par l'être humain, exprimée en dB niveau de pression sonore – dB SPL) des sons *looming* par rapport aux *receding* (Neuhoff, 1998; Ponsot et al., 2015; Behler et Uppenkamp, 2016)(149–151). Ils surestiment également la vitesse des sons *looming* par rapport aux *receding* (Rosenblum et al., 1987; Schiff & Oldak, 1990)(152,153). Sur le plan physiologique, les sons *looming* suscitent également une réponse d'orientation du sujet plus rapide, lorsqu'elle est mesurée par des changements de conductance cutanée et de fréquence cardiaque (Bach et al., 2008; Bach et al., 2009; Tajadura-jimenez et al., 2010)(148,154,155) et facilitent le traitement des stimuli visuels associés (Romei et al., 2009, Leo et al., 2011)(156,157). Les études en imagerie cérébrale suggèrent également que, comparés aux sons constants, les sons *looming et receding* activent des zones cérébrales liées au traitement auditif spatial (sillon temporal supérieur droit et planum temporale)(Seifritz et al., 2002, Alho et al., 2014)(146,158). Comparés aux sons *receding*, les sons *looming* semblent également activer un réseau plus large de régions favorisant la perception spatiale auditive et l'attention (amygdale droite et zones temporales gauches) (Bach et al., 2008)(148). En résumé, une multitude de preuves comportementales et d'imagerie cérébrale convergent pour indiquer que les sons *looming* constituent un « signal d'alarme » élémentaire pour l'Homme, capable de susciter des réponses adaptatives en mobilisant des ressources attentionnelles et physiologiques supplémentaires.

Qu'en est-il des données en ERPs ? Les études évaluant l'effet de ces sons en ERPs au sein d'un *paradigm oddball* de MMN sont restées remarquablement contrastées. Ainsi, il existe actuellement peu de données neurophysiologiques robustes permettant de confirmer le traitement priorisé ou amplifié des sons *looming* par rapport aux *receding* ou au flat. Certaines études menées chez des

sujets sains ont documenté une MMN plus précoce et plus ample pour les sons *looming* que pour les *receding* (Shestopalova et al., 2018)(159). Ce résultat est cohérent avec le schéma général « d'amplification cognitive » des sons *looming*. D'autres études ont constaté que l'amplitude de la MMN augmente avec l'ampleur du changement d'intensité (Rinne et al., 2006)(160); Enfin, plusieurs études ont rapporté l'absence de différences de latence ou d'amplitude de la MMN pour les sons *looming vs receding* (Altmann et al., 2013; Näätänen et al., 1993)(161,162). En réalité, ces résultats différents ont été obtenus avec des stimuli expérimentaux qui, bien qu'ils partagent un schéma général d'augmentation ou de diminution d'intensité du son, présentent une grande diversité de caractéristiques temporelles (durée du son, pourcentage et dynamique d'augmentation de l'intensité etc). Les recherches en psycho-physique du son ont souligné que l'intégration de la sonie des stimuli à niveaux changeants n'est pas distribuée de manière identique dans le temps, et que les poids perceptifs sont biaisés au début et la fin du son (Ponsot et al., 2013)(163). Si les réponses en ERPs reflètent une telle intégration, alors la latence et l'amplitude des réponses MMN peuvent dépendre fortement de la morphologie du son déviant *looming ou receding*. De plus, des données neurophysiologiques animales montrent que, même chez les souris, les populations de neurones dans les cortex auditifs répondent de manière asymétrique aux rampes d'intensité croissante ou décroissante, comme résultat direct de l'adaptation neuronale et des non-linéarités dans leur intégration temporelle (Deneux et al., 2016)(164). Pour toutes ces raisons, de très grandes différences entre la MMN générée aux déviants *looming* et aux *receding* n'indiquent pas nécessairement une « amplification » ou une « priorisation » cognitive d'un type de son par rapport à l'autre, mais pourraient être le résultat de l'intégration des profils temporels des stimuli et des non-linéarités temporelles dans leur traitement au niveau du système nerveux auditif périphérique.

Ainsi, l'utilisation de déviants *looming ou receding* dans un *paradigm oddball* de MMN, et la comparaison aux caractéristiques neurophysiologiques de la MMN générée aux déviants *flat* chez des sujets sains semble un prérequis indispensable, avant d'envisager l'utilisation de ce paradigme auditif chez des patients inconscients en réanimation à visée pronostique. Si des différences de caractéristiques neurophysiologiques sont observées (en terme d'amplitude, de latence ou d'aire sous la courbe des réponses MMN), l'exploration des mécanismes physiologiques qui régissent ces différences semblent également indispensable, afin de confirmer ou d'infirmer la priorisation cognitive des sons *looming* en ERPs.

H. Intérêt des sons à « valence émotionnelle » pour la neuro-pronostication

Comme nous l'avons vu précédemment, les réponses en ERPs représentent un outil précieux pour évaluer les fonctions cognitives résiduelles des patients présentant un trouble de la conscience,

à la recherche de réponses pré-attentives (MMN), attentives (P300) ou d'autres réponses plus tardives reflétant les fonctions cognitives supérieures (N400, par exemple). Pourtant, il existe très peu de données sur l'utilisation de ces réponses ERPs à la phase aiguë du coma, alors que l'évaluation du pronostic neurologique est usuellement réalisé à 48-72h après un AC. Ces réponses en ERPs pourraient donc trouver une place de choix dans l'évaluation précoce du pronostic neurologique. Comme rappelé en introduction, environ 50% des survivants post AC présentent un pronostic « indéterminé » malgré l'application de l'algorithme de neuro-pronostication actuellement recommandé (Nolan et al., 2021)(38). Enfin, nous avons vu que certains stimuli comme la P300 générée par le « *propre prénom - VF* » ou les sons *looming* pourrait activer des régions cérébrales supplémentaires liées à des processus cognitifs à dimensions émotionnelles. Ainsi, l'utilisation de ce type de stimuli au sein des paradigmes *oddball* ou *oddball own-name* pourraient avoir un intérêt, afin d'améliorer la valeur pronostique des réponses MMN et P300 en rapport, ou *a minima* d'améliorer l'amplitude de ces réponses et ainsi de diminuer la variabilité inter-observateur de leur interprétation.

Nous nous sommes ainsi posés cinq questions majeures :

- Les réponses MMN et P300 ont-elles une valeur pronostique à la phase aiguë (48-72h post agression cérébrale) du trouble de conscience ?
- Les réponses MMN et P300 sont-elles prédictives de l'évolution neurologique favorable (et pas uniquement du réveil) ?
- L'absence de réponses MMN et P300 est-elle prédictive de l'évolution neurologique défavorable ?
- Peut-on améliorer la valeur pronostique de la MMN et P300 grâce à l'utilisation de sons à « valence émotionnelle » (VF, sons *looming* et *receding*) comparé à des sons « neutres » (VNF et sons *flat*) ?
- Peut-on générer des réponses MMN et P300 plus amples et ainsi améliorer la variabilité inter-observateur de leur interprétation, grâce à l'utilisation de sons à « valence émotionnelle » ?

Nous émettons l'hypothèse que les réponses MMN et P300 pourraient être utiles pour la neuro-pronostication précoce des patients cérébrolésés en réanimation, pour prédire l'évolution neurologique favorable (si présentes) et défavorable (si absentes). Nous émettons également l'hypothèse que l'utilisation de stimuli à « valence émotionnelle » de type VF, sons *looming* et *receding* permettrait d'améliorer l'évaluation pronostique des patients présentant un trouble de la conscience en réanimation. En effet, si la perception émotionnelle nécessite de prêter une attention

particulière aux stimuli, alors la démonstration de sa préservation chez un patient présentant un trouble de la conscience pourrait témoigner d'une activité corticale « riche » impliquant l'interaction de systèmes auditifs complexes, attentionnels et émotionnels. Cette préservation pourrait donc refléter un niveau de conscience supérieur et avoir un intérêt pronostique pour prédire l'évolution neurologique favorable.

Cette question clinique permet d'y associer des questions plus fondamentales, telles que :

- Existe-t-il des marqueurs d'attention et de traitement cognitif de l'expressivité des stimuli dans des paradigmes expérimentaux auditifs, chez des sujets sains et des patients cérébrolésés inconscients ?
- Quelles sont les structures cérébrales activées au cours de l'écoute d'une VF, d'un son *looming* ou *receding* ?

Cette thèse se propose de caractériser les bases neurales de la modulation de la réponse MMN et P300, en fonction de l'utilisation de sons neutres (MMN aux sons *flat*, P300 au propre prénom – VNF) et de sons à valence émotionnelle (MMN aux sons *looming* et *receding*, P300 au propre prénom - VF).

Pour cela, nous avons mis en œuvre trois études :

- 1) **Express-healthy** : cette étude prospective menée chez des sujets sains avait pour objectif d'évaluer, en électroencéphalographie haute résolution (EEG HR), les modifications des réponses MMN induites par des modifications dynamiques (*looming*, *receding*) vs statiques (*flat*) du stimulus déviant (étude 1)
- 2) **Express-Coma** : cette étude prospective, actuellement en cours de recrutement et menée en Médecine Intensive Réanimation à l'hôpital Cochin, a pour objectif principal d'évaluer la valeur pronostique de la réponse P300 - VF vs VNF. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la valeur pronostique de la MMN générée avec des stimuli déviants dynamiques (*looming*, *receding*) comparé aux sons déviants habituellement utilisés (*flat*) et de comparer la valeur pronostique de ces réponses aux autres outils pronostiques cliniques, biologiques, de neurophysiologie et d'imagerie (étude 2)
- 3) **Express-Intra** : cette étude prospective, actuellement toujours en cours au GHU Paris Psychiatrie Neurosciences (PPNS), a pour objectif principal d'évaluer quelles sont les aires cérébrales spécifiquement mises en jeu lors de l'écoute de sons *looming*, *receding* et *flat* (étude 3).

Chapitre 2 – Etude « Express-healthy » : Étude prospective chez des volontaires sains « Cortical responses to looming sources are explained away by the auditory periphery” (étude n°1)

La publication des résultats de cette étude a été acceptée le 22 mai 2024 dans le journal « Cortex ».

Nous en proposons ici un résumé en français. L'article en anglais est reproduit à la suite.

Pour mieux comprendre les liens entre les sons *looming*, *receding*, *flat* et les réponses évoquées induites par ces différents stimuli, nous avons investigué cette question au sein d'une cohorte de sujets sains. En effet, la MMN traduit l'orientation de l'attention du sujet vers un stimulus déviant, qui survient par définition de manière « rare » dans le paradigme *oddball*. Dans cette étude, nous avons cherché à savoir si :

- Un paradigme *oddball* utilisant des sons *looming* et *receding* était à même de générer des réponses MMN.
- Les réponses MMN générées aux différents déviants (*looming*, *receding* et *flat*) présentaient des caractéristiques neurophysiologiques différentes en termes d'amplitude, de latence et d'aire sous la courbe.
- Il existait une corrélation entre les caractéristiques neurophysiologiques des réponses en ERPs et les caractéristiques acoustiques de ces différents sons.

Enfin, nous avons cherché à savoir si cette « amplification cognitive » des sons *looming* identifiée dans les études comportementales et en imagerie était observée en ERPs. Ainsi, pour évaluer à quel point ces réponses aux *looming* sont liées à un processus potentiellement cognitif ou au contraire « purement » sensoriel, nous aimerions pouvoir prédire les réponses ERPs aux sons *looming* et *receding* à partir du mécanisme « sensoriel » qui permet de traiter les sons *flat*. Nous avons alors émis deux hypothèses :

- Si la prédiction des réponses aux *looming/receding* à partir du *flat* est optimale, les mécanismes pour intégrer les sons *looming* et *receding* ne diffèrent probablement pas de ceux pour intégrer le *flat*. Ces résultats plaideraient alors pour la mise en jeu d'un mécanisme d'intégration sensoriel des sons *looming* et *receding*.
- Si la prédiction n'est pas optimale, cela pourrait suggérer que les mécanismes permettant d'intégrer les sons *looming* et *receding* diffèrent de ceux pour le *flat*. Ce résultat plaiderait pour un mécanisme d'intégration des sons *looming* et *receding* possiblement cognitif.

Pour ce faire, nous avons d'abord recueilli des données d'EEG HR lors d'un paradigme *oddball* adapté, utilisant des stimuli déviants *looming*, *receding* et *flat* et des sons standards. Nous avons ainsi reconstruit les réponses ERPs à partir de ces données EEG HR. Grâce à la collaboration du Dr Jean Julien Aucouturier (Directeur de recherche CNRS, FEMTO-ST, Université de Franche-Comté) et de Rudradeep Guha (PhD, FEMTO-ST, Université de Franche-Comté), nous avons modélisé les réponses ERPs aux sons *looming/receding* à partir des réponses ERPs aux *flat*. Pour cela, nous avons d'abord utilisé un modèle permettant de reproduire la réponse auditive du système nerveux périphérique (nerf auditif), puis nous avons utilisé une méthode générative EEG (*temporal response functions model* - TRF) afin de prédire la réponse ERP aux sons *looming/receding* à partir de la réponse ERP aux *flat*. Nous avons alors comparé les réponses ERPs « réellement observées » aux réponses ERPs « prédites » par le modèle TRF. Ainsi, nous avons pu évaluer si les réponses aux sons *looming* étaient spécifiques de leur nature saillante et impliquaient un processus cognitif actif, ou au contraire, si leurs intégrations étaient expliquées par des mécanismes auditifs génériques sensoriels. Enfin, nous avons réalisé une localisation des sources cérébrales pour ces différents stimuli, afin d'évaluer les différentes aires cérébrales impliquées dans leurs intégrations.

Méthodologie de l'étude

A. Participants

Nous avons enregistré en EEG HR 18 volontaires sains (9 femmes, âge médian = 25 ans, écart type SD=4,9, tous droitiers). Le protocole expérimental a été approuvé par le Comité d'éthique de l'Institut Européen d'Administration des Affaires (INSEAD) (ID du protocole : 2021 – 51), et tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit avant le début de l'étude.

B. Paradigme auditif

Nous avons utilisé un paradigme *oddball* avec des sons standards et des sons déviants, les déviants étant présentés dans un ordre aléatoire. Les standards représentaient 80 % de tous les sons, les déviants représentaient 20 % (soit 6,7 % de *looming*, *receding* et *flat*), correspondant à 1601 standards et 133 déviants de chaque type. Les sujets étaient assis dans une salle de test silencieuse, les sons étant présentés de manière binaurale via des écouteurs, délivrés par le logiciel Python® (*Python Software Foundation, <https://www.python.org/>*). Les participants étaient naïfs de l'hypothèse à tester et on demandait aux participants de ne pas prêter d'attention particulière aux sons.

C. Stimuli auditifs utilisés

Nous avons utilisé des sons purs de 1000 Hz de différentes intensités variant dans le temps, générés avec un logiciel Python® personnalisé. Pour donner une impression de mouvement aux sons,

nous avons été dans l'obligation d'utiliser des sons plus long (300 et 600 ms) que dans le *paradigm oddball* classique (75 et 35 ms), en respectant malgré tout la différence de durée de 50% entre les déviants et les standards. Après analyse de la littérature, il est apparu que des paradigmes auditifs de MMN avaient déjà utilisé des sons d'une durée de 500 voire 600 ms. Ainsi, dans notre étude, les standards avaient une durée de 300 ms avec une intensité RMS (*root mean square*) constante. Les trois types de déviants (*flat*, *looming* et *receding*) avaient une durée de 600ms. Les déviants *flat* avaient une intensité RMS constante, comme les standards. Les déviants *looming* commençaient à la même intensité que les déviants *flat* et les standards, mais leur intensité augmentait linéairement de 15 dB sur une durée de 600 ms. Les déviants *receding* commençaient à l'intensité maximale atteinte par les déviants *looming*, et leur intensité diminuait linéairement de 15 dB sur une durée de 600 ms (**figure 2.1**, partie haute). L'intervalle entre la fin du son et le début du suivant était fixée à 600 ms, comme dans le *paradigm oddball* classique utilisé en réanimation.

D. Enregistrement, traitement des données EEG et analyses statistiques

Les signaux EEG ont été enregistrés à l'aide d'un EEG HR à 64 canaux avec une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz (actiCHamp, Brain Products GmbH, Allemagne). Les capteurs EEG ont été placés selon le système 10-10 (Seeck et al., 2017)(165), Cz étant défini comme électrode de référence. Les déclencheurs de début de son ont été envoyés à l'ordinateur d'acquisition EEG par un Cedrus StimTracker (Cedrus Corporation, San Pedro, CA).

Le prétraitement EEG a été effectué avec EEGLab/Matlab R2022b. L'analyse EEG a également été répliquée avec Python® en utilisant la méthode de l'estimation minimale norme – MNE (réplication faite par Rudradeep Guha). Après le pré-traitement, nous avons segmenté les données EEG continues en *epochs* de 900 ms, allant de -100 à 800 ms par rapport au début du son. Tous les *epochs* artéfactés ont été rejetés de l'analyse. Deux sujets avec plus de 32 % d'épisodes rejetés ont été exclus de l'analyse, laissant 16 participants dans l'analyse finale. Les ERPs de chaque participant ont été obtenus en moyennant séparément chaque déviant *looming/receding/flat* et les stimuli standards, grâce au logiciel ERPLab. Le grand moyennage a été effectué en moyennant les *epochs* de tous les participants, par condition.

Les réponses MMN ont été obtenues à partir de la « *difference wave* » entre les déviants et les standards, et comparées entre nos trois conditions *looming*, *receding* et *flat*. Les pic de latences, d'amplitudes et les aires sous la courbe (AUC) ont été mesurées automatiquement au niveau de l'électrode Fz, en utilisant le logiciel EEGLab. Pour chaque composant d'ERP, une analyse de variance (ANOVA) en intra-sujet a été calculée. Des comparaisons post-hoc ont été réalisées à l'aide de t-tests

indépendants. Les différences ont été considérées comme significatives lorsque la valeur p était $< 0,05$. Le logiciel JASP a été utilisé pour l'analyse statistique.

E. Modélisation de la réponse périphérique auditive

Cette analyse a été réalisée en collaboration avec Rudradeep Guha et Jean Julien Aucouturier. Pour modéliser la réponse ERP aux *looming*, *receding* et flat, nous avons procédé en deux temps ; Nous avons d'abord utilisé un modèle computationnel informatique pour simuler l'effet du système auditif périphérique, afin de reproduire l'intensité « sensorielle » plus que physique du son ressenti par le sujet. Nous étions ainsi à même de simuler l'effet des non-linéarités des cellules de l'oreille interne et du nerf auditif (liée aux compressions de sonie, à l'intégration temporelle, à l'amplification de début et de fin de son) sur le profil de codage périphérique des sons. Le modèle, décrit dans Zilany, Bruce & Carney (2014)(166) et mis en œuvre sous la forme d'une application web (https://urhear.urmc.rochester.edu/webapps/home/session.html?app=UR_EAR_2022a), est l'un des deux modèles de nerf auditif au choix : Zilany et al. (2014) et Bruce et al. (2018)(167). Nous avons utilisé le modèle développé par Zilany et al. (2014)(figure 2.1).

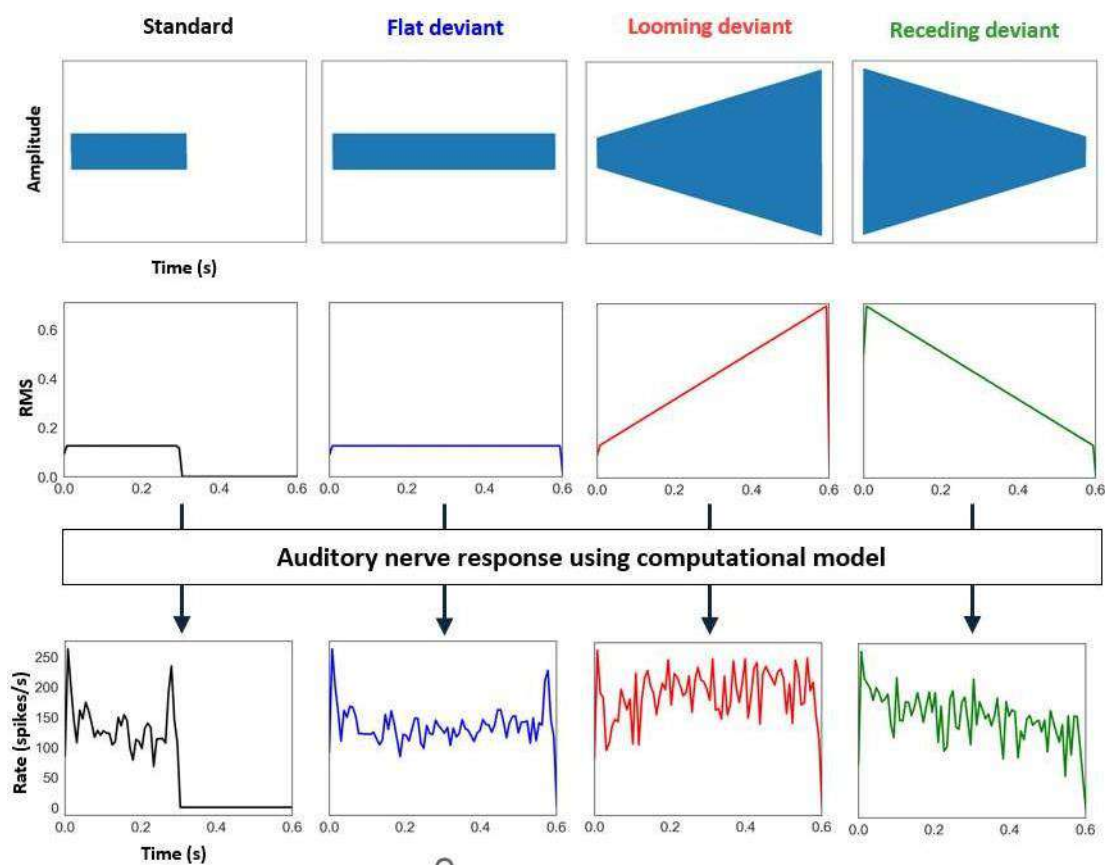


Figure 2.1. Modélisation de la réponse périphérique auditive. Haut : Profils d'amplitude et d'intensité *root mean square* (RMS) pour les quatre conditions standard (noir), flat (bleu), *looming* (rouge) et *receding* (vert). Bas : Réponse simulée du nerf auditif pour les quatre conditions, en utilisant le modèle computationnel de Zilany et al. (2014). *RMS* : *root-mean square* ;

F. Analyse Temporal Response Function - TRF

Cette analyse a également été réalisée en collaboration avec Rudradeep Guha et Jean Julien Aucouturier. Pour évaluer dans quelle mesure les non-linéarités auditives pourraient expliquer les réponses en ERP aux *looming et receding*, nous avons utilisé des méthodes EEG génératives (*temporal response function -TRF*). Nous avons ainsi pu modéliser les réponses MMN aux déviants flat, et les avons utilisées pour prédire les réponses ERPs aux *looming et receding*. Les modèles TRF sont des fonctions de réponse à l'impulsion qui décrivent la relation entre *l'input* et *l'output* d'un système linéaire et invariant dans le temps. Dans cette étude, nous avons utilisé la bibliothèque mTRFpy (<https://mtrfpy.readthedocs.io/en/latest/api.html#trf-model>). Le package mTRFpy propose en effet des outils pratiques pour les modèles TRF, qui sont couramment utilisés pour modéliser les réponses neuronales à la parole naturaliste. Pour chaque participant, nous avons modélisé la réponse flat en utilisant la procédure suivante : premièrement, la réponse du nerf auditif aux flat a été soustraite de la réponse du nerf auditif aux standards pour obtenir la différence de stimulus «flat minus standard » (*input*). Deuxièmement, nous avons soustrait les réponses ERPs des flat aux standards, pour obtenir la *difference wave* « flat minus standard » (*output*) (**figure 2.2**, partie gauche). Nous avons ensuite estimé le meilleur modèle TRF *input-output* en effectuant d'abord une recherche exhaustive du meilleur paramètre de régularisation (en fonction de leur corrélation croisée entre la réponse prédite et mesurée) et en utilisant le paramètre de régularisation avec la plus grande précision pour construire le modèle final. Nous avons obtenu un seul TRF pour chaque participant. Ce TRF a ensuite été convolué avec les stimuli *looming et receding*, pour prédire leurs réponses ERPs, pour chaque participant (**figure 2.2**, partie de droite qui décrit un exemple pour le son *looming*). Enfin, nous avons réalisé des tests de permutation temporelle en cluster pour rechercher d'éventuelles différences significatives entre les réponses ERPs «observées » chez les sujets sains et « prédites » par le modèle TRF.

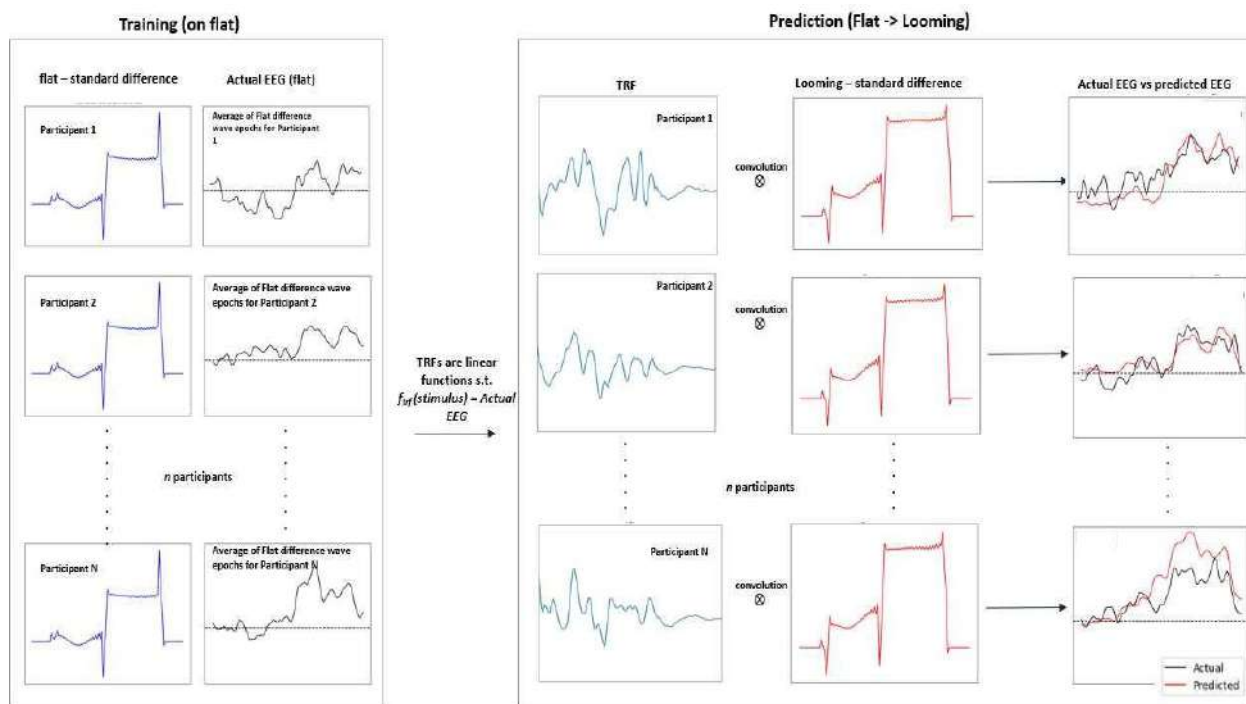


Figure 2.2. Analyse temporal-response function (TRF). **A gauche :** réponse du nerf auditif « flat *minus* standard » (en bleu) et réponse ERPs aux sons flat chez les sujets sains (en noir). **A droite :** le modèle TRF, entraîné sur le stimulus flat, est convolué sur la réponse du nerf auditif « looming *minus* standard » (en rouge), ce qui permet de prédire les réponses ERPs prédites (en rouge) et de les comparer aux réponses ERPs observées chez les sujets sains (en noir).

G. Localisation de sources

Afin d'investiguer les différentes aires cérébrales impliquées dans l'intégration des différents stimuli, nous avons réalisé une analyse de localisation des sources cérébrales, à partir des données EEG HR enregistrées pour chaque sujet et par condition. L'estimation de la densité de courant cortical a été réalisée avec le logiciel Brainstorm (<https://neuroimage.usc.edu/brainstorm/Introduction>). Nous avons réalisé cette localisation de source avec différents algorithmes décrits dans la littérature (MNE, dSPM et sLORETA). Afin de comparer les différentes sources corticales objectivées pour chaque condition, nous avons réalisé une analyse statistique (t-test appariés) dans les fenêtres spatio-temporelles d'intérêt (c'est-à-dire celles présentant des différences statistiquement significatives en ERPs, entre les conditions *looming*, *receding* et *flat*).

Résultats

A. Event Related Potentials

La figure 2.3 illustre le grand moyennage des ERPs de tous les sujets, pour chaque condition. Nous avons observé une composante négative environ 100 ms après le début du stimulus pour tous les stimuli, compatible avec une N100. Nous observons également une composante à 150-250 ms, avec une différence visuelle entre les sons standard et *looming*, et entre les standard et les *receding*. Il n'y a pas de différence entre les sons standards et les flat, en raison des caractéristiques auditives identiques de ces deux stimuli à ce moment précis (150-250ms). A 300 ms, la fin du standard induit une « chute » du potentiel évoqué. A contrario, les ERPs aux *receding*, *looming* et flat se poursuivent jusqu'à 600 ms, en lien avec la durée prolongée des déviants.

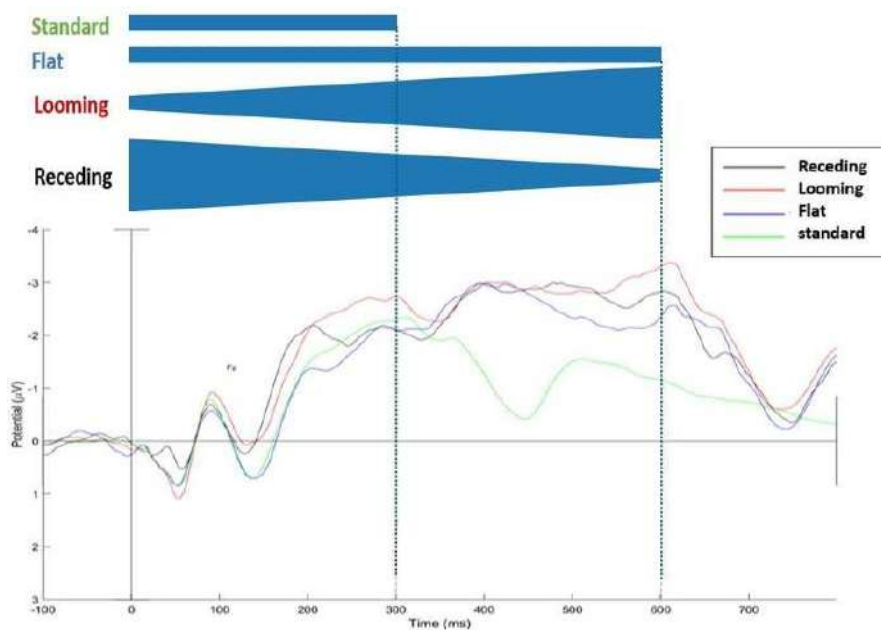


Figure 2.3. Grand moyennage des *event related potentials* (ERP) aux différents stimuli, en regard de l'électrode Fz. Haut : les trois déviants (flat : bleu ; looming : rouge ; noir : receding) et le standard (vert) sont illustrés, avec leur durée et leur modification d'intensité respective. **Bas :** ERPs sur la période de temps -100 +800ms. On observe une réponse négative à 100ms du début du stimuli, compatible avec une N100 ; on observe également un potentiel évoqué pour chaque type de stimulus. Le potentiel évoqué au standard est plus court que ceux générés aux déviants, en rapport avec la durée du standard (300ms). On observe une chute du potentiel évoqué pour chaque déviant à partir de 600ms, en lien avec la fin des trois déviants.

La **figure 2.4** illustre les *difference waves* ("déviant *minus* standard") au niveau de l'électrode Fz, selon les conditions *looming*, *receding* ou *flat* (grand moyennage de tous les sujets). Nous observons ici trois réponses ; une composante négative précoce entre 150 et 250 ms, une deuxième composante négative entre 400 et 500 ms et une composante négative tardive entre 550 et 650 ms (**figure 2.4**, partie supérieure). Pour ces trois composantes négatives que nous avons appelé *early*, *second* et *late component*, nous avons également évalué les topographies de scalp de ces réponses (**figure 2.4**, partie inférieure).

Concernant le *early component* à 150-250 ms, celui-ci était compatible avec une MMN. Cette MMN n'était observée que pour les sons *looming* et *receding* et pas pour les *flat*. Cela s'explique par le fait que les sons *flat* et standards sont identiques à ce délai, et qu'il n'y a pas de « nouveauté acoustique » ressenti par le sujet à ce moment-là. La topographie de scalp objectivait une amplitude négative dans les zones frontales uniquement pour les sons *looming* et *receding*, cette topographie étant concordante avec celle observée pour la MMN. Concernant le *second component* à 400-500 ms (donc environ 150 ms après la fin du standard), il était compatible avec une « réponse de fin de son au standard ». En effet, nous avons précédemment identifié la « chute » du potentiel évoqué lié à la fin du son standard (**figure 2.3**). Ainsi, la soustraction « déviant *minus* standard » génère ce *second component*, qui n'est néanmoins pas lié à la détection du déviant par le sujet mais uniquement à la fin du standard. Enfin, nos trois types de déviants induisaient un *late component* à 550-650 ms alors que les trois déviants étaient toujours en cours d'écoute par le sujet. Celui-ci présentait une distribution fronto-centrale avec une négativité maximale en Fz, et semblait plus ample pour le *looming*.

En résumé, le *early component* à 150-250 ms était compatible avec une MMN (distribution fronto-centrale médiane avec une négativité maximale à Fz), liée à la différence acoustique initiale entre les stimuli *looming* vs standard et *receding* vs standard. On observait également un *late component*, alors que les trois types de déviants sont toujours en cours.

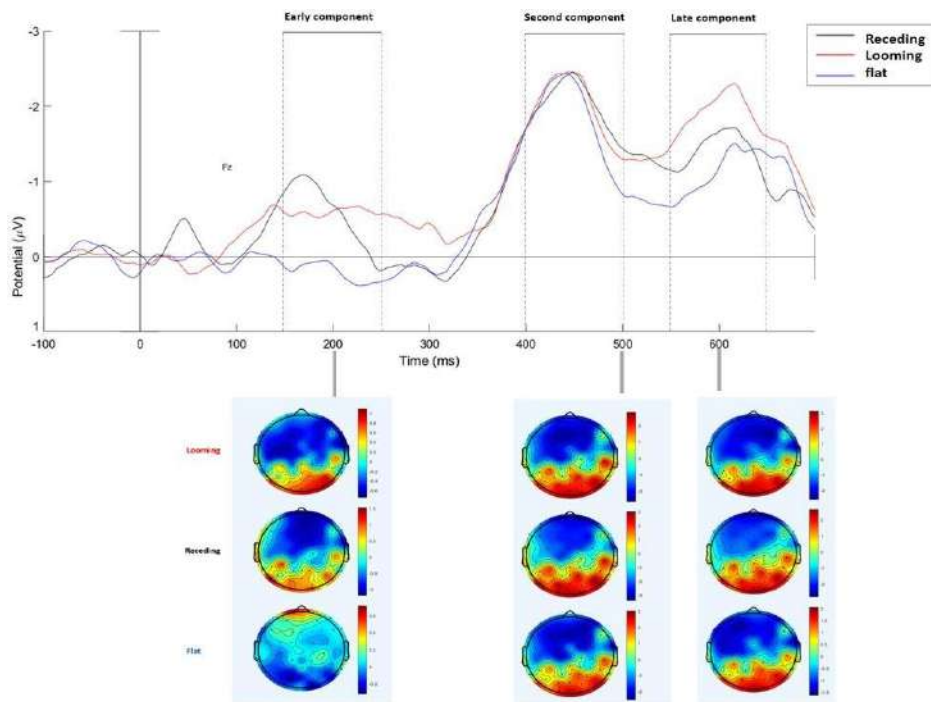


Figure 2.4. Grand moyennage des *difference waves* ("déviant *minus* standard") selon les conditions *looming*, *receding* ou *flat* (grand moyennage au niveau du capteur Fz). Partie supérieure : *difference waves* illustrant les trois composants (*early* : 150-250ms ; *second* : 400-500ms ; *late* : 550-650ms) aux trois déviants (*flat* : bleu ; *looming* : rouge ; *receding* : noir). Partie inférieure : topographie de scalp des trois composants, pour les trois type de déviants.

B. Analyses d'amplitude, de latence et d'aires sous la courbe

Nous avons ensuite évalué si il existait des différences de pic d'amplitude, de pic de latence ou d'aire sous la courbe (AUC) statistiquement significatives entre les trois déviants (**tableau 2**) :

- Comparé au *receding*, le *looming* induisant une MMN plus tardive (206,5 vs 175,5 ms, $p=0,022$) avec une AUC plus importante (0,116 vs 0,053, $p=0,002$). Comme attendu, il n'y avait pas de telle réponse pour les déviants *flat*, qui ne différaient pas des standards à ce délai.
- Concernant le *second component*, il survenait de manière similaire dans les trois types de déviants, sans différences significatives de caractéristiques neurophysiologiques.
- Enfin, le *late component* différait significativement entre les sons *looming*, *receding* et *flat*. Le pic d'amplitude était en effet plus élevée pour le *looming* (-1,96 μV) que pour le *flat* (-1,43 μV , $p=0,01$) ; le pic de latence était plus précoce pour le *receding* (599 ms) et le *looming* (602 ms) que pour le *flat* (618 ms, $p=0,03$) ; et l'AUC était plus importante pour le *looming* (0,263) que pour le *receding* (0,197, $p=0,05$) et le *flat* (0,181, $p=0,023$).

En résumé, les sons *looming* présentaient un schéma d'amplification de la MMN et des composantes ERPs plus tardifs, avec des réponses plus « étalées » à 150-250 ms et des réponses plus précoces et plus amples à 550-650 ms.

Conditions	<i>Looming</i>	<i>Receding</i>	Flat	<i>Looming vs receding, difference moyenne</i>	<i>Looming vs flat, difference moyenne</i>	<i>Receding vs flat, difference moyenne</i>
Early component (150-250ms) Compatible avec une MMN						
Pic d' amplitude (μV , SD)	1.24 (0.46)	1.40 (0.98)	0.21 (0.44)	0.16 p=0.4	NE	NE
Pic de latence (ms, SD)	206.5 (29)	175.5 (28)	NA	31* p=0.022	NE	NE
AUC (SD)	0.116 (0.063)	0.053 (0.063)	NA	0.063* p=0.002	NE	NE
Second component (400-500ms)						
Pic d' amplitude (μV , SD)	2.55 (0.98)	2.50 (1.3)	2.59 (1.4)	0.05	0.04	0.09
Pic de latence (ms, SD)	442.8 (18)	445.4 (16)	440.8 (17)	2.6	2	4.6
AUC (SD)	0.315 (0.17)	0.308 (0.21)	0.285 (0.22)	0.007	0.03	0.023
Late component (550-650ms)						
Pic d' amplitude (μV , SD)	1.96 (1.2)	1.61 (1.2)	1.43 (1.33)	0.35	0.53* p=0.01	0.18
Pic de latence (ms, SD)	602 (24)	599 (22.4)	618 (17.6)	0.03	16* p=0.03	19* p=0.03
AUC (SD)	0.263 (0.21)	0.197 (0.19)	0.181 (0.23)	0.066* p=0.05	0.082* p=0.023	0.016

Tableau 2. Comparaison statistique des pics d'amplitude, des pics de latence et des aires sous la courbe (AUC) pour les trois composantes *early*, *second* et *late*, en fonction des trois conditions *looming*, *receding* et *flat*. Les mesures de pic d'amplitude, de pic de latence et d'AUC ont été effectuées de manière automatisée par le logiciel EEGLab, au niveau de l'électrode Fz. *indique les différences statistiquement significatives, toutes les autres comparaisons statistiques n'étant pas significatives. NE : *non évaluable*; ms : millisecondes ; μV : microvolt ; SD : *standard deviation*.

C. Modèle TRF

Afin de déterminer si ce *late component* (550-650 ms) aux sons *looming et receding* était lié à un traitement potentiellement cognitif ou à des composantes uniquement sensorielles, nous avons utilisé la méthode EEG générative TRF précédemment décrite. Nous avons ainsi pu voir dans quelle mesure les réponses ERPs aux sons *looming et receding* pouvaient être prédites à partir des réponses ERPs aux sons flat.

Notre modèle TRF « entraîné » sur le flat expliquait 80% de la variance de l'ERP au flat, permettant de s'assurer que ce modèle était efficace et pouvait ensuite être convolué sur les stimuli *looming et receding*. Nous avons mis en évidence que les réponses ERP « prédites » aux *looming* et aux *receding* étaient relativement superposables aux réponses réellement observées chez les sujets sains (**figure 2.5**). En effet, le modèle TRF expliquait 45% de la variance de l'ERP aux *looming*, et 33% de la variance de l'ERP aux *receding* (**figure 2.5**). Enfin, nous avons recherché des différences statistiques entre les réponses ERPs prédites et observées, à l'aide d'un test de permutation basé sur des clusters, et n'avons identifié aucune différence statistiquement significative.

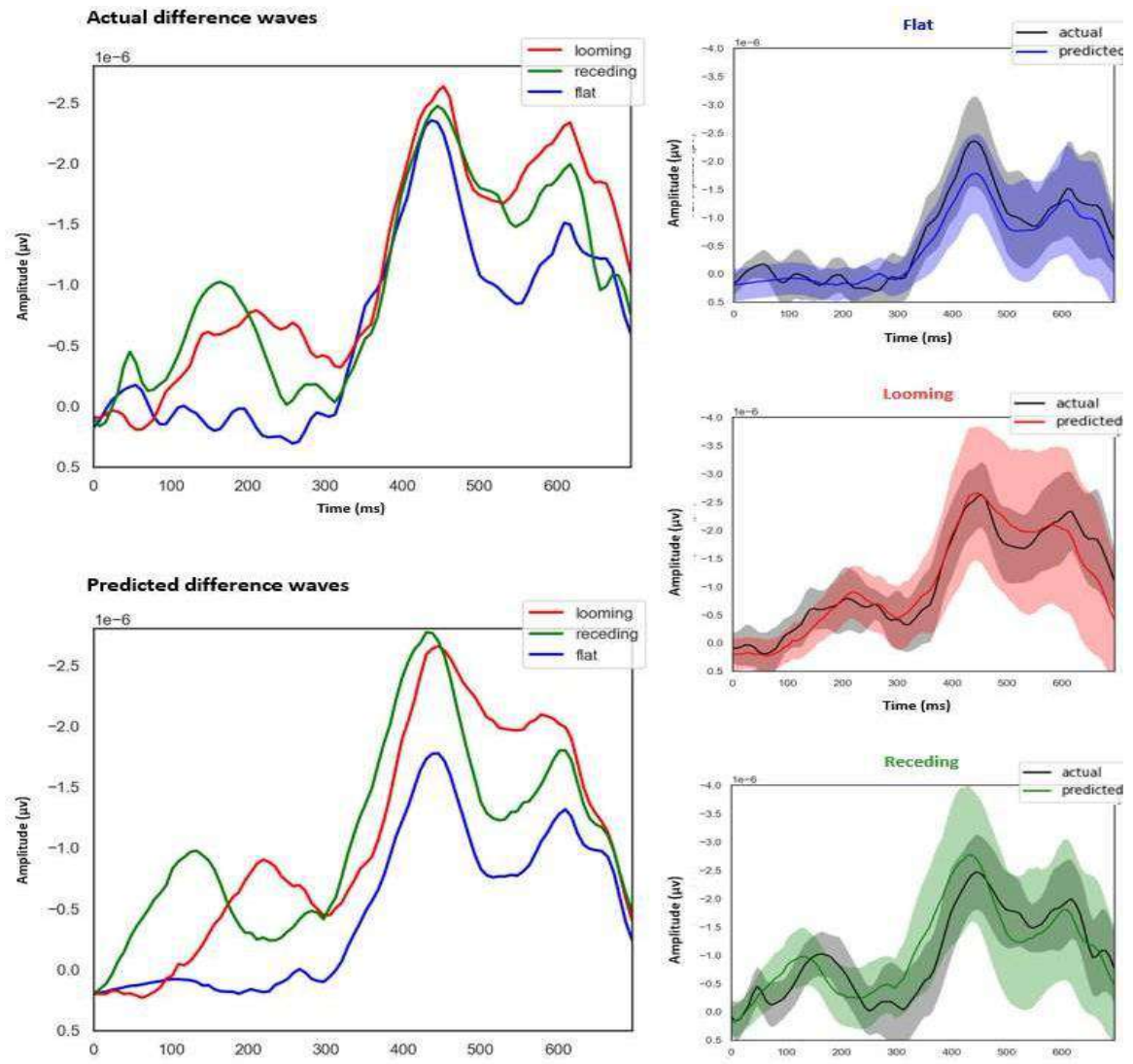


Figure 2.5. Difference waves « observées » chez les sujets sains et « prédites » par le modèle TRF, pour les trois déviants *looming* (rouge), *receding* (vert) et *flat* (bleu). A gauche, on observe les réponses « observées » (en haut) chez les sujets sains et « prédites » (en bas) par le modèle TRF entraîné sur le flat et convolué sur le *looming* et le *receding*. A droite, on observe la superposition des réponses « observées » et « prédites », pour chaque condition (flat en bleu, *looming* en rouge et *receding* en vert).

D. Localisation de sources

Nous avons extrait les sources corticales dans les fenêtres temporelles où nous avons observé des différences significatives, c'est-à-dire au *early* (150 à 250 ms) et au *late component* (550-650 ms). Les trois types de déviants ont généré des sources temporelles antérieures droites (gyrus temporal supérieur et moyen), temporelles postérieures droites (cortex auditif et planum temporeale) et dans une moindre mesure, une source dans le cortex préfrontal droit. Enfin, nous avons également mis en évidence une source dans le gyrus temporal inférieur gauche (**Figure 2.6**). Les résultats étaient similaires quel que soit l'algorithme utilisé (MNE, dSPM et sLORETA).

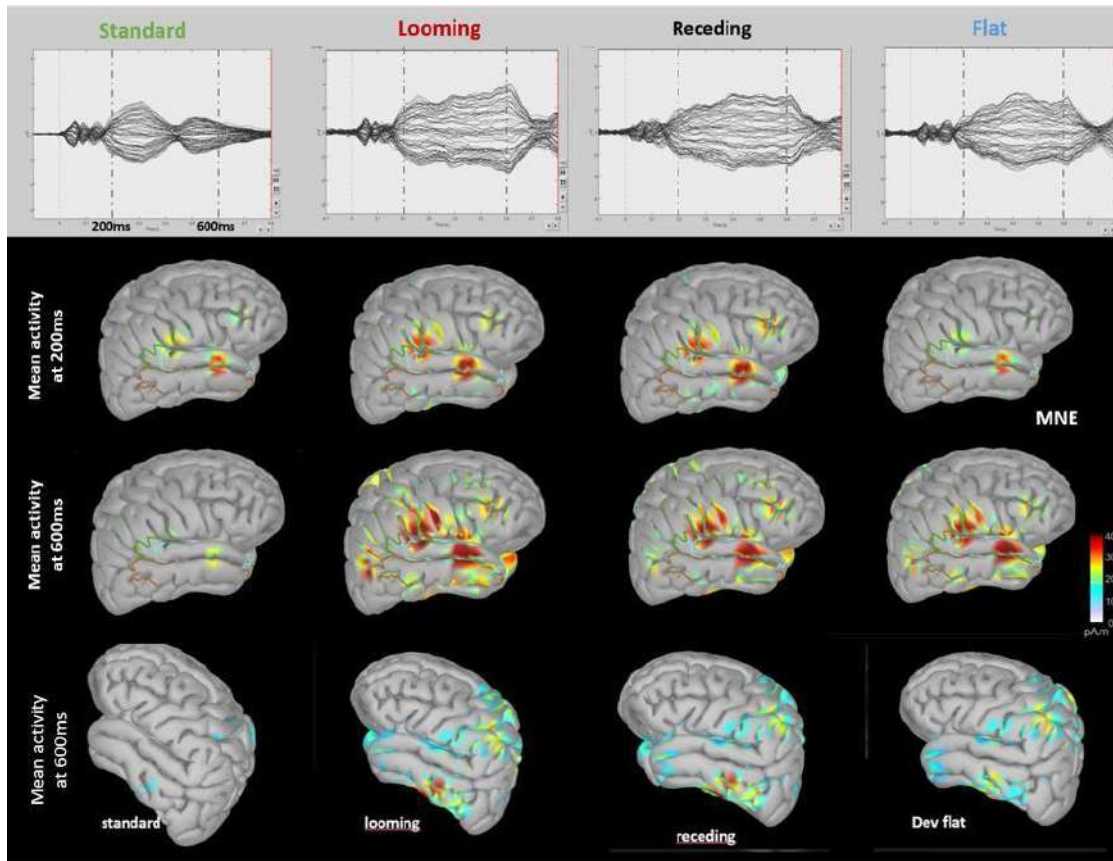


Figure 2.6. Localisation de sources des sons standards, *looming*, *receding* et flat aux deux fenêtres d'intérêt 150-250 et 550-650ms (avec l'algorithme d'analyse MNE). Partie supérieure : on observe les réponses en potentiels évoqués sur les 64 électrodes de scalp, sur la période de temps -100 + 800 ms, pour les quatre conditions. **Partie inférieure :** on observe les différentes activités moyennes corticales pour les quatre conditions. Pour les standards, on observait une activation temporelle antérieure droite (gyri temporal supérieur et moyen), une source temporelle postérieure droite (cortex auditif et planum temporale) et, dans une moindre mesure une source de cortex préfrontal droit à 200ms ; à 600ms, aucune activation corticale n'était observé, car le standard dure 300ms. Pour les trois déviants, on observait à 200 et 600 ms une source temporelle antérieure droite (gyri temporal supérieur et moyen), temporelle postérieure droite (cortex auditif et planum temporale) et, dans une moindre mesure, préfrontale droite et du gyrus temporal inférieur gauche.

Nous n'avons observé aucune différence statistiquement significative entre les sources des différents déviants en test de permutation, suggérant ainsi que les stimuli *looming*, *receding* et flat sont intégrés par des mécanismes potentiellement similaires (**figure 2.7**).

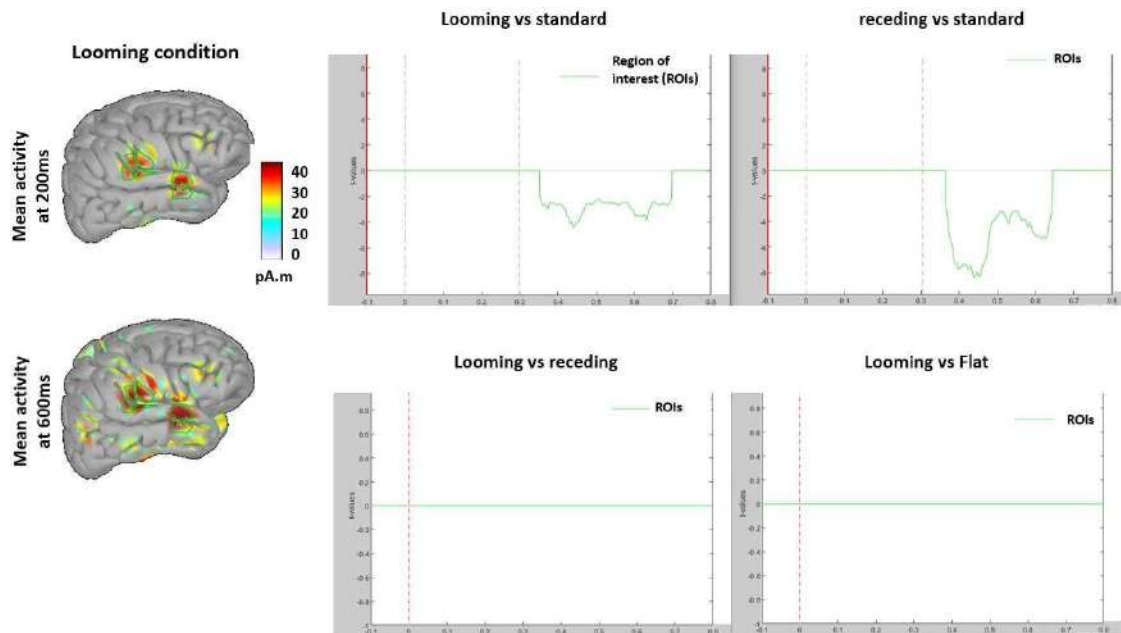


Figure 2.7. Comparaison des sources dans les régions d'intérêt (ROI). A gauche : ROI analysées dans les deux fenêtres temporelles d'intérêt [150-250 ms] et [550-650 ms] ; au milieu et à droite : comparaison des sources entre les différentes conditions, à l'aide d'un test de permutation. Les comparaisons des sources ont révélé des différences significatives entre les conditions « standard vs *looming* » et « standard vs *receding* » dans la fenêtre temporelle [350-650 ms], en lien avec l'arrêt du standard à 300 ms et la poursuite du son déviant *looming* et *receding* jusqu'à 600 ms ; aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les régions d'intérêts entre les trois déviants de même durée *looming*, *receding* et *flat*, lorsqu'ils étaient comparés deux à deux. ROI : *regions of interest*.

Discussion

Dans cette étude menée chez des volontaires sains, nous avons utilisé la réponse MMN comme marqueur de l'orientation de l'attention des participants vers un stimulus déviant présentant des différences dynamiques (*looming* ou *receding*) et de niveau constant (*flat*), comparé à des sons standards. Nous avons évalué si ces modifications dynamiques du déviant avait un effet sur les caractéristiques neurophysiologiques des réponses ERPs, et en particulier sur la MMN. Pour les *looming* et les *receding*, nous avons observé deux types d' ERPs : un *early component* (150-250 ms) qui correspond très probablement à une MMN et un *late component* (550-650 ms) qui pourrait correspondre à une réponse MMN plus tardive. En effet, afin de pouvoir donner une impression de mouvement au son (via des modifications d'intensité sonores), nous avons utilisé ici des sons relativement long (standard : 300 ms ; déviants : 600 ms) comparé au *paradigm oddball* habituel (standard : 75ms ; déviants : 35ms). Il n'est donc pas forcément étonnant de recueillir des réponses en ERPs plus « étalées » dans le temps. Nous avons en revanche garder la différence de durée de 50% entre les standards et les déviants, et la différence d'occurrence (80% de standard, et 20% de

déviants au total soit 6,7% de *looming/receding/flat*) du *paradigm oddball* recommandé pour générer la MMN et utilisé en soins critiques (André-Obadia et al., 2018)(83).

Concernant ces deux composants, nous avons mis en évidence certaines différences statistiquement significatives de pic d'amplitude, de latence ou d'AUC entre nos conditions *looming*, *receding* et *flat*. Ces différences auraient pu être révélatrices de mécanismes d'intégration corticale différents. Le modèle TRF, largement utilisé dans la littérature issue du mTRFpy library, nous a permis de modéliser la réponse aux *looming/receding* à partir de la réponse au *flat*. Nos résultats suggèrent que les réponses ERPs prédites sont superposables aux réponses observées chez nos sujets sains. De plus, nous n'avons pas identifié de différence de sources entre les différents déviants. Ainsi, les réponses corticales aux *looming et receding* résultent probablement du même mécanisme cortical qui génère les réponses MMN au déviant *flat*. De plus, les caractéristiques neurophysiologiques de nos réponses en ERPs semblent être corrélées aux caractéristiques acoustiques du son :

- Concernant le *early component* : le son *receding* est d'emblée d'une intensité sonore maximale et décroît au cours du temps ; ainsi, la réponse MMN est plus précoce et tend à être plus ample, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. *A contrario*, le *looming* présente une intensité progressivement croissante ; ainsi, la réponse MMN qu'il engendre présente un pic de latence plus tardif, et une AUC plus importante car la réponse est plus « étalée dans le temps ».
- Concernant le *late component* : le son *looming* présente à 600 ms une intensité maximale. En conséquence, l'amplitude est maximale pour ce type de déviant, comparé au *receding* et au *flat*.

Nos résultats suggèrent que ces différences de réponses MMN aux *looming et receding* sont en fait possiblement expliquées par un encodage non linéaire au niveau de la périphérie auditive. En d'autres termes, il n'y a possiblement « rien de spécifique » au cortex dans le traitement des sons *looming*, jusqu'au niveau de la réponse MMN : toutes les différences observées dans la MMN seraient ainsi la conséquence de leur morphologie physique et acoustique particulière, amplifiée et intégrée par les mécanismes auditifs périphériques. Le contraste observé ici entre les effets visuellement saillant en ERPs et leur explication par les différences périphériques précoces devrait rappeler de manière réaliste que tous les effets corticaux, même dans des fenêtres temporelles relativement tardives comme observé ici, ne résultent pas nécessairement de modulations descendantes (*top-down*) par des variables décisionnelles de haut niveau, telles que la supposée pertinence affective ou sociale d'un stimulus. Au contraire, une partie de cette amplification différentielle observée au niveau du cortex est en fait réalisée précocement et efficacement par des

mécanismes périphériques en aval (*bottom-up*), qui ont évolué précisément dans le but d'épargner aux réseaux subséquents la nécessité de mettre en œuvre de tels mécanismes. Nos résultats sont cohérents avec certaines autres études sur la MMN, soulignant que celle-ci peut impliquer l'activation automatique de détecteurs de caractéristiques de bas niveau (ou des premières étapes du traitement auditif) plutôt que le traitement dépendant de l'attention de niveau supérieur (Bishop et al., 2005)(168).

En revanche, nos résultats suggèrent également que les sons dynamiques *looming et receding* génèrent des réponses en ERPs plus amples et donc potentiellement mieux visibles, comparé au flat. Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il existe une variabilité inter-observateur importante pour l'interprétation de la MMN en soins critiques. Ainsi, l'utilisation d'un déviant *looming* pourrait permettre de générer une réponse MMN plus reproductible et plus facilement interprétable en réanimation. Comme démontré précédemment, lorsqu'une cible a une plus grande magnitude d'activation (ici, les *looming et receding* comparés aux flat), elle est détectée plus facilement (Cusack et al., 2003)(169). Cet effet d'asymétrie perceptuelle, observé dans notre étude avec une modification de l'intensité des sons, est également largement observé avec des sons liés à la parole, la MMN étant sensible aux contrastes phonologiques et phonétiques (Scharinger et al., 2010, Scharinger et al., 2012, Højlund et al., 2018)(170–172).

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, nous avons inclus 18 sujets sains, ce qui est un nombre suffisant pour assurer des résultats robustes, puisque la variabilité inter-individuelle dans cette situation physiologique est moindre comparé à des situations pathologiques dans le cadre d'études menées chez des patients. Ensuite, il s'agit de la première étude qui combine un paradigme de MMN, des sons *looming/receding* et des méthodes EEG génératives TRFs. Certaines études ont déjà évalué l'intérêt des sons *looming et receding* dans un *paradigm oddball* de MMN et ont souligné certaines différences d'amplitudes entre les conditions (Shestopalova et al., 2018)(159), mais aucune n'a tenté de différencier les mécanismes sensoriels vs. cognitifs permettant l'intégration de ces stimuli. Nous avons évalué les sources corticales pour chaque type de déviant, et trouvé des résultats cohérents avec ceux des analyses ERPs. Nous avons également reproduit nos résultats avec différents softwares (EEGLab et Python®), ce qui rend nos résultats robustes.

Notre étude présentait également certaines limites. Tout d'abord, nous n'avons utilisé qu'un modèle TRF linéaire ; cette technique de convolution étant adaptée aux systèmes linéaires, et comme le système MMN neuronal est probablement non linéaire, nous ne pouvons pas exclure que ce modèle ne soit pas parfaitement approprié. Néanmoins, nous avons utilisé un modèle computationnel pour simuler l'effet des non-linéarités des cellules de l'oreille interne et du nerf

auditif sur le profil RMS des différents sons. De plus, la réponse ERP prédite aux déviants flat correspond quasi-parfaitement à la réponse ERP observée (80 % de variance expliquée), suggérant que ce modèle était adapté. Deuxièmement, nous n'avons utilisé que le *paradigme oddball* décrit par Näätänen et al. pour susciter une MMN. Nous n'avons donc pas inversé les rôles des stimuli déviants et standards dans un bloc *oddball inverse* et moyenné les différences de potentiels obtenues dans ces deux blocs, ce qui est parfois fait dans la littérature de la MMN. Cela pourrait faire l'objet d'un nouveau travail, afin de confirmer ou infirmer nos premiers résultats. Par ailleurs, nous n'avons pas exploré les réponses en ERPs plus tardives, survenant après 800 ms. Il est possible que certaines de ces réponses tardives aient été différentes entre nos trois conditions.

En résumé, nos résultats suggèrent que les différences de MMN enregistrées entre les déviants *looming*, *receding* et flat sont probablement la conséquence de la morphologie physique des stimuli, et que ces réponses corticales semblent être associées à des mécanismes périphériques (*bottom-up*) plutôt que centraux (*top-down*). Malgré cela et comme le déviant *looming* semblait générer une réponse MMN dont l'AUC était la plus importante comparée aux autres stimuli, nous avons évalué l'intérêt de ce stimulus chez les patients de soins critiques présentant un trouble de conscience après une agression cérébrale aiguë. Dans le chapitre suivant, nous présentons une étude (Express-Coma) évaluant l'impact des déviants *looming*, *receding* et flat sur les réponses ERPs chez les patients de soins critiques présentant un trouble de conscience.



Research Report

Cortical responses to looming sources are explained away by the auditory periphery



Sarah Benghanem^{a,b,c,*}, Rudradeep Guha^d, Estelle Pruvost-Robieux^{a,c,e},
Julie Lévi-Strauss^e, Coralie Joucla^{d,f}, Alain Cariou^{b,c},
Martine Gavaret^{a,c,e} and Jean-Julien Aucouturier^d

^a INSERM UMR 1266, IPNP (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris), Paris, France

^b Medical ICU, Cochin Hospital, AP-HP, Paris, France

^c University Paris Cité, Medical School, Paris, France

^d Université de Franche-Comté, SUPMICROTECH, CNRS, institut FEMTO-ST, Besançon, France

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

^f Science & Technologies of Music & Sound (STMS), IRCAM/CNRS/Sorbonne Université, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 November 2023

Reviewed 11 March 2024

Revised 14 May 2024

Accepted 22 May 2024

Action editor Veena Kumari

Published online 11 June 2024

Keywords:

Event-related potentials

Mismatch negativity

Oddball paradigm

Looming sounds

Cortical responses

ABSTRACT

A wealth of behavioral evidence indicate that sounds with increasing intensity (i.e. appear to be looming towards the listener) are processed with increased attentional and physiological resources compared to receding sounds. However, the neurophysiological mechanism responsible for such cognitive amplification remains elusive. Here, we show that the large differences seen between cortical responses to looming and *receding* sounds are in fact almost entirely explained away by nonlinear encoding at the level of the auditory periphery. We collected electroencephalography (EEG) data during an *oddball paradigm* to elicit mismatch negativity (MMN) and others Event Related Potentials (ERPs), in response to deviant stimuli with both dynamic (looming and receding) and constant level (flat) differences to the standard in the same participants. We then combined a computational model of the auditory periphery with generative EEG methods (temporal response functions, TRFs) to model the single-participant ERPs responses to flat deviants, and used them to predict the effect of the same mechanism on looming and receding stimuli. The flat model explained 45% variance of the looming response, and 33% of the receding response. This provide striking evidence that difference wave responses to looming and *receding* sounds result from the same cortical mechanism that generate responses to constant-level deviants: all such differences are the sole consequence of their particular physical morphology getting amplified and integrated by peripheral auditory mechanisms. Thus, not all effects seen cortically proceed from top-down modulations by high-level decision variables, but can rather be performed early and efficiently by feed-forward peripheral mechanisms that evolved precisely to sparing subsequent networks with the necessity to implement such mechanisms.

* Corresponding author. INSERM UMR 1266, IPNP (Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris), Paris, France.

E-mail address: sarah.benghanem@aphp.fr (S. Benghanem).

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.05.018>

0010-9452/© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The human auditory system has evolved to respond efficiently to fast and unpredictable changes in the acoustic environment that could be relevant for survival. One of the most salient examples of such prioritized auditory processing is the perceptual bias towards looming vs receding sound sources, which are typically simulated in the lab using simple increasing or decreasing changes of intensity sound level (Kolarik et al., 2016). The saliency of looming source produced by increasing intensity sound levels is a hallmark of human psychoacoustics: participants consistently overestimate the loudness (Neuhoff, 1998; Ponsot et al., 2015) and speed (Rosenblum et al., 1987; Schiff & Oldak, 1990) of looming compared to receding sounds. Physiologically, looming sounds also elicit stronger orienting response measured by skin conductance and heart rate changes (Bach et al., 2008; Bach et al., 2009; Tajadura-Jiménez et al., 2010), and facilitate the processing of associated visual stimuli (Leo et al., 2011; Romei et al., 2009). Finally, brain imaging studies have shown that looming and receding sounds activate brain areas related to spatial auditory processing, which include the right temporal plane and the right superior temporal sulcus (Alho et al., 2014; Seifritz et al., 2002), and that looming sounds activate a wider network of regions subserving auditory spatial perception and attention compared to receding sounds, including the right amygdala and left temporal areas (Bach et al., 2008; Seifritz et al., 2002). In sum, a wealth of behavioral and brain-imaging evidence converges to indicate that sound with increasing intensity function is an elementary warning cue, able to elicit adaptive responses by recruiting additional attentional and physiological resources.

Despite all this, event-related potential (ERP) evidence for the prioritized or amplified processing of looming vs receding sounds have remained remarkably contrasted. When comparing changing-level sounds with more frequent constant-level standards, some studies have documented earlier and higher mismatch negativity (MMN) for looming than for receding sounds, which is coherent with the general pattern of “cognitive amplification” of looming sounds (Shestopalova et al., 2018); but others have found that MMN amplitude increase with the magnitude of intensity change irrespective of direction (Rinne et al., 2006); and several studies have also reported no differences in MMN latencies or amplitudes for either looming or receding sounds (Altmann et al., 2013; Näätänen et al., 1993).

On closer inspection, these different results were obtained with experimental stimuli which, despite sharing a general pattern of increasing or decreasing amplitude, actually display a wide diversity of temporal characteristics (stepwise or gradual changes, linear or exponential profiles, duration and onset of level ramp). Psychophysical research has highlighted that loudness integration in changing-level sounds is not

identically distributed in time, and that perceptive weights are biased towards the beginning and end of the sound (Ponsot et al., 2013). If ERPs reflect such integration, then the latency and amplitude of the MMN responses may depend heavily on the morphology of the deviant. In addition, electrophysiological research shows that, even in mice, populations of neurons in the auditory cortices respond to rising or decreasing intensity-ramps asymmetrically, as the direct result of neuronal adaptation and non-linearities in their temporal integration (Deneux et al., 2016). For all these reasons, very large differences between looming vs receding MMN responses do not necessarily indicate, as often implied in the literature, a top-down cognitive amplification or prioritization of one type of sound over the other, but could be the result of the bottom-up integration of complex temporal profiles in stimuli and temporal non-linearities in their subsequent processing, i.e. of the same generic sensory mechanisms that would generate MMN to e.g. unremarkable constant-level deviants.

To clarify whether and how ERP responses to looming vs receding sounds coincide with behavioral and imaging evidence of their cognitive amplification, we need a way to model sensory contributions of time-varying stimuli to evoked potentials responses, and explore how much these generic mechanisms explain responses to specifically looming and receding sounds. To do this, we collected scalp EEG MMN data in response to deviant stimuli that presented potentially both dynamic (looming and receding) and constant level (flat) differences to the standard in the same participants. We then combined a model of the auditory periphery with generative EEG methods (temporal response functions, TRFs) to model the single-participant MMN and others ERPs responses to flat-intensity deviants, and used them to predict the effect of the same mechanism on time-varying looming and receding stimuli. By comparing actual vs predicted responses, we could investigate whether and how the ERPs responses to looming sounds is specific to their arousing or salient nature or, on the contrary, explained away by generic auditory mechanisms.

2. Methods

2.1. Participants

$N = 18$ volunteer participants (9 females, Median age = 25 years, Standard deviation $SD = 4.9$, all right-handed) took part in the experiment. All participants reported no neurologic or psychiatric diseases and normal hearing. The experimental protocol was approved by Institut Européen d'Administration des Affaires (INSEAD)'s Institutional Review Board (protocol ID: 2021–51), and all participants gave written informed consent before the start of the study. They were financially compensated for their participation (25 euros/participant). No part of the study procedures and analyses were pre-registered prior to the research being conducted. We report how we

determined our sample size, all data exclusions, all inclusion/exclusion criteria, whether inclusion/exclusion criteria were established prior to data analysis, all manipulations, and all measures in the study.

2.2. Stimuli

1000 Hz pure tones of different time-varying intensities were generated with custom Python software. Standard sounds had a duration of 300 ms, with constant (root-mean-square) RMS intensity. All three types of deviants (flat, looming and receding) had a duration of 600 ms (Fig. 1A). Flat deviants had the same constant RMS-intensity as standards. Looming deviants started at the same intensity as flat and standards, but their RMS-intensity increased linearly by 15 dB over the duration of 600 ms. Receding deviants started at the maximum intensity reached by looming deviants, and their RMS-intensity decreased linearly by 15 dB over the duration of 600 ms.

2.3. Procedure

We used an MMN *oddball paradigm* with standard (i.e., frequent and repetitive sounds) mixed with deviant (i.e., rare and unpredictable) sounds, the deviants being presented in a random order (Näätänen et al., 1993). The interval between the end of the sound and the beginning of the next one was set at 600 ms with a jitter of 50 ms. Standards represented 80% of all sounds, all deviants represented 20% (i.e., 6.7% of each), corresponding to 1602 standards and 133 deviants of each type. Three blocks of auditory stimuli were delivered for each participant, each block including 534 standards and 133 deviant sounds of all three types, with an inter-block interval duration of 5 min. Subjects were seated in a comfortable chair, in a quiet testing room and started to listen to the experiment. Sounds were presented binaurally over headphones, delivered by Python software. The participants were naive with respect to the hypotheses under test. Participants were

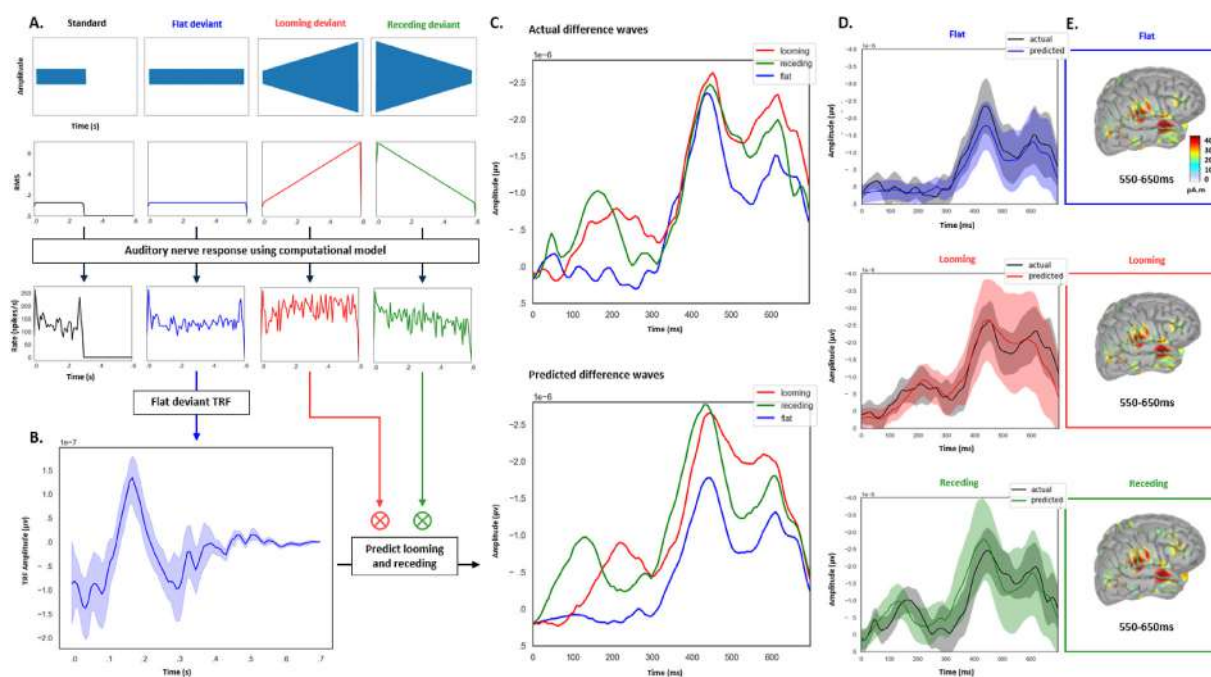


Fig. 1 – Cortical asymmetries between looming and receding sounds are explained away by the auditory periphery. A. We collected scalp EEG mismatch negativity (MMN) data in response to deviant stimuli that had either dynamic (looming and receding) or constant (flat) level differences to the standard, in the same participants. Top: waveform and RMS intensity profiles for all four types of stimuli. Bottom: simulated auditory nerve response for the four types of stimuli, using the computational model of Zilany et al. (2014). **B.** We then modeled the transfer function between the simulated auditory response and ERP difference wave for flat-intensity deviants (blue) using temporal response functions (TRFs), and used them to predict the effect of the same mechanism on other two stimuli (red: looming, green: receding). **C.** Predicted response to looming and receding sounds matched the observed difference waves almost perfectly (looming: 45%; receding: 33% explained variance). Top: Grand average of the observed difference waves (deviant minus standard) at the Fz sensor. Bottom: Predicted difference waves according to the flat TRF model. **D.** Cluster permutation test at the Fz sensor for observed vs predicted flat (top, blue), looming (middle, red), receding (bottom, green). No statistically significant difference was observed between the predicted responses and the observed responses for either type of stimuli. **E.** Sources localization in the right lateral cortical surface for observed flat (top), looming (middle) and receding (bottom) responses. All three types of deviants generated a right anterior temporal source (superior and middle temporal gyri) and a right posterior temporal source (auditory cortices and *planum temporale*), again with no statistical difference between stimuli. Taken together, these results evidence that MMN responses to looming and receding sounds result from the same cortical mechanism that generate MMN responses to unremarkable constant-level deviants.

asked not to pay particular attention to sounds, and to fix their attention on a relaxing mute video.

2.4. EEG recording

EEG signals were recorded using a 64-channel EEG (actiCHamp, Brain Products GmbH, Germany) with a sampling rate of 1000 Hz. Bandpass was set between .01 and 100 Hz. EEG sensors were placed according to the 10-10 system (Seeck et al., 2017) and Cz was set as the reference electrode. 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. Data pre-processing

Preprocessing and EEG analyses were performed with EEGLab/Matlab R2022b (Delorme & Makeig, 2004) and replicated with Python the minimum norm estimate MNE (Gramfort et al., 2013). First, continuous raw EEG data were low-pass filtered at 30 Hz and high-pass filtered at .1 Hz. A notch filter was applied (Parks–McClellan filter, 50 Hz). Second, these cleaned data were 1 Hz high-pass filtered to perform the independent component analysis (ICA). ICA was performed according to the recommended Makoto Miyakoshi EEGLab-pipeline (Makoto's preprocessing pipeline (n.d.). Retrieved April 23, 2020, from https://sccn.ucsd.edu/wiki/Makoto's_preprocessing_pipeline). To apply ICA weights, continuous raw EEG data were again low-pass filtered at 30 Hz, high-pass filtered at .1 Hz with a 50 Hz notch filter. Bad electrodes (defined by an amplitude standard deviation $< 2 \mu\text{V}$ or $> 100 \mu\text{V}$) were interpolated with the trimOutlier EEGLab plug-in. Data were then cleaned with the clean_rawdata plug-in. ICA weights obtained at the first step were then applied to this EEG dataset. The IClab EEGLab plug-in 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 were then re-referenced to the average reference and we segmented the EEG continuous data into epochs of 900 ms, ranging from -100 to 800 ms relative to sound onset. We applied a baseline correction for each trial before stimuli onset (-100 to 0 ms). All artifactual epochs, with voltage changes exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$, were rejected from the analysis (Delorme & Makeig, 2004). Two subjects with more than 32% of epochs rejected were excluded from analysis, leaving 16 participants in the final analysis.

2.6. Event-related potentials analyses

ERPs of each participant were obtained by averaging separately each deviant and the standard stimuli using ERPLab software (Lopez-Calderon & Luck, 2014). Grand-averages were performed by averaging epochs for each condition in all participants. In this study, MMN responses were obtained from the difference waveform between deviants and standards (Näätänen et al., 1993), and compared between our three deviant conditions (looming, receding and flat). There is ambiguity in the community about what the term MMN refers to; for some authors, incl. classic studies by Näätänen et al., 1993,

2011a, 2011b, MMN is defined somewhat agnostically as the cluster of potentials identified in the difference wave of an oddball paradigm, regardless of whether they result from the subtraction of independently-evoked sensory activity (which may reflect e.g. neural adaptation in the standards), or to the specific cognitive process of registering change; others only equate MMN with the latter type of process (considered as “genuine” deviance detection; May & Tiitinen, 2010), and regard the former as a mere “subtraction artefact” (Fishman, 2014). In this work, we use the expression “MMN-like components” to refer to their former definition as components seen in compatible latency and spatial windows of the difference wave, without prescribing what underlying cortical mechanism may generate them. In particular, we do not imply that such components as “pure” deviance detection components, nor attempt to isolate such components experimentally by e.g. swapping standards and deviant stimuli in an inverse oddball block (see discussion for more details). For each ERP, peak latencies, peak amplitudes and area-under-curves (AUC) were automatically measured at the Fz sensor, using EEGLab software (Delorme & Makeig, 2004). For each ERP component, a mixed analysis of variances (ANOVA) with the within-subject factor stimulus type (the three types of deviants) was calculated. Post-hoc comparisons were made using independent sample t-test. Differences were considered significant when p value was $< .05$. JASP software (JASP Team (2022), version .16.3) was used for statistical analysis.

2.7. Auditory periphery modelling

In order to model the cortical response to looming, receding and flat deviant sounds, we used a computational model to simulate the effect of inner-ear-cell and auditory nerve (AN) non-linearities on the RMS profile of the three types of sounds. The model, described in Zilany et al. (2014) and implemented as a web application at https://urhear.urmc.rochester.edu/webapps/home/session.html?app=UR_EAR_2022a is one of two Auditory Nerve models to choose from: Zilany et al. (2014) and Bruce et al. (2018). We used the model developed by Zilany et al. (2014) with human parameters for sharpness tuning and middle ear filter model provided by Bruce et al. (2018). The Quick Plot functionality, which implements a single-CF Auditory Nerve model, was used to generate average discharge rate plots at a single characteristic frequency (CF) of 1000Hz for each of the three deviants.

2.8. TRF analysis

To simulate the extent to which auditory non-linearities could explain the differential response to time-varying looming and receding stimuli, we used generative EEG methods (temporal response functions, TRFs) to model single-participant ERPs responses to flat-intensity deviants, and used them to predict the effect of the same mechanism on time varying looming and receding stimuli. TRFs are impulse response functions that describe the relationship between the input and the output of a linear, time-invariant system. TRFs operate under the assumption that for a stimulus s at time t there exists a linear convolution with $s(t)$ that results in the output of the system at that time $r(t)$. For a system with N recording

channels, we can represent the neural response at time t and a specific channel n as the sum over all time lags τ of the linear convolution of stimulus characteristic $s(t)$ and the TRF for that particular channel $w(\tau, n)$.

$$r(t, n) = \sum_{\tau} w(\tau, n) s(t - \tau) + \varepsilon(t, n) \quad (1)$$

This linear convolution, referred to as the TRF, is estimated by minimizing the mean squared error between the actual and predicted responses using regularized ridge regression. In this study, we used the mTRFpy library (Crosse et al., 2016).

For each participant, we modelled the *flat* response using the following procedure: first, the AN response to flat sounds was subtracted by the AN response to standard sounds to get the stimulus difference (input). Second, all EEG epochs in which the *flat* deviant was presented were subtracted with the standard epoch preceding it to get the “flat-standard” EEG difference wave (output). We then estimated the input–output TRF by first, doing an exhaustive search for the best regularization parameter based on their cross-validated correlation between the predicted and measured response; and second, using the regularization parameter with greatest accuracy to build the final model. We obtained a single TRF for each participant. That TRF was then convoluted with the looming-standard and receding-standard stimuli to predict the neural response to the respective sounds (Fig. 2). We ran temporal cluster permutation tests to test for any significant differences between the actual and predicted responses.

2.9. Sources localization

The estimation of cortical current source density was performed with Brainstorm (Tadel et al., 2011). EEG electrode positions were aligned to the standard Montreal Neurological Institute (MNI) template brain provided in Brainstorm. The mean head model was computed with the OpenMEEG Boundary Element Method for all participants (Gramfort et al., 2010). A noise covariance matrix was computed for each participant by taking the 100 ms baseline period of each trial. For each subject, we computed one sensor-level average per condition (standard, looming, receding and *flat*). We then estimated sources for each average during the time window [−100; 800 ms] using different methods of standardization: minimum norm estimate, dynamical Statistical Parametric Mapping (dSPM; Dale et al., 2000) and standardized Low resolution brain Electromagnetic Tomography (sLORETA; Pascual-Marqui et al., 2002). Source cortical maps were then compared with permutation paired t-test between the different types of sounds, in the different time-windows identified as significant in the grand average, and in ROIs recognized as of interest for MMN (Alho, 1995).

2.10. Transparency and Openness (TOP) statement

All anonymized data and digital materials necessary and sufficient to reproduce analyses are accessible at <https://osf.io/wjsbf/>, <https://osf.io/5et62/> and <https://osf.io/qfv5y/>.

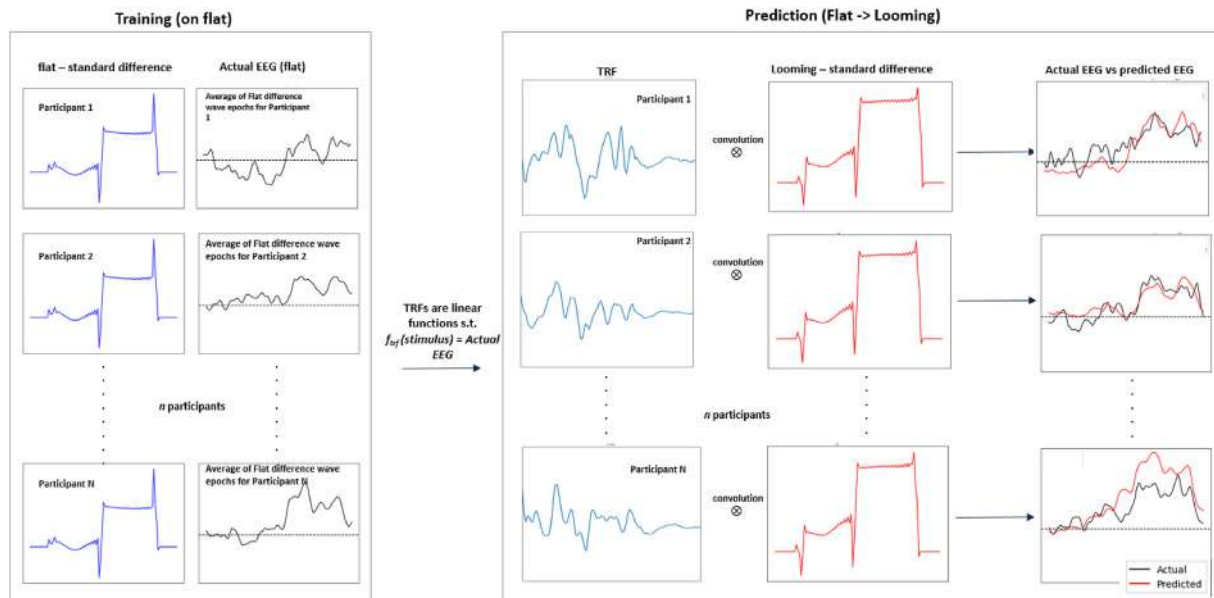


Fig. 2 – TRF analysis. For each participant, we modelled the flat response using the following procedure: first, the auditory nerve (AN) response to flat sounds was subtracted by the AN response to standard sounds to get the stimulus difference (input). Second, all EEG epochs in which the flat deviant was presented were subtracted with the standard epoch preceding it to get the “flat-standard” EEG difference wave (output). We then estimated the input–output TRF by first, doing an exhaustive search for the best regularization parameter based on their cross-validated correlation between the predicted and measured response; and second, using the regularization parameter with greatest accuracy to build the final model. We obtained a single TRF for each participant. This TRF was then convoluted with the looming-standard and receding-standard stimuli to predict the ERPs to these respective stimuli.

3. Results

3.1. Event related potentials

We recorded 64-channel EEG from a sample of $N = 18$ participants (9 females, median age = 25 years old) while they were presented a 30-min sequence of frequent pure tones (1000 Hz, 300 ms) with constant-intensity combined with rare deviants that were both longer (600 ms) and had either constant (flat) or dynamically changing intensity (looming and receding; Fig. 1A).

At the scalp level, difference-waves between deviant and standard sounds showed a striking succession of “MMN-like” negative deflections, which extended approximately 170 ms, 450 ms and 600 ms after stimulus onset (Fig. 1C). The first peak, which corresponded to a fronto-central midline distribution with maximum negativity at Fz (Fig. 1 Suppl. Material), was compatible with a MMN due to the initial dynamic difference between stimuli. Compared to receding, looming elicited a later difference-wave peak latency (206.5 vs 175.5 ms, $p = .022$) with a wider area under curve (AUC: .116 vs .053, $p = .002$) (Table 1). Expectedly, there was no such peak for flat deviants, which did not differ from standards in that time range. Because the initial intensity of looming sounds were set equal to both standards and flat deviants, this MMN-like difference-wave component was not trivially explained by intensity differences at the onset, but rather translates the specific temporal dynamics of the looming and receding stimuli. The second peak, elicited between 400 and 500 ms - thus about 150 ms after the end of standard sounds, was compatible with a response to the end of standard sounds and not with a MMN. It did not correspond to any visible component in the individual deviant waves (Fig. 2 Suppl. Material), and plausibly resulted from the cessation of the sustained potential evoked by the standard. Correspondingly, it occurred in a similar manner in all three types of deviants, with no statistical difference in either evoked responses characteristics (peak amplitudes, peak latencies and AUC) or surface amplitude maps. We do not further discuss it here.

Finally, all three types of deviants elicited a late negative component between 550 and 650 ms which, presented a fronto-central distribution with maximum negativity at Fz (Fig. 1 Suppl. Material). Contrary to the second component, components in the 550–650 ms time window were all clearly visible in the deviant waves, while the standard response remains relatively steady from 500 to 800 ms (Fig. 2 Suppl. Material). This late component also largely differentiated looming and receding sounds from flat sounds both in terms of peak amplitude, which was higher for looming ($-1.96 \mu\text{V}$) than flat ($-1.43 \mu\text{V}$, $p = .01$); peak latency, which was earlier for receding (599 ms) and looming (602 ms) than flat (618 ms, $p = .03$); and AUC, wider for looming (.263) than receding (.197, $p = .05$) and flat (.181, $p = .023$) (Fig. 1C and Table 1). In sum, at the scalp level, looming sounds displayed a clear pattern of amplification of MMN-like responses in the difference wave, with wider responses in the range 150–250 ms and earlier and more intense responses in the range 550–650 ms. This pattern of result was consistent with other examples of looming amplification both in behavior (Neuhoff et al., 1998 (Neuhoff, 1998)), brain imaging (Seifritz et al., 2002) and electrophysiology (Shestopalova et al., 2018).

3.2. TRF model

To tease apart bottom-up auditory components from more specific top-down contributions in the response to looming and receding sounds, we then used generative EEG methods (temporal response functions, TRFs) to measure the extent to which the latter can be predicted from the former. First, we used a computational model of the auditory periphery (Zilany et al., 2014) to simulate the nonlinearities (i.e. loudness compression, temporal integration, onset and offset amplification) observed at the level of the auditory nerve, and how these affect the root-mean-square (RMS) profile of flat, looming and receding stimuli (Fig. 1A). We then used TRFs to model each participant's ERPs to the output of this auditory model for flat-intensity deviants. TRFs provide an approximation of the mapping between incoming stimuli (here, the difference wave between the peripheral encoding of flat deviants minus

Table 1 – Comparison of peak amplitudes, peak latencies and area under curves (AUC) for the three “early” “second” and “late” components, according to the looming, receding and flat conditions.

Conditions	looming	receding	Flat	Looming vs receding mean difference	Looming vs flat mean difference	Receding vs flat mean difference
Early component (150–250 ms)						
Peak amplitude (μV , SD)	1.24 (.46)	1.40 (.98)	.21 (.44)	.16 $p = .4$	NA	NA
Peak latency (ms, SD)	206.5 (29)	175.5 (28)	NA	31^a $p = .022$	NA	NA
AUC (SD)	.116 (.063)	.053 (.063)	NA	.063^a $p = .002$	NA	NA
Second component (400–500 ms)						
Peak amplitude (μV , SD)	2.55 (.98)	2.50 (1.3)	2.59 (1.4)	.05	.04	.09
Peak latency (ms, SD)	442.8 (18)	445.4 (16)	440.8 (17)	2.6	2	4.6
AUC (SD)	.315 (.17)	.308 (.21)	.285 (.22)	.007	.03	.023
Late component (550–650 ms)						
Peak amplitude (μV , SD)	1.96 (1.2)	1.61 (1.2)	1.43 (1.33)	.35	.53^a $p = .01$.18
Peak latency (ms, SD)	602 (24)	599 (22.4)	618 (17.6)	.03	16^a $p = .03$	19^a $p = .03$
AUC (SD)	.263 (.21)	.197 (.19)	.181 (.23)	.066^a $p = .05$.082^a $p = .023$.016

Measures of peak amplitudes, peak latencies and AUC were performed at the level of Fz sensor.

^a indicate the significant difference with the p value, all other statistical comparison being not statistically significant. NA: not assessable; ms: milliseconds.

standards) and the output EEG using a simple linear, time-invariant model represented by an impulse response (Crosse et al., 2016). Here, we trained a separate TRF for each individual participant that predicts the participant's ERPs to flat deviants (Fig. 1B). The predicted response closely matched the observed response (80% explained variance; Fig. 1D), and thus provided an accurate model of the cortical response to a simple change of stimulus duration, at constant level. Finally, we used that flat-deviant model to simulate the extent to which bottom-up auditory mechanisms could explain the response to time-varying looming and receding stimuli (Fig. 2). To do so, for each participant, we convoluted the TRF trained on their flat response with the non-linear peripheral encoding of the two other types of deviants (looming and receding). Strikingly, both predicted responses almost perfectly matched the observed response (Fig. 1D): in particular, predicted looming responses exhibited the same pattern than seen in actual responses, i.e., a later/wider peak in the 150–250 ms range, and an earlier/larger peak in the 550–650 ms range. We tested for statistical differences between the predicted and observed responses across participants using cluster-based permutation test, and neither was significant. The flat model explained 45% variance of the looming response, and 33% of the receding response. These figures are in the higher end of encoding accuracies usually reported for EEG TRF studies (Bednar & Lalor, 2020; de Cheveigné et al., 2018).

3.3. Sources localization

Finally, we extracted cortical current source densities in the 150–250 ms and 550–650 ms time windows, and checked for significant differences between the three deviants. All three types of deviants generated a right anterior temporal source (superior and middle temporal gyri), a right posterior temporal source (auditory cortices and *planum temporale*) and to a lesser extend a right prefrontal cortex source (Fig. 1E). We also highlighted a left inferior temporal gyrus source (Fig. 3 Suppl. Material). None of them differed statistically, suggesting that they were generated by a close mechanism (Fig. 4 Suppl. Material).

4. Discussion

Our results show that the large differences between cortical responses to looming and receding sounds exhibited at the scalp-level are in fact almost entirely explained away by non-linear encoding at the level of the auditory periphery. These cortical responses to looming and receding sounds result from the same cortical mechanism that generate MMN responses (i.e., at 150–250 ms) and later evoked potentials (i.e., at 550–650 ms) to unremarkable flat-level deviants. In other words, there is nothing cortex specific in the processing of looming sounds up to the level of the MMN response: all differences observed in MMN are the sole consequence of their particular physical morphology getting amplified and integrated by peripheral auditory mechanisms.

The sharp contrast seen here between the visually-salient scalp-level effects and their unassuming explanation by early peripheral differences should provide a sobering reminder

that not all cortical effects, even in relatively late time-windows such as seen here, proceed from top-down modulations by high-level decision variables, such as a stimulus' supposed physical, affective or social relevance. Rather, a lot of such differential amplification observed at the level of the cortex is in fact performed early and efficiently by feed-forward peripheral mechanisms that evolved precisely for the purpose of sparing subsequent networks with the necessity to implement such mechanisms. Our results are congruent with some other ERPs and MMN studies, highlighting that MMN may involve automatic activation of low-level feature detectors (or early stages of auditory processing) rather than higher level attention-dependent processing (Bishop et al., 2005). Our results also suggested that when a target has a greater magnitude of activation (here, looming and receding compared to flat sounds), it is detected more easily as previously demonstrated (Cusack & Carlyon, 2003). This perceptual asymmetry effect (observed here with sounds intensity modification) is also largely observed with speech sounds, MMN being sensitive to phonological and phonetic contrasts (Højlund et al., 2018; Scharinger et al., 2010; Scharinger et al., 2012). This effect was also observed in the visual system. Indeed, human subjects detect a change more easily when a feature is added than when a feature is deleted, suggesting that these perceptual asymmetries concern several sensory functions (Treisman & Gormican, 1988; Cusack & Carlyon, 2003; Treisman & Gormican, 1988).

Our study presents some strengths. First, this is the first study that used a generative EEG methods TRFs to model single-participant evoked potentials responses to flat-intensity deviants, and used them to predict the effect of the same mechanism on time varying looming and receding stimuli. Some studies have already assessed looming or receding in an MMN oddball paradigm and have highlighted some differences in amplitudes between conditions (Shestopalova et al., 2018), but none have attempted to differentiate the sensory vs. cognitive mechanisms for the integration of these stimuli. We also assessed the cortical current source densities for each type of deviants, and found consistent results with results of the TRF model.

Our study also presented some limitations. First, we only used a linear TRF model. Because this convolution technique is apt for linear systems, and as neural MMN system is probably highly non-linear, we could not exclude that this TRF model was not perfectly appropriate. Because we used a computational model to simulate the effect of inner-ear-cell and auditory nerve (AN) non-linearities on the RMS profile of the three types of sounds, it is possible that this procedure allowed us to simulate non-linearities that are entailed not only by the auditory periphery, but also by the cortical MMN system. Future work could attempt to model specifically-cortical non-linearities in a data-driven way, as done e.g. in Deneux et al. (2016). Second, in all our analyses, we identified MMN-like components in the simple difference wave between standard and deviant sounds, but did not attempt to control empirically for whether such components correspond to “genuine” deviance detection, e.g. by swapping deviant and standard stimuli. Thus, We only used the oddball paradigm described by Näätänen et al. to elicit an MMN, and we did not swapped the roles of deviant and standard sounds in a reversed oddball

block (see e.g. Althen et al., 2011). Doing so, we cannot rule out that some of the components evidenced here result from confounding physical differences between stimuli (as is trivially the case for the component seen at 450 ms) and, more generally, to lower-level explanations, such as differential N1 adaptation. Crucially though, such explanations still require accounting for the subtle ways in which the complexity of temporal stimuli translate into variations in the amplitude, latency, and morphology of ERPs produced by auditory generators – all mechanisms which, in fact, implicitly represent an index of the salience of stimulus representations in the brain (Fishman, 2014). Thus, regardless of their underlying mechanisms (explicit deviance detection, or encoding of stimulus features which are implicitly sensitive to salience), the early and late MMN-like components studied here reflect a cortical index that is sensitive to the specific dynamics of looming or receding stimuli, and which is associated with feed-forward peripheral (bottom-up) mechanisms rather than top-down ones.

Open practices

The study in this article has earned Open Data and Open Materials badges for transparent practices. The data and materials are available at: <https://osf.io/2ztwv/>.

CRediT authorship contribution statement

Sarah Benghanem: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Methodology, Software, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Rudradeep Guha:** Formal analysis, Writing – original draft, Writing – review & editing. **Estelle Pruvost-Robieux:** Data curation, Formal analysis, Writing – review & editing. **Julie Lévi-Strauss:** Data curation. **Coralie Joucla:** Data curation, Formal analysis. **Alain Cariou:** Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Martine Gavaret:** Conceptualization, Methodology, Supervision, Validation, Writing – review & editing. **Jean-Julien Aucouturier:** Conceptualization, Formal analysis, Methodology, Supervision, Validation, Writing – review & editing.

Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2024.05.018>.

REFERENCES

- Alho, K. (1995). Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear and Hearing*, 16, 38–51.
- Alho, K., Rinne, T., Herron, T. J., & Woods, D. L. (2014). Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: A meta-analysis of fMRI studies. *Hearing Research*, 307, 29–41.
- Althen, H., Grimm, S., & Escera, C. (2011). Fast detection of unexpected sound intensity decrements as revealed by human evoked potentials. *Plos One*, 6, Article e28522.
- Altmann, C. F., Hiraumi, H., Terada, S., Adachi, T., Votinov, M., Ono, K., Mima, T., & Fukuyama, H. (2013). Preattentive processing of horizontal motion, radial motion, and intensity changes of sounds. *Neuroreport*, 24, 861–865.
- Bach, D. R., Neuhoff, J. G., Perrig, W., & Seifritz, E. (2009). Looming sounds as warning signals: The function of motion cues. *International Journal of Psychophysiology*, 74, 28–33.
- Bach, D. R., Schächinger, H., Neuhoff, J. G., Esposito, F., Salle, F. D., Lehmann, C., Herdener, M., Scheffler, K., & Seifritz, E. (2008). Rising sound intensity: An intrinsic warning cue activating the amygdala. *Cerebral Cortex*, 18, 145–150.
- Bednar, A., & Lalor, E. C. (2020). Where is the cocktail party? Decoding locations of attended and unattended moving sound sources using EEG. *Neuroimage*, 205, Article 116283.
- Bishop, D. V. M., O'reilly, J., & McArthur, G. M. (2005). Electrophysiological evidence implicates automatic low-level feature detectors in perceptual asymmetry. *Brain Res Cogn Brain Res*, 24, 177–179.
- Bruce, I. C., Erfani, Y., & Zilany, M. S. A. (2018). A phenomenological model of the synapse between the inner hair cell and auditory nerve: Implications of limited neurotransmitter release sites. *Hearing Research*, 360, 40–54.
- Crosse, M. J., Di Liberto, G. M., Bednar, A., & Lalor, E. C. (2016). The multivariate temporal response function (mTRF) toolbox: A MATLAB toolbox for relating neural signals to continuous stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 604.
- Cusack, R., & Carlyon, R. P. (2003). Perceptual asymmetries in audition. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 29, 713–725.
- 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, 55–67.
- de Cheveigné, A., Wong, D. D. E., Liberto, G. M. D., Hjørtkjær, J., Slaney, M., & Lalor, E. (2018). Decoding the auditory brain with canonical component analysis. *Neuroimage*, 172, 206–216.
- 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, 9–21.
- Deneux, T., Kempf, A., Daret, A., Ponsot, E., & Bathellier, B. (2016). Temporal asymmetries in auditory coding and perception reflect multi-layered nonlinearities. *Nature Communications*, 7, Article 12682.
- Fishman, Y. I. (2014). The mechanisms and meaning of the mismatch negativity. *Brain Topography*, 27, 500–526.
- 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, 267.
- Gramfort, A., Papadopoulos, T., Olivi, E., & Clerc, M. (2010). OpenMEEG: Opensource software for quasistatic bioelectromagnetics. *Biomedical Engineering Online*, 9, 45.
- Højlund, A., Gebauer, L., McGregor, W. B., & Wallentin, M. (2018). Context and perceptual asymmetry effects on the mismatch negativity (MMNm) to speech sounds: An MEG study.
- Kolarik, A. J., Moore, B. C. J., Zahorik, P., Cirstea, S., & Pardhan, S. (2016). Auditory distance perception in humans: A review of cues, development, neuronal bases, and effects of sensory loss. *Attention, Perception & Psychophysics*, 78, 373–395.
- Leo, F., Romei, V., Freeman, E., Ladavas, E., & Driver, J. (2011). Looming sounds enhance orientation sensitivity for visual stimuli on the same side as such sounds. *Experimental Brain Research*, 213, 193–201.

- Lopez-Calderon, J., & Luck, S. J. (2014). Erplab: An open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Front Hum Neurosci*, 8, 213.
- May, P. J. C., & Tiitinen, H. (2010). Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, 47, 66–122.
- Näätänen, R., Kujala, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., Escera, C., Baldeweg, T., & Ponton, C. (2011a). The mismatch negativity: An index of cognitive decline in neuropsychiatric and neurological diseases and in ageing. *Brain: a Journal of Neurology*, 134, 3435–3453.
- Näätänen, R., Kujala, T., & Winkler, I. (2011). Auditory processing that leads to conscious perception: A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses. *Psychophysiology*, 48, 4–22.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Tiitinen, H., Jiang, D., & Alho, K. (1993). Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology*, 30, 436–450.
- Neuhoff, J. G. (1998). Perceptual bias for rising tones. *Nature*, 395, 123–124.
- Pascual-Marqui, R. D., Esslen, M., Kochi, K., & Lehmann, D. (2002). Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): A review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl C), 91–95.
- Ponsot, E., Susini, P., & Meunier, S. (2015). A robust asymmetry in loudness between rising- and falling-intensity tones. *Attention, Perception & Psychophysics*, 77, 907–920.
- Ponsot, E., Susini, P., Saint Pierre, G., & Meunier, S. (2013). Temporal loudness weights for sounds with increasing and decreasing intensity profiles. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 134, EL321–EL326.
- Rinne, T., Särkkä, A., Degerman, A., Schröger, E., & Alho, K. (2006). Two separate mechanisms underlie auditory change detection and involuntary control of attention. *Brain Research*, 1077, 135–143.
- Romei, V., Murray, M. M., Cappe, C., & Thut, G. (2009). Preperceptual and stimulus-selective enhancement of low-level human visual cortex excitability by sounds. *Current Biology: CB*, 19, 1799–1805.
- Rosenblum, L. D., Carello, C., & Pastore, R. E. (1987). Relative effectiveness of three stimulus variables for locating a moving sound source. *Perception*, 16, 175–186.
- Scharinger, M., Bendixen, A., Trujillo-Barreto, N. J., & Obleser, J. (2012). A sparse neural code for some speech sounds but not for others. *Plos One*, 7, Article e40953.
- Scharinger, M., Lahiri, A., & Eulitz, C. (2010). Mismatch negativity effects of alternating vowels in morphologically complex word forms. *Journal of Neurolinguistics*, 23, 383–399.
- Schiff, W., & Oldak, R. (1990). Accuracy of judging time to arrival: Effects of modality, trajectory, and gender. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 16, 303–316.
- Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., & Beniczky, S. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 128, 2070–2077.
- Seifritz, E., Neuhoff, J. G., Bilecen, D., Scheffler, K., Mustovic, H., Schächinger, H., Elefante, R., & Di Salle, F. (2002). Neural processing of auditory looming in the human brain. *Current Biology*, 12, 2147–2151.
- Shestopalova, L. B., Petropavlovskaja, E. A., Semenova, V. V., & Nikitin, N. I. (2018). Mismatch negativity and psychophysical detection of rising and falling intensity sounds. *Biological Psychology*, 133, 99–111.
- 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, Article 879716.
- Tajadura-Jiménez, A., Väljamäe, A., Asutay, E., & Västfjäll, D. (2010). Embodied auditory perception: The emotional impact of approaching and receding sound sources. *Emotion*, 10, 216–229.
- Treisman, A., & Gormican, S. (1988). Feature analysis in early vision: Evidence from search asymmetries. *Psychological Review*, 95, 15–48.
- Zilany, M. S. A., Bruce, I. C., & Carney, L. H. (2014). Updated parameters and expanded simulation options for a model of the auditory periphery. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 135, 283–286.

Supplementary materials

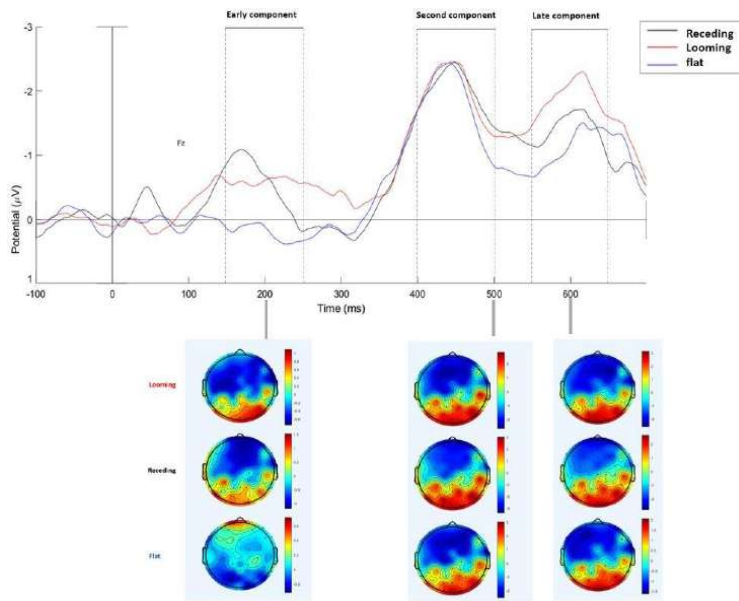


Figure 1 supplementary material. The difference waves (“deviant minus standard”) of the grand average (Fz sensor) according to the *looming*, *receding* and *flat* conditions. We observe three type of responses: a negative early component between 150 and 250ms, a second negative component between 400 and 500ms and a late negative component between 550 and 650 ms (upper part). Surface topographies of the difference waves, according to the type of deviant sound and to the early (around 200ms), second (around 500ms) and late (around 600ms) responses are presented in the lower part. At the bottom left, we observe a negative amplitude only for *looming* and *receding* sounds in the frontal areas, compatible with a MMN. At the bottom middle and right side, we observe a negative amplitude in the frontal area for all type of deviants.

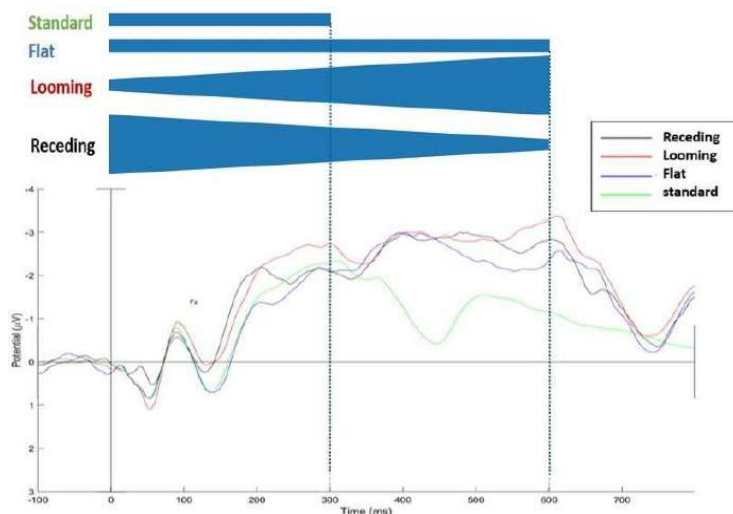


Figure 2 supplementary material. Event related potential (ERP) grand-average for standard and deviant sounds at the level of Fz sensor. We highlighted the different evoked potentials (lower part) according to the type of stimuli (upper part). We observed a negative component 100ms after stimulus onset for all type of sounds, compatible with a N100. We also observed a component at 150-250ms, with a visual waves mismatch regarding *receding* vs standard and *looming* vs standard sounds. There is no difference between *flat* and standard, probably because these two sounds were perceived in the same way at this time point (no acoustics

difference). Around 400ms, there was a second ERP for the three types of deviants, compatible with a response to the “end of standard sound”. We also observed a late ERP around 600ms, and finally a last response at 750ms, namely 150ms after the end of the deviant sounds compatible with a response to the “end of deviant sounds”.

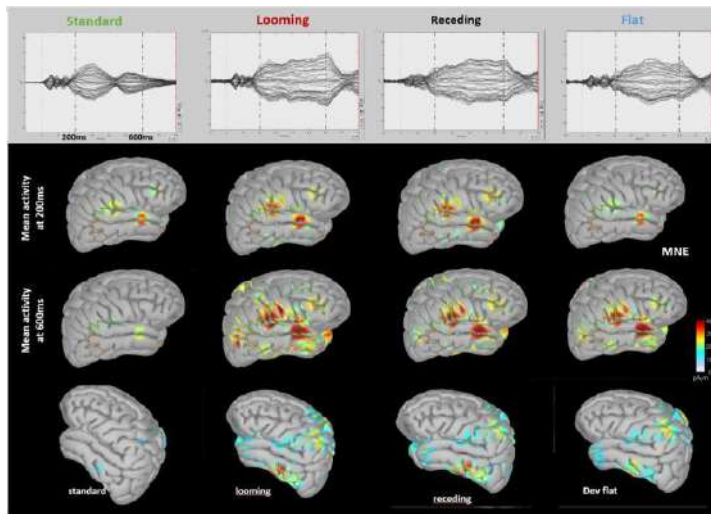


Figure 3 supplementary material. Source localizations for standard, *looming*, *receding* and flat sounds. The upper part shows the raw ERPs all 64 channels superimposed, for each type of sounds in the [-100;800ms] time window. The middle part of the figure shows the source localizations performed with the MNE (data option amplitude: 45%) at 200ms (early component) and the lower part the sources localizations at 600ms (late component). The different regions of interest (ROIs) identified by source localizations included in the statistical comparison permutation t-test are coloured: blue for the right supero-temporal; brown for the right middle temporal; green for the right supramarginal.

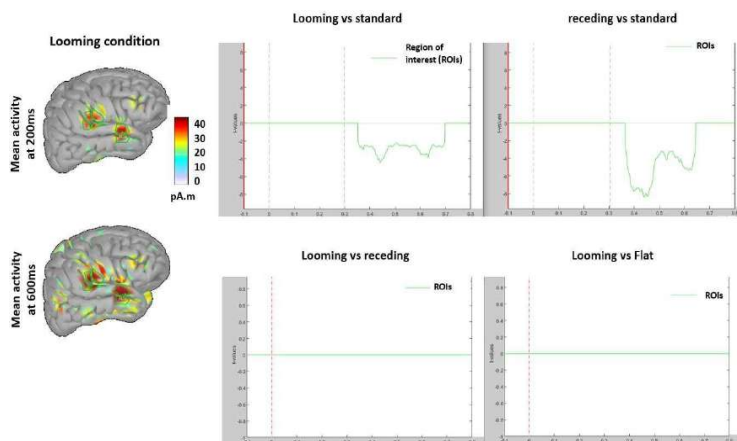


Figure 4 supplementary material. Comparison of source localizations in the regions of interest (ROIs). The left panel shows the marked ROIs in the looming condition in the two [150-250ms] and [550-650ms] time-windows of interest; The middle and right panels show the statistical analysis of sources comparison between conditions using permutation t-tests. The comparisons of sources revealed significant differences between standard vs looming and standard vs receding in the [350-650ms] time-window, but no significant difference between each type of deviant (i.e., looming vs receding, receding vs flat and looming vs flat).

Chapitre 3. Etude « Express-Coma » : Étude prospective chez les patients présentant un trouble de conscience en soins critiques (étude n°2).

Cette étude est actuellement en cours de recrutement dans le service de Médecine Intensive Réanimation de l'hôpital Cochin (APHP.Centre, Paris). Parmi les 89 patients prévus lors du calcul du nombre de sujets nécessaires, nous avons actuellement recruté 54 patients au moment de la rédaction de cette thèse. Nous présentons donc une analyse intermédiaire des résultats.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'interprétation des ERPs en pratique courante reste complexe et sujette à une certaine subjectivité des médecins interprétateurs, probablement liée à plusieurs écueils :

- les logiciels cliniques proposent uniquement l'affichage des réponses évoquées déjà moyennées aux différentes stimulations (via un moyennage *online*, qui supprime au fur et à mesure le tracé d'EEG natif), empêchant la suppression des *epochs* artéfactées
- Ces enregistrements sont réalisés dans un environnement de réanimation, leur rapport signal/bruit étant souvent altéré par de nombreux artéfacts liés à l'environnement électrique indispensable aux soins (matelas anti-escarre, pompe d'alimentation, pousse-seringues électriques, respirateur, scope, etc.)
- L'interprétation se fait 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 d'autres électrodes.

Ainsi, il n'est pas surprenant qu'avec un paradigme auditif très proche, l'équipe de Azabou et al. (2017)(74) observe une reproductibilité inter-observateurs d'interprétation très limitée, qu'il s'agisse de la N100, la MMN ou la P300 (κ de Cohen < 0.2). Des outils d'analyse automatisée avec validation statistique ont été proposés par certaines équipes afin d'améliorer ce point (Daltrozzo et al., 2009; Naccache et al., 2005; Qin et al., 2008; Tzovara et al., 2013 ; Floyrac et al., 2023)(88,173–176), bien que ces analyses ne soient actuellement pas disponibles pour la pratique courante. De plus, certains auteurs ne retrouvent pas de supériorité en termes de reproductibilité, comparé à l'analyse visuelle (Gabriel et al., 2016)(86). Une étude prospective multicentrique (l'étude PRECOM, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05321459) est actuellement en cours, et évaluera l'intérêt d'une méthode d'analyse automatisée basée sur la classification des potentiels évoqués auditifs obtenus lors du paradigme *oddball*, pour prédire l'évolution neurologique des patients inconscients en post AC. Dans ce contexte de difficultés techniques, de variabilité d'interprétation et de valeurs

pronostiques imparfaites, il est essentiel de contrôler un maximum de paramètres liés à l'acquisition des ERPs.

Le paradigme *oddball* de MMN historiquement utilisé pour l'évaluation du pronostic des patients inconscients en réanimation fait intervenir des sons purs à 1000Hz « standards » (durée 75ms, occurrence 80%) et « déviants » (durée 35 ms, occurrence 20% du paradigme). Ainsi, nous n'avons aucune garantie que ce déviant soit le stimulus le plus adapté pour générer la MMN. L'utilisation d'un stimulus saillant pour le patient semble d'autant plus important que la valeur pronostique de la MMN n'est pas parfaite dans la littérature (prédiction du réveil avec une VPP de l'ordre de 70-80%). En conséquence, l'utilisation d'un paradigme auditif permettant de générer une MMN plus reproductible pourrait être intéressante dans la pratique courante. Nous avons vu dans l'introduction que les sons *looming* semblaient être un « signal d'alarme » pour le sujet, capable de mobiliser des ressources attentionnelles de manière plus soutenue comparé aux sons constants. Nos données chez les sujets sains suggéraient également que ce type de sons générerait des réponses ERPs plus amples, ce qui pourrait faciliter leur interprétation. Ainsi, il nous semblait intéressant d'évaluer, chez les patients de soins critiques, des déviants présentant des modifications dynamiques (*looming et receding*), ce qui n'a jamais été fait à ce jour. Pour cela, nous souhaitons évaluer les réponses ERPs via un EEG 21 électrodes afin d'obtenir une évaluation plus large sur le plan spatial des réponses MMN aux différents déviants (contrairement à ce qui est fait avec le montage PE classique, qui enregistre les réponses en regard de l'électrode Fz, Cz et Pz).

Par ailleurs, le paradigme « oddball - own name » de P300 historiquement utilisé pour l'évaluation pronostique fait quant à lui intervenir le prénom du patient (occurrence 6%), en plus des déviants (14% d'occurrence) et des standards (80% d'occurrence). Une base de prénoms est ainsi intégrée au sein de l'équipement clinique (Micromed®, <https://micromedgroup.com/fr/accueil>), l'intensité globale en décibels du prénom étant contrôlée par cet équipement. Lorsque le prénom n'est pas disponible dans la base de données, celui-ci est directement enregistré par le technicien EEG et intégré à cette base. Comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'utilisation du prénom prononcé par une VF pourrait être une approche intéressante chez les patients inconscients en soins critiques, du fait du caractère personnalisé de ce stimulus. De plus, le stimulus « propre prénom – VF » génère chez les sujets sains une réponse P300 plus ample comparé au « propre prénom - VNF » (Holeckova et al., 2006)(130), ce qui pourrait faciliter son interprétation chez les patients de réanimation.

L'objectif principal de l'étude Express-Coma est d'évaluer la valeur pronostique des réponses P300 générées par le propre prénom - VF comparé au propre prénom - VNF, pour prédire l'évolution neurologique à 3 mois des patients cérébrolésés et inconscients en soins critiques.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- les caractéristiques neurophysiologiques (pic d'amplitude et de latence) des réponses P300 en fonction du VF vs VNF
- la valeur pronostique des réponses MMN et des *late components* générés aux sons *looming*, *receding* et *flat*
- la valeur pronostique des autres marqueurs neurophysiologiques (EEG, PES, PEAP, PEALM)
- la valeur pronostique des biomarqueurs de lésions neuronales (*Neuron specific-enolase* - NSE, *Neuro-filament light chain* - NFL) et gliales (protéine S100 beta).
- la valeur pronostiques des marqueurs cliniques (réflexes cornéens et photomoteurs, avec analyse du réflexe photomoteur par pupillométrie automatisée)

Pour la cohorte de patients post AC, nous avons également comme objectif d'évaluer la valeur pronostique des marqueurs cliniques (myoclonies et *status myoclonus*) et d'imagerie (TDM et IRM cérébrale).

Méthodologie de l'étude

A. Population

Nous menons une étude prospective, incluant tous les patients majeurs, hospitalisés en Médecine Intensive Réanimation à l'hôpital Cochin (GHU APHP. Centre, Paris), présentant une agression cérébrale aiguë et un trouble de la conscience persistant à plus de 12 heures d'arrêt de la sédation. Le trouble de la conscience était défini par un coma (GCS<8 selon Teasdale & Jennett (1974) et un score RASS<-4 selon Sessler et al. (2002))(16,32), un état d'éveil non répondant ou un état de conscience minimal selon la CRS-r (Giacino et al., 2004)(28).

Nous avons inclus plusieurs causes d'agression cérébrale : anoxo-ischémique (post AC, hypoglycémie sévère ou bas débit prolongé), accident vasculaire cérébral (AVC), et traumatisme crânien (TC). Notre centre étant un centre expert de l'AC, nous avons prévu *a priori* de réaliser une analyse en sous-groupes en fonction du type d'agression cérébrale, en sachant que nous aurions majoritairement des causes anoxo-ischémiques dans notre cohorte. Il nous semblait malgré tout intéressant d'évaluer d'autres types de patients cérébrolésés, chez qui les marqueurs pronostiques sont moins bien définis comparé à l'anoxie cérébrale (Fischer et Edlow, 2024)(30). Concernant la sous population d'AC, nous avons inclus tous les patients pris en charge pour un AC, qu'il soit extra

ou intra hospitalier. Les patients réveillés ou en mort encéphalique clinique dans les premières 24h post AC, en défaillance multi-viscérale non contrôlée ou moribonds au moment de l'évaluation pronostique, les patients pour lesquels une décision de LATA avait déjà été prise et les patients sourds étaient exclus. Nous avons également exclu les causes traumatiques et neurologiques d'AC, ces patients présentant une sous-population relativement particulière dont le pronostic neurologique est extrêmement sombre (Benghanem et al., 2022)(177). Concernant les AVC, nous avons inclus les AVC ischémiques, hémorragiques et les hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA).

Cette étude a été promue par la DRCl de l'APHP, et validée par le comité de protection des personnes Est IV (loi Jardé - catégorie 3, RIPH2) le 26/08/2022. Après explication de l'étude, une note de non opposition est donnée aux proches du patient, celui-ci n'étant pas en état de consentir du fait du trouble de conscience. En absence de proche disponible, l'inclusion reste possible via la procédure de la "clause d'urgence", sans la modalité VF mais avec les modalités VNF et *looming/receding/flat*. Nous avons demandé un amendement afin de pouvoir ouvrir un second centre (MIR hôpital HEGP, APHP.Centre, Paris), qui a été accepté le 20/03/2024. Au moment de la rédaction de cette thèse, 54 patients ont été inclus (tous au sein du centre MIR Cochin), sur les 89 patients prévu dans le calcul du nombre de sujets nécessaires.

B. Calcul d'effectif

Le nombre de sujets nécessaires (NSN) a été calculé à partir de la précision désirée (i) pour l'estimation de la sensibilité et la prévalence de la maladie (prévalence de l'évolution favorable dans notre cas) :

$$n_{malades} = \frac{z_{\alpha/2}^2 \cdot sens \cdot (1 - sens)}{i^2}$$

À partir du nombre nécessaire de sujets à évolution favorable ($n_{malades}$) et de la prévalence de l'évolution favorable, on calcule le nombre de sujets total à inclure.

La sensibilité attendue du stimulus sonores expressifs (P300 propre prénom VF) était de 80% , la précision souhaitée : 10%

$$n_{\text{évol+}} = \frac{1.96^2 \times 0.80 \times (1-0.80)}{0.10^2} = 62$$

Considérant une prévalence d'évolution favorable de 70% , le n_{total} de patients à inclure est de 89.

C. Prise en charge initiale spécifique et procédure de neuro-pronostication

Chez les patients en post AC, la prise en charge des premières 24h inclut des thérapeutiques de neuroprotection, associant un maintien de l'homéostasie (normocapnie, normoxie, normonatémie, normoglycémie et pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg) et un contrôle ciblé de la température (CCT) à 36°C (obtenu par un dispositif externe). Le CCT était initié dès que possible après l'admission et pendant 24 heures chez tous les patients restant comateux après le

retour à l'activité cardiaque spontanée (RACS). Le protocole de sédation utilisait des médicaments à demi-vie courte (propofol et rémifentanyl) avec une adaptation protocolisée selon l'échelle RASS, afin d'utiliser la dose minimale efficace. La sédation était arrêtée dès que la température corporelle spontanée était rétablie, c'est-à-dire à 24h post ACR dans la majorité des cas.

En cas de trouble de conscience persistant à 72 heures de l'AC et en l'absence de facteurs confondants, un protocole pronostique multimodal était utilisé selon les recommandations ERC-ESICM (Nolan et al. 2021)(38). Le pronostic neurologique défavorable était considéré lorsque au moins deux des conditions suivantes étaient observées (**cf figure 1.5**) : absence de réflexes pupillaires et cornéens après 72h, N20 bilatéralement absentes aux PES, EEG hautement malin à plus de 24h, *status myoclonus* dans les 72h, lésions anoxiques diffuses et étendues sur la TDM ou l'IRM cérébrale, NSE > 60µg/L à 48h et/ou 72h post AC. Chez les patients pris en charge pour un AVC ou un TC, la procédure de neuro-pronostication est moins bien standardisée dans la littérature. Il est ainsi habituel de prendre en compte les facteurs associées à l'évolution neurologique défavorable, toujours dans le cadre d'une approche multimodale : l'âge, les comorbidités, la profondeur initiale du coma à l'admission, l'existence d'une inondation ventriculaire en cas d'hémorragie cérébrale, l'étendue des lésions à l'imagerie, l'existence d'une HTIC ou d'une hydrocéphalie à l'imagerie, la mydriase bilatérale aréactive, le pattern EEG hautement malin et l'absence bilatérale de N20 aux PES (Sonneville et al., 2023 ; Gao et al., 2020 ; Pour une revue, voir Fischer et Edlow, 2024)(30,64,65).

Concernant le délai d'évaluation, nous avons choisi un délai de 12h après l'arrêt de la sédation. Habituellement chez les patients sédatisés par propofol, le délai de réveil en médiane est de 2h en post AC (Paul et al., 2018)(15). Chez les autres patients cérébro lésés (AVC et TC) sans hypertension intra crânienne (HTIC), le protocole de sédation utilisé en routine favorise également une sédation à doses légères à modérées, avec des drogues à demi vie courte (propofol), pour une période de temps restreinte. Le délai de 12h nous semblait donc intéressant pour se mettre à distance du facteur confondant lié à l'effet résiduel de la sédation. Ce délai permettait également de ne pas sélectionner une population de patients « trop sévères », c'est-à-dire présentant un trouble de conscience persistant très à distance de l'arrêt des sédations, dont le pronostic de récupération peut être compromis (Rohaut et al., 2024)(178).

D. Données cliniques recueillies

Quelle que soit l'étiologie du trouble de conscience, nous avons recueilli :

- Les données démographiques (âge, sexe)
- L'étiologie du trouble de conscience : post-anoxique, traumatique, vasculaire (AVC ischémique, hémorragie intra-parenchymateuse ou sous-arachnoïdienne)

- La date de l'agression cérébrale
- La date d'arrêt de la sédation
- L'administration d'un traitement antiépileptique durant le séjour
- La date de l'EEG
- La date des potentiels évoqués
- La date de réveil
- Le décès en réanimation
- La cause de décès : défaillance multi-viscérale ou récurrence d'AC, mort encéphalique, LATA de cause neurologique, LATA liées aux comorbidités
- La durée de séjour en réanimation

Chez les patients en post AC, nous avons également recueilli des données spécifiques à la réanimation cardio-pulmonaire :

- Lieu de l'ACR : voie publique, domicile, intra hospitalier
- Réanimation réalisée par le témoin
- durées de *no flow* et de *low-flow*
- rythme cardiaque initial : choquable (fibrillation ou tachycardie ventriculaire), asystolie, dissociation électromécanique
- dose d'adrénaline reçue pendant la RCP
- diagnostic final d'AC : syndrome coronarien aigu, hypoxique, trouble du rythme, indéterminé, autres
- taux de lactate à l'admission en réanimation
- contrôle ciblé de la température réalisé

E. Marqueurs neurophysiologiques recueillis

Tous les patients inclus ont fait l'objet d'un bilan pronostique multimodal, réalisé dans les 24h de l'inclusion. Ce bilan inclut sur le plan de la neurophysiologie :

- un EEG intermittent de 20 minutes avec des stimulations auditives et nociceptives bilatérales
- des PES, à la recherche des réponses corticales N20 à la stimulation des nerfs médians
- des PEAP (ou réponses du tronc cérébral) et PEAML
- des ERPs incluant les paradigmes *oddball* de MMN et « own name » de P300.

1. Paradigme "own name" VF/VNF

Le paradigme "own name" utilisé est similaire à celui développé par l'équipe lyonnaise (Fischer et al., 2008 & 2006)(94,135). Il est donc composé de sons purs "standards" (occurrence 81 %, 71

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 % soit environ 14 prénoms entendus, intensité 80 dBHL, durée < 1200 ms). Pour rappel, l'échelle dBHL (ou *decibels Hearing Level*) 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 où l'intensité en décibels est définie uniquement par le rapport de la puissance par unité de surface du son. Le propre prénom - VNF était extrait de la base de données du dispositif Micromed, ou enregistré par une technicienne de neurophysiologie au microphone (via le logiciel Audacity®). Le propre prénom - VF était enregistrée au microphone via le logiciel Audacity®. Pour l'enregistrement, il était demandé au proche de prononcer le prénom utilisé habituellement pour nommer le patient (et pas forcément celui présent sur sa pièce d'identité) et aucune consigne n'était donnée sur l'expressivité ou la prononciation du prénom. Plusieurs essais étaient réalisés, et l'essai qui présentait la hauteur vocale la plus importante était sélectionné, en accord avec les recommandations du logiciel Audacity®. Le proche sélectionné pour cette procédure était idéalement la personne qui vivait avec le patient. Nous avons recueilli quelle catégorie de proche a été enregistrée (époux, parents, enfants, autres).

Les paradigmes “own name” ont tous été 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)(84). 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 de type « propre prénom » par paradigme VF et VNF. Ainsi, le même nombre de prénom été délivré dans le paradigme FV et VNF.

2. Paradigme *oddball looming-receding*

Nous avons utilisé le même paradigme auditif passif que chez les sujets sains. Ce paradigme auditif a été réalisé pendant l'enregistrement de l'EEG 21 électrodes, sur une période de 33 minutes. Les différents sons étaient présentés au patient de manière aléatoire, via le logiciel Présentation Neurobehavioral System® (<https://www.neurobs.com>) qui permet de synchroniser la présentation des stimuli auditifs avec l'enregistrement EEG. Le paradigme *oddball looming-receding* incluait des sons standards (représentant 80 % de tous les sons), des déviants (représentant 20 % c'est à dire 6,7 % de *looming*, *receding* et flat), soit au total 1601 standards et 133 déviants de chaque type. Il s'agissait de sons purs de 1000 Hz, d'intensité variant dans le temps et générés avec un logiciel

Python® personnalisé. Comme précédemment décrit, les standards avaient une durée de 300 ms, avec une intensité RMS constante. Les trois types de déviants (*flat*, *looming* et *receding*) avaient une durée de 600 ms. Les déviants *flat* avaient une intensité RMS constante, comme les standards. L'intensité des déviants *looming* augmentait linéairement de 15 dB sur une durée de 600 ms, alors que l'intensité des déviants *receding* diminuait linéairement de 15 dB sur une durée de 600 ms. L'intervalle entre la fin du son et le début du suivant était fixé à 600 ms (**figure 3.1**).

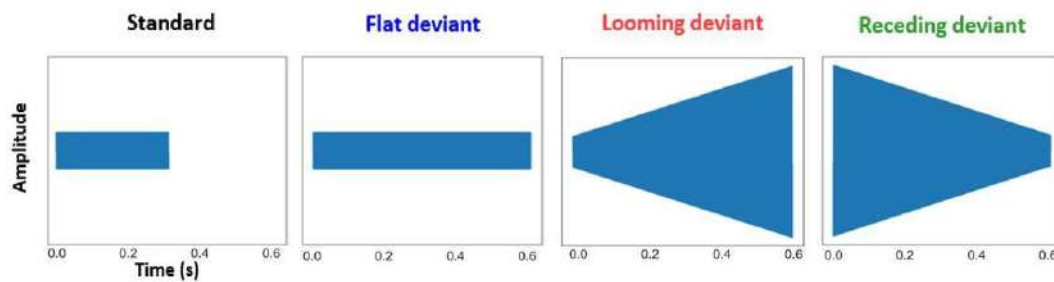


Figure 3.1. Illustration des différents stimuli auditifs utilisés dans le paradigme oddball *looming-receding*.

L'EEG était ensuite traité avec le logiciel EEGLab, afin de supprimer et reconstruire les électrodes artéfactées, de définir une référence moyenne et de filtrer les données EEG (bande passante 0.1-30Hz). Les artéfacts étaient traités de manière automatisée et standardisée grâce à la fonction *CleanRawData* d'EEGLab. L'*independent component analysis* (ICA) a ensuite été appliquée afin de supprimer les composantes présentant plus de 50% de signal extra-cérébral (cardiaque, oculaire, musculaire etc). Une visualisation du tracé EEG était faite entre chacune de ces étapes de *pre-processing*. Nous avons également collecté le nombre d'*epochs* moyennées à la fin de ces étapes de *pre-processing*. Enfin, les stimuli ont été moyennés par condition grâce au logiciel ERPLab, afin de générer les ERPs. La MMN *looming*, MMN *receding*, et les *late components* pour chaque type de déviant étaient obtenus grâce à la *difference wave* « déviant *minus* standard ». Ces réponses étaient comparées à la MMN enregistrée en potentiels évoqués lors du *paradigm oddball* classiquement utilisé dans la pratique courante (André-Obadia et al, 2018)(84) (**figure 3.2**).

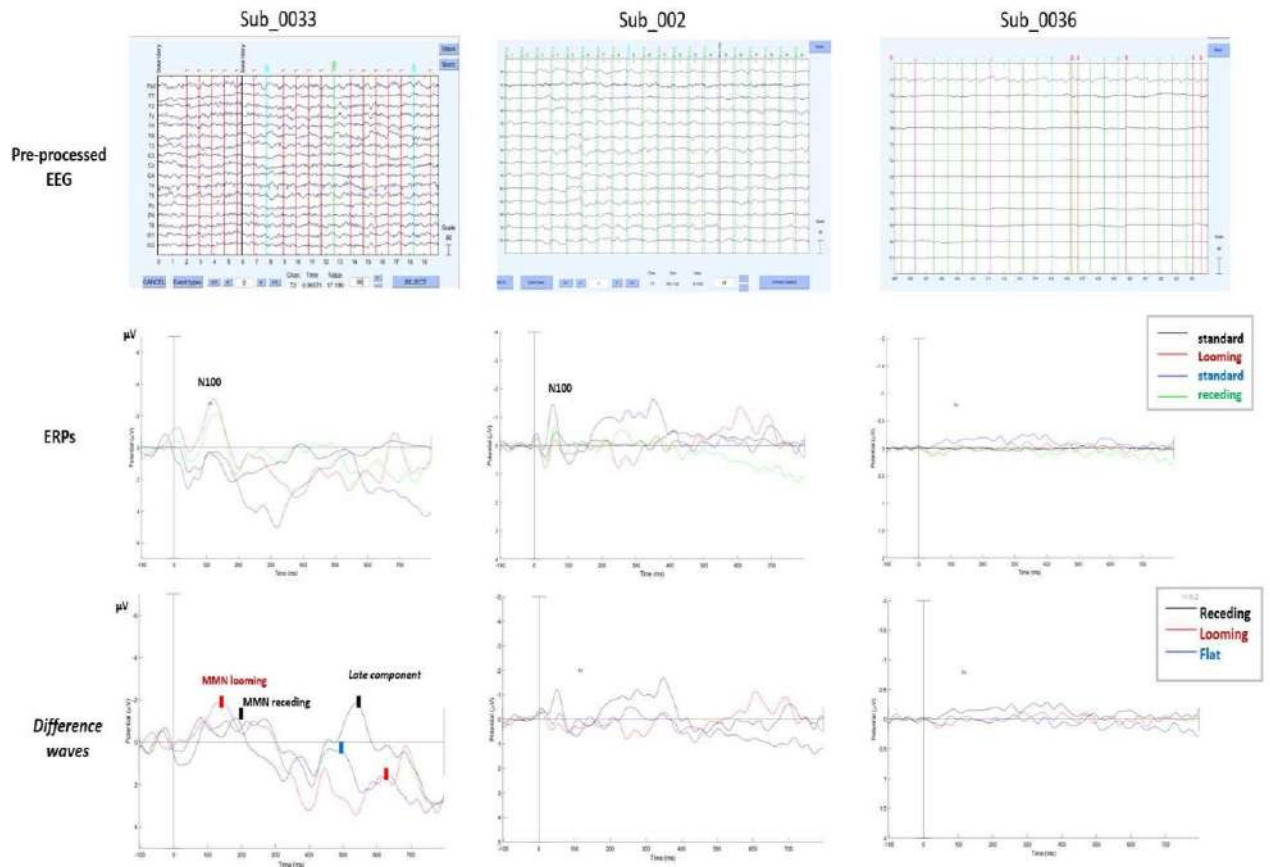


Figure 3.2. Illustration des réponses EEG, ERPs et différences waves au paradigme oddball looming-receding. La négativité est vers le haut. Sur l'EEG, les barres verticales visibles sur le tracé indiquent le début du stimulus auditif, pour chaque modalité et sont annotées d'un numéro qui correspond au type de stimulus auditif (1 : standard, 2 : déviant flat, 99 : *looming*, 100 : *receding*). **A gauche :** illustration d'un patient présentant un rythme de fond de l'EEG continu et d'amplitude normale, une réponse N100 au standard et aux trois types de déviants, et une réponse MMN *looming* et MMN *receding* (période 100-250 ms), ainsi qu'un *late component looming, receding et flat* (période 500-650 ms). **Au milieu :** illustration d'un patient présentant un rythme de fond de l'EEG continu et d'amplitude normale bien que ralenti, une réponse N100 au standard et aux trois types de déviants, et une absence de réponse MMN ou de *late components* à toutes les modalités. **A droite :** illustration d'un patient présentant un tracé EEG hautement malin de type *suppression*, une absence de N100, MMN et *late components* à toutes les modalités.

F. Interprétation des marqueurs neurophysiologiques

L'interprétation de l'EEG, des PES, PEAP, PEALM, et des ERPs (MMN et P300) sans les modalités de recherche (*looming/receding/VF*) était réalisée par au moins deux experts neurophysiologistes, en aveugle des données de neuro-pronostication et de l'évolution neurologique des patients.

L'EEG était interprété en fonction de l'activité de fond, des grapho-éléments surajoutés et de la réactivité du rythme de fond. Le pattern était ensuite classé selon la classification de Westhall et al. (53), adaptée de la terminologie de l'ACNS 2021 (51) en :

- Hautement malin : *suppression* avec ou sans anomalies périodiques, *burst-suppression*
- Malin : tracé discontinu, *low-voltage*, aréactif, crises électroencéphalographiques, ou présence d'abondantes anomalies périodiques ou rythmiques diffuses
- Bénin : dépourvu de pattern malin ou hautement malin, donc considéré comme continu ou sub-continu et réactif

La réactivité EEG était définie en accord avec les recommandations de l'ACNS 2021, comme une modification reproductible du rythme de fond en amplitude ou en fréquence, induite par une stimulation auditive ou nociceptive. La réactivité était interprétée comme « présente, absente ou douteuse ». Le protocole de stimulation était standardisé, et intégrait 2 stimulations auditives (appel du prénom et/ou nom) et 2 stimulations nociceptives (stimulation du lit de l'ongle durant 5 secondes), réparties aux début et à la fin de l'enregistrement. En cas de crises, l'utilisation de traitement anti épileptique était laissée à la discrétion du clinicien en charge du patient.

La réponse N20 aux potentiels évoqués somesthésiques était interprétée comme « présente de manière bilatérale », « présente unilatéralement » ou « absente de manière bilatérale ». Les réponses en potentiels évoqués auditifs précoces (réponses I, III, V) et de moyennes latences (réponses Na et Pa) étaient considérées comme présentes ou absentes.

Concernant les réponses P300 aux modalités propre prénom VF vs VNF et les réponses MMN aux modalités *looming et receding*, elles étaient interprétées uniquement en cas de réponse N100 reproductible. Une relecture collégiale en présence d'au moins 2 neurophysiologistes expérimentés a été réalisée, ces réponses étant classées comme absentes ou présentes. En l'absence de consensus, un troisième expert était sollicité. Si aucun consensus n'était obtenu malgré cela, la réponse était considérée comme « douteuse ». En cas d'artéfacts trop importants, les réponses classées comme « artéfactées ». En cas de réponse P300 reproductible, la latence était déterminée visuellement comme la position du premier pic de cette réponse, en particulier en cas de réponse à plusieurs composantes (P3a et P3b). L'amplitude était déterminée visuellement comme l'amplitude pic-à-pic par rapport à la dernière négativité précédant la réponse P300. Il n'était pas possible pour cette étude d'effectuer une mesure automatisée/quantitative 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). Cette procédure, bien que manuelle, reste celle recommandée pour la pratique clinique (André-Obadia et al., 2018)(84). La latence de MMN était également déterminée, en considérant le premier pic de négativité sur la courbe de *difference wave*.

G. Autres marqueurs pronostiques recueillis

Afin de proposer une approche multimodale et de pouvoir comparer la valeur pronostique des différents marqueurs, nous avons également recueilli les autres outils pronostiques.

Quelle que soit l'étiologie du trouble de conscience, nous avons colligé :

- Les réflexes du tronc cérébral : photomoteur (RPM), cornéen, réflexe oculo-céphalogyre horizontal, toux, ventilation spontanée, grimace à la manœuvre de **Pierre Marie Foix**
- Le RPM était également évalué par pupillométrie automatisée de l'œil droit et gauche, incluant :
 - les différents paramètres du pupillomètre (le diamètre pupillaire (en mm), la variation du diamètre pupillaire (en %), la vitesse de constriction pupillaire (mm/s), la vitesse de dilatation pupillaire (mm/s), la latence du réflexe photomoteur (ms), en prenant en compte le meilleur paramètre entre l'œil droit et gauche
- le score *neurological-pupil index* (NPI, variant de 0 à 4.9, en prenant en compte le score le plus élevé entre l'œil droit et gauche, **figure 3.3**)
 - La TDM et IRM cérébrale, si réalisées dans le cadre du soin courant

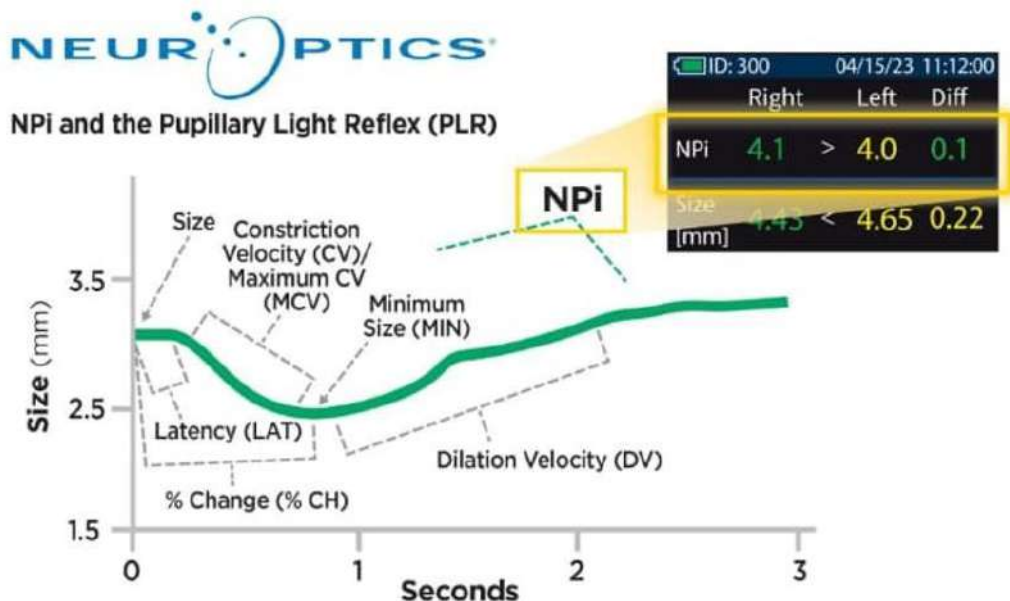


Figure 3.3. Schéma des différents paramètres évalués et intégrés dans le *neurological-pupil index* (NPI)(issue de <https://neuroptics.com/symposiums-on-demand/>). Le pupillomètre permet de recueillir le réflexe photomoteur de manière standardisée, quantitative et reproductible. Le NPI varie de 0 (réflexe photomoteur aboli) à 4.9 (normal). Une valeur < ou égale à 4 est considérée comme anormale. Il est mesuré à l'œil droit et à l'œil gauche, le score le plus élevé étant considéré.

Chez les patients en post-AC, nous avons également recueilli des variables spécifiquement reconnues comme associées à l'évolution neurologique :

- Myoclonies dans les premières 72h post AC
- *Status myoclonus* (défini comme des myoclonies diffuses, continues, durant plus de 30 minutes) dans les premières 72h post AC
- Biomarqueurs de lésions neuronales dosés à 24, 48 et 72h post AC : NSE et NFL (ce dernier étant disponible seulement depuis avril 2023 dans notre centre)
- Biomarqueurs de lésions gliales dosés à 24, 48 et 72h post AC : protéine S100b (disponible seulement depuis avril 2023 dans notre centre)

Pour les biomarqueurs, nous avons évalué la valeur pronostique de différentes valeurs seuils (voir « analyses statistiques »), mais également la valeur pronostique de la cinétique d'évolution entre 24, 48 et 72h post AC (Duez et al., 2018)(179). La cinétique ascendante ou descendante était définie comme des valeurs ascendantes ou descendantes entre H24, H48 et H72 ou en cas de données manquantes sur une des 3 variables, entre les deux valeurs disponibles.

H. Evaluation neurologique durant le séjour en réanimation et au long court

Les patients étaient évalués sur le plan neurologique par différents scores (GCS, RASS, et échelle CRS-r) à l'inclusion, à J7, à J14 et à la sortie de réanimation. Dans le cadre du soin, les patients sont également évalués sur le plan neurologique toutes les 3h par l'échelle RASS. Le réveil était défini comme une réponse aux ordres simples reproductible, chez un patient RASS = 0.

Le critère de jugement principal était l'évolution neurologique selon la « meilleure » *Glasgow outcome scale-extended* (GOS-E) observée dans les 3 mois. L'utilisation du « meilleur » score permet de ne pas classer un patient avec évolution neurologique favorable (réveil) mais décédé secondairement (par exemple d'un nouvel AC, d'une complication extra-neurologique ou d'une limitation des thérapeutiques liées aux comorbidités) comme GOS-E 1 (décès), alors qu'il n'avait pas de séquelles neurologiques sévères. Comme nous avons inclus des patients à la phase aiguë de la réanimation, c'est-à-dire en médiane à J3 post agression cérébrale, il s'agissait d'une population parfois encore multi-défaillante (insuffisance rénale aiguë, défaillance hémodynamique ou respiratoire persistante) et donc à haut risque de complications extra-neurologiques potentiellement fatales.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- l'évolution neurologique selon la « meilleure » *Glasgow outcome scale-extended* (GOS-E) à 6 mois
- l'évolution neurologique selon la « meilleure » *cerebral performance category* (CPC) à 3 et 6 mois

L'échelle GOS-E varie de 1 (décès) à 8 (aucune séquelle neurologique). Le CPC varie de 1 (aucune séquelle neurologique) à 5 (décès). L'évolution neurologique était définie comme favorable en cas de GOS-E 5-8 ou un CPC 1-2 (c'est-à-dire pas de séquelles ou séquelles légères à modérées).

L'évaluation neurologique était réalisée par un interrogatoire standardisé téléphonique du patient ou d'un de ses proches. Si le patient ou son proche n'était pas joignable, l'évaluation était réalisée à partir du dossier médical du patient.

I. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en collaboration avec un statisticien clinicien (Dr Wulfran Bougouin, unité d'épidémiologie de la mort subite, PARCC, hôpital Européen Georges Pompidou, Paris). Les variables quantitatives ont été décrites selon leur médiane (IQR), et les variables qualitatives ont été décrites en valeur (pourcentage). Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été comparées par des tests de Chi-2 ou test exact de Fisher (selon les effectifs). Les patients ont été inclus consécutivement. Les données manquantes ont été considérées selon la méthode des cas complets. Ensuite, nous avons évalué la performance des outils pronostiques dans la prédiction successivement du pronostic neurologique favorable, puis défavorable (tels que précédemment définis). Dans ce cadre, pour chaque variable étudiée ont été calculées les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative, et leurs intervalles de confiance à 95%. Pour les variables quantitatives comme la NSE, la pS100b et le NFL, nous avons évalué les *cut-off* déjà identifiés dans la littérature, afin de confirmer les données déjà publiées. Une autre méthodologie aurait pu être l'utilisation de la méthode de l'indice de Youden, qui permet d'identifier le *cut-off* optimal à partir du meilleur compromis entre la spécificité et la sensibilité. Hors, pour prédire l'évolution défavorable, il est préférable de favoriser une spécificité haute (idéalement de 100%) et donc un taux de faux positif nul, même si en conséquence directe cela induit une sensibilité moindre. Ainsi, nous avons évalué différents *cut-off* de biomarqueurs, défini *a priori* :

- NSE >60 µg/L à 48h ou 72h (selon les recommandations, Nolan et al., 2021)(38), NFL >677 ng/L à 48h et NFL >760 ng/L à 72h pour prédire l'évolution défavorable (selon Moseby-knappe et al., 2019 ; Levin et al., 2023)(180,181);
- NSE <41 µg/L à 48h ou 72h (selon , Vanat et al., 2023)(59), NSE <17 µg/L à 48h ou 72h (selon Sandroni et al., 2022)(55), NFL <55 ng/L (selon Moseby knappe., 2021)(47) pour prédire l'évolution favorable (53,58,178).

Tous les tests étaient bilatéraux, et une p-value inférieure à 0.05 était considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées avec STATA/SE 15.1 (Lakeway Drive, TX, USA)

Nous avons également recherché des différences d'amplitudes ou de latences des P300 propre-prénom VF vs VNF, en comparant les données à l'échelle intra-individuelle via un t-test apparié. Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel JASP.

Focus : « statistiques et neuro-pronostication »

Dans la littérature, les auteurs tentent de définir les situations dans lesquelles la sensibilité ou la spécificité sont à privilégier. On privilégie la sensibilité d'un test quand :

- Un résultat faussement positif n'a pas de conséquence sérieuse.
- La maladie est rare et l'on se trouve dans une situation de dépistage.
- Le but de la démarche diagnostique est d'exclure la maladie.
- La maladie est d'autant plus curable que le traitement est plus précoce.

On privilégie la spécificité quand :

- Le risque d'un résultat faussement positif est grave et n'est pas acceptable.
- Le but de la démarche diagnostique est d'affirmer ou de confirmer le diagnostic.
- La maladie est incurable.

La réalité est plus complexe dans ce choix de privilégier sensibilité ou spécificité. L'augmentation de la sensibilité ne peut pas se faire sans tenir compte du « coût » de diminution simultanée de la spécificité et *vice versa*. Le choix de privilégier l'un ou l'autre doit se faire en tenant compte des conséquences de ce choix. Ainsi, par exemple, choisir un test très sensible mais peu spécifique, donc avec un nombre de faux positifs important, n'est acceptable que si la confirmation diagnostique par un autre test peut se faire sans risques démesurés pour le patient.

Ainsi, pour prédire l'évolution neurologique défavorable, on privilégiera la spécificité, afin de diminuer au maximum le taux de faux positif (probabilité de se tromper dans la prédiction).

A contrario, pour la prédiction de l'évolution favorable, on s'intéresse plutôt à la VPP du test, c'est-à-dire la probabilité que l'évènement soit réellement présent lorsque le résultat du test est positif.

Résultats préliminaires

A. Données démographiques de la population

Entre avril 2022 et mars 2024, 54 patients ont été inclus. Il s'agissait essentiellement d'hommes (72%), de 60 IQR(50-68) ans en médiane. Le trouble de conscience était secondaire à des lésions anoxo-ischémiques post AC chez 44 (81%) patients, un AVC chez 3 (6%) patients, un traumatisme crânien chez 3 (6%) patients, et une autre cause chez 4 (7%) patients (deux patients avec lésions anoxo-ischémiques sur hypoglycémies sévères, deux patients sur état de choc et bas débit cérébral prolongé). Parmi les patients inclus pour un AC, le rythme initial était choquable dans 36%. Les patients bénéficiaient d'une RCP par le témoin dans 70%. Les temps médians de *no flow* et *low-flow* étaient de 0 IQR(0-5) et 22 IQR(14-28) min, respectivement. Le lactate à l'admission était à 4.7 IQR(3.3-8.1) mmol/L en médiane. La cause de l'AC était un syndrome coronarien aigu dans 39% des cas. Un CCT était réalisé chez tous les patients en post AC.

Dans la cohorte globale, les patients étaient évalués en médiane à 3 IQR(2-7) jours après l'agression cérébrale, et 24 IQR(16-48) heures après l'arrêt des sédations. Les scores de GCS, RASS et CRS-r étaient en médiane à 6 IQR(3-7), -4 IQR(-4 ; -3) et 2 IQR(0-5), respectivement. 67% des patients sont décédés en réanimation, dont 72% d'une LATA liée à la défaillance neurologique, 11% d'une LATA liée aux comorbidités, et 11% d'une défaillance multiviscérale ou d'un nouvel AC, et 5% d'une mort encéphalique (**tableau 3.1**).

Comparés aux patients présentant une évolution défavorable, les patients évoluant favorablement présentaient un GCS supérieur (6 IQR(6-7) vs 3 IQR(3-6), $p=0.002$), un RASS plus élevé (-4 IQR(-4 ; -3) vs -4 IQR(-5 ; -4), $p=0.0001$) et une CRS-r également plus élevée (5 IQR(2-9) vs 0 IQR(0-2), $p=0.0002$). Dans la sous population d'AC, l'évolution favorable était plus souvent observée en cas de RCP débutée par le témoin (93 vs 59%, $p=0.03$). Le *No flow* était également plus court (0 IQR(0-1)min vs 3 IQR(0-6)min, $p=0.02$) et la dose d'adrénaline reçue durant la RCP était inférieure (1 IQR(1-2)mg vs 3 IQR(2-4)mg, $p=0.01$) dans le groupe « évolution favorable » (**tableau 3.1**).

Caractéristiques démographiques de la cohorte globale	Cohorte globale N=54	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (GOSE 1-4), n=35	P value univariée
Genre masculin, n (%)	39 (72%)	11 (58%)	28 (80%)	0.08 (Chi2)
Age, années, médiane (IQR)	60 (50-68)	58 (42-65)	62 (50-69)	0.23 (MW)
Arrêt cardiaque, n (%)	44 (81%)	15 (79%)	29 (83%)	0.73 (Fisher)
AVC, n (%)	3 (6%)	1 (5%)	2 (6%)	0.99 (Fisher)
Traumatisme crânien, n (%)	3 (6%)	2 (11%)	1 (3%)	0.28 (Fisher)
Autres étiologies d'agression cérébrale, n (%)	4 (7%)	1 (5%)	3 (9%)	0.99 (Fisher)
Pour la sous-population AC :				
- RCP par un témoin, n (%)	31/44 (70%)	14/15 (93%)	17/29 (59%)	0.03 (Fisher)
- Rythme initial choquable, n (%)	16/44 (36%)	8/15 (53%)	8/29 (28%)	0.09 (Chi2)
- No flow, min, médiane (IQR)	0 (0-5)	0 (0-1)	3 (0-6)	0.02 (MW)
- Low flow, min, médiane (IQR)	22 (14-28)	21 (5-25)	25 (14-30)	0.19 (MW)
- Dose totale d'adrénaline, médiane (IQR)	2 (1-3)	1 (1-2)	3 (2-4)	0.01 (MW)
- Diagnostic final de syndrome coronarien aigu, n (%)	17/44 (39%)	5/15 (33%)	12/29 (41%)	0.60 (Chi2)
- Lactate à l'admission en réanimation (mmol/L), médiane (IQR)	4.7 (3.3-8.1)	4.3 (2.7-7.0)	6.4 (3.3-8.4)	0.38 (MW)
- Contrôle ciblé de la température à 36 degrés durant 24h, n (%)	44/44 (100%)	15/15 (100%)	29/29 (100%)	NA
Délai entre l'admission et l'évaluation neurophysiologique, jours, médiane (IQR)	3 (2-7)	3 (2-7)	4 (3-7)	0.14 (MW)
Délai entre l'arrêt de la sédation et l'évaluation neurophysiologiques, heures, médiane (IQR)	24 (16-48)	24 (14-26)	26 (16-96)	0.08 (MW)
Glasgow Coma Scale lors de l'évaluation neurophysiologique, médiane (IQR)	6 (3-7)	6 (6-7)	3 (3-6)	0.002 (MW)
RASS lors de l'évaluation neurophysiologique, médiane (IQR)	-4 (-5 ; -4)	-4 (-4 ; -3)	-4 (-5 ; -4)	0.0001 (MW)
CRS-r lors de l'évaluation neurophysiologique, médiane (IQR)	2 (0-5)	5 (2-9)	0 (0-2)	0.0002 (MW)
Utilisation d'anti épileptique, n (%)	17 (31%)	5 (26%)	12 (34%)	0.55 (Chi2)
Décès en réanimation, n (%)	36 (67%)	2 (11%)	34 (97%)	<0.001 (Chi2)
Décès de LATA neurologique, n (%)	26/36 (72%)	0/2 (0%)	26/34 (76%)	0.002 (Fisher)
Décès de LATA comorbidités, n (%)	4/36 (11%)	1/2 (50%)	3/34 (9%)	0.43 (Fisher)
Décès de défaillance multi-viscérale ou nouvel AC, n (%)	4/36 (11%)	1/2 (50%)	3/34 (9%)	0.43 (Fisher)
Décès de mort encéphalique, n (%)	2/36 (5%)	0/2 (0%)	2/34 (6%)	0.99 (Fisher)

Tableau 3.1. Caractéristiques démographiques des patients inclus, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. AVC : accident vasculaire cérébral ; RCP : réanimation cardio-pulmonaire ; LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives. CRS-r : coma recovery scale-revised ; RASS : Richmond assessment sedation scale ; IQR: interquartile range ; MW : Mann-Whitney

B. Marqueurs de neuro-pronostication en fonction de l'évolution neurologique

1) PEAP et PEALM

A propos des PEAP et PEALM, ils n'ont pas pu être enregistrés chez 5/54 patients, et étaient artéfactés chez 2/54 patients (correspondant à 7 patients non évaluables). Il n'était pas observé de différences statistiquement significatives entre les deux groupes de patients, ni sur l'absence bilatérale de la réponse V du tronc cérébral, ni sur l'augmentation des temps de conduction du tronc cérébral (temps III-V) >2 ms. Concernant les PEALM, les réponses Na et Pa étaient plus fréquemment observées de manière bilatérale chez les patients présentant une évolution favorable (100 vs 57%, $p=0.001$). *A contrario*, les patients évoluant défavorablement présentaient plus fréquemment une absence bilatérale de Na et Pa (30 vs 0%, $p=0.02$) (**tableau 3.2**).

Marqueurs neurophysiologiques : PEAP et PEALM	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (GOSE 1-4), n=35	P value univarié
- 7 NE			
réponse V aux PEAP : présence bilatérale, n (%)	17/18 (94%)	24/29 (83%)	0.38 (Fisher)
réponse V aux PEAP : absence unilatérale, n (%)	0/18 (0%)	3/29 (10%)	0.28 (Fisher)
Latence III-V aux PEAP >2ms de manière bilatérale, n (%)	4/18 (22%)	9/29 (31%)	0.21 (Chi2)
Latence III-V aux PEAP >2ms de manière unilatérale, n (%)	6/18 (33%)	4/29 (14%)	0.29 (Fisher)
Na et Pa aux PEALM : présence bilatérale, n (%)	18/18 (100%)	17/29 (59%)	0.001 (Fisher)
Na et Pa aux PEALM : absence bilatérale, n (%)	0/18 (0%)	9/29 (31%)	0.02 (Fisher)
Na et Pa aux PEALM : présence unilatérale, n (%)	0/18 (0%)	4/29 (14%)	0.28 (Fisher)

Tableau 3.2. PEAP et PEALM, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. Les dénominateurs sont indiqués en cas de données non évaluables (NE). PEAP : potentiels évoqués auditifs précoces ; PEALM : potentiels évoqués auditifs de latences moyennes ; NE : non évaluable du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

2) Données d'ERPs : N100, MMN et P300

L'enregistrement de la N100 n'a pas été réalisé chez 3/54 patients et était soumise à des artéfacts chez 2/51 patients (correspondant à 5 données non évaluables). La N100 était plus fréquemment observée en cas d'évolution favorable (95 vs 40%, $p<0.001$) (**tableau 3.3**).

L'enregistrement de la MMN en potentiels évoqués n'a pas pu être réalisé chez 3/54 patients. La MMN était soumise à des artéfacts chez 2/51 patients, et considérée comme douteuse

chez 3/51 des patients évalués (correspondant à 8 données non évaluables). Chez les patients présentant des réponses MMN reproductibles, nous avons comparé la prévalence de ces réponses entre les deux groupes « évolution favorable » vs « défavorable ». La MMN était plus fréquemment observée chez les patients évoluant favorablement (84 vs 11%, $p < 0.001$). Concernant la MMN aux sons *looming et receding*, celle-ci était également plus fréquemment observée en cas d'évolution favorable (88 vs 8%, $p < 0.001$ et 88 vs 12%, $p < 0.001$, respectivement). Enfin, on observait également plus fréquemment un *late component* aux déviant *looming, receding* et flat en cas d'évolution favorable (**tableau 3.3**).

L'enregistrement de la P300 VNF n'a pas pu être réalisé chez 7/54 patients. Elle n'était pas interprétable en lien avec des artéfacts chez 2/47 patients, et considérée comme douteuse chez 4/47 patients (correspondant à 13 données non évaluables). La VF a été enregistrée pour 30/54 patients, les données manquantes étant dues à l'impossibilité d'enregistrer la voix du proche avant la réalisation du bilan pronostique. Il s'agissait de la voix d'un conjoint du patient dans 13/30 cas, d'un enfant du patient dans 10/30 cas, d'un parent dans 6/30 cas, et d'un autre proche dans 1 cas. Les données de P300 VF étaient artéfactées chez 2/30 patients, et douteuses chez 2/30 patients (soit 4 données non évaluables).

Les réponses P300 propre-prénom VF et VNF étaient plus fréquemment observées en cas d'évolution favorable qu'en cas d'évolution défavorable (100% vs 7%, $p < 0.001$ pour la VF; 100% vs 17%, $p < 0.001$ pour la VNF)(tableau 3.3).

Enfin, nous avons également collecté les potentielles discordances de réponses « MMN+/P300 -» ou « MMN-/P300+ », uniquement en cas de réponses MMN et P300 VNF reproductibles, ce qui était possible chez 40 patients. 5/40 (12%) patients présentaient des réponses discordantes, dont 4 patients avec une discordance de type « MMN-/P300+ » et un patient « MMN+/P300- ». Parmi ces 5 patients, 3 présentaient une évolution neurologique défavorable à 3 mois.

ERPs : N100, MMN, late component et P300	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (GOSE 1-4), n=35	P value univarié
N100 présente en PE – 5 DM	18/19 (95%)	12/30 (40%)	<0.001 (Chi2)
MMN présente en Potentiels évoqués, n (%) – 8 NE	16/19 (84%)	3/27 (11%)	<0.001 (Chi2)
MMN looming présente, n (%) – 12 NE	14/16 (88%)	2/26 (8%)	<0.001 (Chi2)
MMN receding présente, n (%) – 12 NE	14/16 (88%)	3/26 (12%)	<0.001 (Chi2)
Late component flat présent, n (%) – 14 NE	11/16 (79%)	3/26 (12%)	<0.001 (Fisher)
Late component looming présent, n (%) – 12 NE	13/16 (81%)	2/26 (8%)	<0.001 (Chi2)
Late component receding présent, n (%) – 12 NE	13/16 (81%)	3/26 (12%)	<0.001 (Chi2)
P300 VNF présente, n (%) – 13 NE	17/17 (100%)	4/24 (17%)	<0.001 (Chi2)
P300 VF présente, n (%) – 31 NE	9/9 (100%)	1/14 (7%)	<0.001 (Fisher)

Tableau 3.3. Réponses ERPs (N100, MMN, P300, et late components), en fonction de l'évolution neurologique à 3 mois. Les dénominateurs sont indiqués en cas de données non évaluables (NE). ERP : event related potentials ; MMN : mismatch negativity ; VF: voix familière; VNF: voix non familière ; NE : réponses non évaluables du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

3) Electroencéphalogramme

L'EEG a été enregistré chez tous les patients inclus. A noter que pour des raisons techniques et organisationnelles, l'EEG a été enregistré la veille des potentiels évoqués chez 12/54 patients (22%). Par ailleurs, 7/54 patients (13%) ont eu un enregistrement EEG réalisé sous sédation par propofol (patients re-sédatisés après les 12h d'arrêt de sédation initiale, du fait d'une dégradation respiratoire ou hémodynamique nécessitant la reprise des sédations, par exemple). Comparés aux patients présentant une évolution favorable, les patients évoluant défavorablement présentaient plus fréquemment un EEG hautement malin (29 vs 0%, p=0.01) ou malin (54 vs 26%, p=0.048). L'absence de réactivité était également plus fréquente chez les patients évoluant défavorablement (66 vs 0%, p<0.001). Les autres anomalies EEG ne différaient pas de manière significative entre les deux groupes (**tableau 3.4**).

4) Potentiels évoqués somesthésiques

Les PES n'ont pas pu être enregistrés chez 1/54 patients et étaient artéfactés chez 1/54 patients (soit 2 données non évaluables). Comparés aux patients évoluant favorablement, les

patients présentant une évolution défavorable présentaient plus fréquemment une abolition bilatérale de N20 aux PES (58 vs 0%, respectivement, $p < 0.001$) (**tableau 3.4**).

Marqueurs neurophysiologiques : PES et EEG PES : 2 NE	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (GOSE 1-4), n=35	P value univarié
N20 absence bilatérale, n (%)	0 (0%)	19/33 (58%)	<0.001 (chi2)
N20 présence bilatérale, n (%)	18 (95%)	12/33 (36%)	<0.001 (Chi2)
- Si N20 présence bilatérale : amplitude de N20-P25 en μV , médiane (IQR)	2.4 (1.5-6.3)	1.8 (0.8-4.0)	0.20 (MW)
Classification de l'EEG			
EEG hautement malin, n (%)	0 (0%)	10 (29%)	0.01 (Fisher)
EEG malin, n (%)	5 (26%)	19 (54%)	0.048 (Chi2)
EEG bénin, n (%)	14 (74%)	6 (17%)	<0.001 (Chi2)
EEG rythme de fond, n (%) :			
- continu et normovolté	18 (95%)	7 (20%)	<0.001 (Chi2)
- <i>Low voltage</i>	1 (5%)	10 (29%)	0.07 (Fisher)
- Discontinu	0 (0%)	6 (17%)	0.08 (Fisher)
- <i>Burst suppression or suppression</i> , n (%)	0 (0%)	12 (34%)	0.004 (Fisher)
EEG anomalies surajoutées, n (%) :			
- aucune	15 (79%)	25 (71%)	0.75 (Fisher)
- <i>Abondant periodic or rhythmic discharges</i>	3 (16%)	9 (26%)	0.51 (Fisher)
- <i>Electrographic seizures or status epilepticus</i>	1 (5%)	1 (3%)	0.99 (Fisher)
EEG aréactif, n (%)	0 (0%)	23 (66%)	<0.001 (Chi2)
EEG réactif, n (%)	19 (100%)	9 (28%)	<0.001 (Chi2)
Réactivité EEG douteuse, n (%)	0 (0%)	3 (9%)	0.54 (Fisher)

Tableau 3.4. Patterns EEG et réponses N20 aux PES, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. Les dénominateurs sont indiqués en cas de données non évaluables (NE). EEG : électroencéphalogramme; PES : potentiels évoqués somesthésiques; IQR : *interquartile range* ; NE : non évaluable du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

5) Données cliniques et de pupillométrie

Comparés aux patients évoluant favorablement, les patients présentant une évolution défavorable présentaient plus fréquemment des myoclonies (19/54 patients (54%) vs 4/54 patients (21%), $p=0.02$) ou un *status myoclonus* (13/54 patients (37%) vs 1/54 patients (5%), $p=0.01$). Concernant la patiente qui présentait un *status myoclonus* et une évolution favorable, il s'agissait en réalité de myoclonies liées à une encéphalopathie hépatique sévère. On notait également une tendance non significative à une absence bilatérale de RPM chez les patients présentant une évolution défavorable vs favorable (4/44 patients (14%) vs 0/44 patients (0%), $p=0.28$) et une absence bilatérale de réflexe cornéen (6/44 patients (21%) vs 0/44 patients (0%), $p=0.08$).

Concernant les données de pupillométrie, le *NPi score* était significativement plus bas chez les patients évoluant défavorablement (3.8 vs 4.2, $p=0.006$), mais il n'y avait pas de différence significative concernant la prévalence du $NPI < 2$ ou même $NPI < 3$. Le pourcentage de constriction du

diamètre pupillaire était également plus faible dans le groupe évolution défavorable (11.5 vs 22, p=0.009). Les autres paramètres de pupillométrie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (**tableau 3.5**).

Marqueurs cliniques et de pupillométrie	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (GOSE 1-4), n=35	P value univarié
RPM absence bilatérale, n (%) - 10 DM	0/16 (0%)	4/28 (14%)	0.28 (Fisher)
Cornéen absence bilatérale, n (%) - 10 DM	0/26 (0%)	6/28 (21%)	0.08 (Fisher)
Myoclonus, , n (%)	4 (21%)	19 (54%)	0.02 (Chi2)
Status myoclonus, , n (%)	1 (5%)	13 (37%)	0.01 (Fisher)
Données de pupillométrie automatisée -12 DM			
NPI <2, n (%)	0/5 (0%)	4/28 (14%)	0.28 (Fisher)
NPI <3, n (%)	0/5 (0%)	5/28 (18%)	0.15 (Fisher)
NPI score, médiane (IQR)	4.2 (4.1-4.7)	3.8 (3.4-4.3)	0.006 (MW)
Diamètre pupillaire, médiane (IQR)	2.7 (2.4-3.7)	2.7 (2.1-3.7)	0.61 (MW)
Best MIN (pupille min), médiane (IQR)	2.2 (1.9-2.7)	2.3 (1.8-3.0)	0.93 (MW)
Best CH (constriction en %), médiane (IQR)	22 (11-28)	11.5 (4.5-20.5)	0.009 (MW)
Best CV (constriction velocity), médiane (IQR)	1.09 (0.58-1.68)	0.81 (0.19-1.54)	0.19 (MW)
Best MCV (maximal constriction velocity), médiane (IQR)	1.7 (1.1-2.7)	1.1 (0.4-2.0)	0.07 (MW)
Best LAT (latence), médiane (IQR)	0.23 (0.23-0.27)	0.23 (0.2-0.27)	0.30 (MW)
Best DV (dilatation velocity), médiane (IQR)	0.59 (0.26 – 0.85)	0.23 (0.07-0.63)	0.06 (MW)

Tableau 3.5. Marqueurs cliniques et de pupillométrie automatisée, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. Les dénominateurs sont indiqués en cas de données non évaluables (NE). RPM : réflexe photomoteur ; NPI : *neurological pupil index* ; DM : données manquantes ; IQR : *interquartile range* ; MW : *Mann-Whitney*.

6) Biomarqueurs

Comme précisé dans la méthodologie, les dosages de biomarqueurs à 24, 48 et/ou 72h n'ont été réalisés que dans la sous-population d'AC. De plus, la mise à disposition des techniques de NFL et PS100b n'a été effective qu'à partir d'avril 2023, expliquant le nombre élevé de données manquantes pour ces deux biomarqueurs (les patients inclus avant cette date n'ayant pas eu de dosage car pas de biobanque prévue *à priori* dans l'étude).

Comparés aux patients évoluant favorablement, les patients présentant une évolution défavorable présentaient des taux de NSE plus élevés à 48h (146 IQR(85-228) µg/L vs 24 IQR(15-38) µg/L, p<0.0001) et à 72h (196 IQR(75-300) µg/L vs 17 IQR(12-25) µg/L, p<0.0001). Les taux de PS100b

étaient également plus élevés à 24h (0.67 IQR(0.34 – 1.66) µg/L vs 0.19 IQR(0.11 – 0.47) µg/L), 48h (0.29 IQR(0.20 – 1.26) µg/L vs 0.13 IQR(0.1 – 0.16) µg/L, p=0.01) et 72h (0.23 IQR(0.16-0.93) µg/L vs 0.1 IQR(0.1-0.1) µg/L, p=0.02) ; Enfin, les taux de NFL différaient significativement entre le groupe « évolution défavorable » vs « favorable » à 24h (200 IQR(98-414) pg/mL vs 51 IQR(26-70) pg/mL, p=0.03), 48h (2816 IQR(1394-4153) pg/mL vs 161 IQR(92-182) pg/mL, p=0.0006) et 72h (2991 IQR(1784– 4700) pg/mL vs 148 IQR(115– 182) pg/mL, p=0.0007) (**tableau 3.6 et figure 3.4**). Il existait également une différence significative concernant la cinétique de ces biomarqueurs, les cinétiques de NSE, NFL et PS100b ascendantes étant associées à l'évolution neurologique défavorable, alors que les cinétiques descendantes de NSE et PS100b étaient associées à l'évolution favorable (**tableau 3.6**).

Biomarqueurs	Pronostic favorable (GOSE 5-8), n=19	Pronostic défavorable (1-4), n=35	P value univarié
NSE à 48h, médiane (µg/l), - 12 DM	24 (15-38)	146 (85-228)	<0.0001 (MW)
NSE à 72h, médiane (µg/l) (µg/l) IQR - 12 DM	17 (12-25)	196 (75-300)	<0.0001 (MW)
Cinétique ascendante de NSE, n (%) *	1 (7%)	17 (65%)	< 0.001 (Chi2)
Cinétique descendante de NSE, n (%)*	11 (79%)	1 (4%)	<0.001 (Chi2)
NFL à 24h, médiane (pg/mL) IQR - 37 DM	51 (26-70)	200 (98-414)	0.03 (MW)
NFL à 48h, médiane (pg/mL) IQR - 35 DM	161 (92-182)	2816 (1394– 4153)	0.0006 (MW)
NFL à 72h, médiane (pg/mL) IQR - 36 DM	148 (115– 182)	2991 (1784– 4700)	0.0007 (MW)
Cinétique ascendante de NFL, n (%)*	3 (60%)	9 (82%)	0.55 (Fisher)
Cinétique descendante de NFL : non réalisable car aucun patient n'a une cinétique descendante			
PS100b à 24h, médiane (µg/l) IQR - 41 DM	0.19 (0.11 – 0.47)	0.67 (0.34 – 1.66)	0.04 (MW)
PS100b à 48h, médiane (µg/l) IQR - 40 DM	0.13 (0.1 – 0.16)	0.29 (0.20 – 1.26)	0.01 (MW)
PS100b à 72h, médiane (µg/l) IQR - 41 DM	0.1(0.1-0.1)	0.23 (0.16-0.93)	0.02 (MW)
Cinétique ascendante de PS100b, n (%)*	0 (0%)	1 (14%)	0.99 (Fisher)
Cinétique descendante de PS100b, n (%)*	4 (80%)	5 (50%)	0.57 (Fisher)

Tableau 3.6. Biomarqueurs de lésions neuronales (NSE et NFL) et gliales (pS100b), en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. *La cinétique de biomarqueurs ascendante ou descendante était évaluée entre H24-H48-H72 ou entre deux délais si il existait des

données manquantes sur un des trois prélèvements. DM : données manquantes ; IQR : *interquartile range* ; NFL : *neuro-filament light* ; NSE : *neurone-specific enolase* ; PS100b : protéine S100 beta.

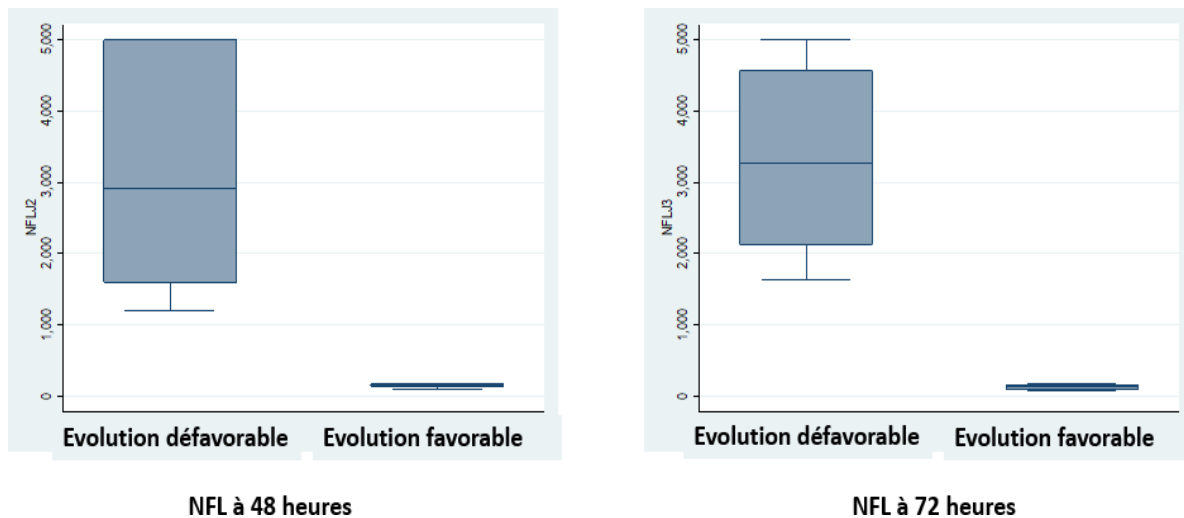


Figure 3.4. Taux médians de NFL à 48 et 72 heures post AC, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable. On observe qu'il n'existe pas d'*overlap* des taux de NFL entre le groupe « évolution favorable » et « défavorable », signifiant que la NFL est un biomarqueur extrêmement discriminant pour prédire l'évolution neurologique ; NFL : *neuro-filament light chain*.

7) Imagerie

Nous avons évalué la valeur pronostique de l'imagerie dans la sous-population d'AC, étant donné que c'était notre population prédominante (81% de la cohorte) et qu'il s'agit de l'étiologie pour laquelle cet outil semble avoir une valeur pronostique robuste (Silva et al., 2017 ; Lang et al., 2024)(182,183). Contrairement aux patients présentant un AVC ou une HSA (pour lesquels le diagnostic a été fait sur l'imagerie), peu de patients en post AC ont eu une imagerie cérébrale à visée pronostique (n= 27 pour la TDM et n= 7 pour l'IRM). En effet, du fait d'un accès privilégié à certains outils dans nos pratiques de soin courant, l'évaluation pronostique est réalisée grâce aux marqueurs cliniques, aux biomarqueurs (réalisés 7/7j et dont les résultats sont disponibles dans la journée), et aux outils de neurophysiologie (disponible 5/7j et dont les résultats sont également disponibles dans la journée). Par ailleurs, certains patients ont bénéficié d'une TDM cérébrale dans les 24 premières heures de l'AC, afin de rechercher une étiologie neurologique d'AC, comme un AVC ou HSA (Benghanem et al., 2022)(177). Cette TDM n'a pas systématiquement été réévaluée au délai qui permet d'évaluer le pronostic neurologique (c'est-à-dire >48h et avant J7 post AC (Lang et al., 2024)(183).

Parmi les patients qui ont eu une imagerie cérébrale, aucun n'avait d'anomalies à l'IRMc et/ou la TDMc en cas d'évolution favorable (**tableau 3.7**). Chez les 3 patients présentant une évolution défavorable, l'IRM objectivait des lésions diffuses et extensives anoxo-ischémiques du ruban cortical et des noyaux gris centraux.

Marqueurs d'imagerie	Pronostic favorable, n=15	Pronostic défavorable, n=29	P value univarié
TDMc anormale –17 NE	0/7 (0%)	4/20 (20%)	0.55 (Fisher),
IRMc anormale – 37 NE	0/4 (0%)	3/3 (100%)	0.03 (Fisher)

Tableau 3.7. Marqueurs d'imagerie cérébrale, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. Les dénominateurs sont indiqués en cas de données non évaluables (NE). TDMc : tomodensitométrie cérébrale ; IRMc : imagerie par résonance magnétique cérébrale. NE : non évaluables car non réalisé dans le cadre du soin courant.

C. Valeur pronostique des marqueurs pour prédire l'évolution favorable

1) Réponses ERP : MMN et P300

Nous avons ensuite évalué la valeur pronostique des ERPs pour prédire l'évolution favorable. Nos résultats montrent que la P300 propre prénom – VNF prédisait l'évolution favorable avec une très bonne VPP de 81%, une sensibilité de 100%, une spécificité de 83% et une VPN de 100%. La P300 propre prénom – VF prédisait également l'évolution neurologique avec une excellente VPP de 90%, une sensibilité de 100%, une spécificité de 93% et une VPN de 100% (**tableau 3.8**).

La MMN était prédictive de l'évolution favorable, avec une VPP de 84%, une sensibilité de 84%, une spécificité de 89% et une VPN de 89%. Les MMN *looming* et MMN *receding* étaient également prédictives de l'évolution favorable, avec des VPP de 88 et 82%, respectivement. Enfin, les *late component* (550-650 ms) générés aux *looming*, *receding* et flat étaient prédictifs de l'évolution favorable avec des VPP de 87, 81 et 79%, respectivement (**tableau 3.8**).

Variables	Sensibilité [95%CI]	Spécificité [95%CI]	Valeur prédictive positive (VPP) [95%CI]	Valeur prédictive négative (VPN) [95%CI]	VP	VN	FP	FN
P300 VNF présente	100% (80-100)	83% (63-95)	81% (58-94)	100% (83-100)	17	20	4	0
P300 VF présente	100% (66-100)	93% (66-99)	90% (55-99.7)	100% (75-100)	9	13	1	0
MMN présente en potentiel évoqués	84% (60-97)	89% (71-98)	84% (60-97)	89% (71-98)	16	24	3	3
MMN <i>looming</i> présente	88% (62-98)	92% (75-99)	88% (62-98)	92% (75-99)	14	24	2	2
MMN <i>receding</i> présente	88% (62-98)	88% (70-98)	82% (57-96)	92% (74-99)	14	23	3	2
<i>Late component flat</i> présent	79% (49-95)	88% (70-98)	79% (49-95)	88% (70-98)	11	23	3	3
<i>Late component looming</i> présent	81% (54-96)	92% (75-99)	87% (60-98)	89% (71-98)	13	24	2	3
<i>Late component receding</i> présent	81% (54-96)	88% (70-98)	81% (54-96)	88% (70-98)	13	23	3	3

Tableau 3.8. Valeur pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution favorable à 3 mois. VF : voix familière; VNF : voix non familière; MMN : *mismatch negativity*.

2) Autres marqueurs pronostiques

L'EEG bénin était prédictif de l'évolution favorable, avec une VPP de 70% et une sensibilité de 74%. Le dosage de NSE < 41µg/L à 48h (selon Vanat et al., 2023)(59) était également prédictif de l'évolution favorable, avec une VPP de 86% et une sensibilité de 80%. La diminution du *cut-off* de NSE < 17µg/l à 48h (selon Sandroni et al., 2022)(55) induisait une augmentation de la VPP à 100%, au prix d'une diminution nette de la sensibilité à 33%. Les valeurs pronostiques de la NSE à 72h étaient sensiblement identiques, et sont indiquées dans le **tableau 3.9**.

Concernant la NFL, aucun de nos patients ne présentaient un dosage de NFL <50 pg/mL, comme pré-défini initialement dans la méthode. Nous avons donc évalué deux autres *cut-off* : le dosage de NFL <100 pg/mL à 48 et 72h présentait une excellente VPP (100 et 100%, respectivement) malgré une sensibilité faible (33 et 17%, respectivement) ; L'augmentation du *cut-off* de NFL < 200 pg/mL à 48 et/ou 72h permettait d'obtenir une VPP à 100% et une excellente sensibilité à 83%. La valeur pronostique de la NFL à H24, avec ces deux *cut-off* < 100 pg/mL et <200 pg/mL, était en revanche plus modeste (VPP à 50 et 40%, respectivement), suggérant que d'autres *cut-off* devraient être testés à ce délai-là (**tableau 3.9**).

Enfin, le score NPI>4 à la pupillométrie automatisée présentait une VPP de seulement 60% et une sensibilité de 86%.

Variables	Sensibilité [95%CI]	Spécificité [95%CI]	Valeur prédictive positive (VPP) [95%CI]	Valeur prédictive négative (VPN) [95%CI]	VP	VN	FP	FN
EEG bénin	74% (49-91)	83% (66-93)	70% (46-88)	85% (69-95)	14	29	6	5
EEG réactif	100% (82-100)	72% (53-86)	68% (48-84)	100% (85-100)	19	23	9	0
NSE < 41 µg/L à 48h	80% (52-96)	93% (76-99)	86% (57-98)	89% (72-98)	12	25	2	3
NSE < 41µg/L à 72h	93% (68-99.8)	89% (71-98)	82% (57-96)	96% (80-99)	14	24	3	1
NSE < 17 µg/L à 48h	33% (12-62)	100% (87-100)	100% (48-100)	73% (56-86)	5	27	0	10
NSE < 17 µg/L à 72h	47% (21-73)	100% (87-100)	100% (59-100)	77% (40-90)	7	27	0	8
NFL < 100 pg/mL à 24h	100% (40-100)	69% (9-61)	50% (16-84)	100% (66-100)	4	9	4	0
NFL < 100 pg/mL à 48h	33% (4-78)	100% (75-100)	100% (16-100)	76% (50-93)	2	13	0	4
NFL < 100 pg/mL à 72h	17% (0.4-64)	100% (74-100)	100% (3-100)	71% (44-90)	1	12	0	5
NFL < 200 pg/mL à 24h	100% (40-100)	54% (19-75)	40% (12-74)	100% (59-100)	4	7	6	0
NFL < 200 pg/mL à 48h	83% (36-99)	100% (75-100)	100% (48-100)	93% (66-99)	5	13	0	1
NFL < 200 pg/mL à 72h	83% (36-99)	100% (74-100)	100% (48-100)	92% (64-99)	5	12	0	1
Pupillométrie : NPI > 4	86% (57-98)	70% (50-86)	60% (36-81)	90% (70-99)	12	19	8	2

Tableau 3.9. Valeur pronostique de l'EEG, des biomarqueurs et de la pupillométrie pour prédire l'évolution favorable à 3 mois. EEG : électroencéphalogramme; NFL : *neuro-filament light*; NSE : *neurone specific enolase*; NPI : *neurological pupil index*

D. Valeur pronostique des marqueurs pour la prédiction de l'évolution défavorable

1) Réponses ERP : MMN et P300

Nous avons également cherché à savoir si l'absence de ces réponses était associée à une évolution défavorable. L'absence de réponse P300 propre-prénom VNF était 100% spécifique de l'évolution défavorable, avec une excellente sensibilité 83%. La valeur pronostique de l'absence de P300 propre prénom – VF également 100% spécifique, et extrêmement sensible (93%).

L'absence de MMN était prédictive de l'évolution défavorable, avec une spécificité de 84% pour la MMN du paradigme *oddball* en potentiel évoqué, 88% pour la MMN *looming* et la MMN *receding*. L'absence de *late components* aux sons *looming*, *receding* et *flat* étaient également associée à une évolution défavorable, malgré une spécificité légèrement inférieure (81, 81 et 79% respectivement)(tableau 3.10).

Variables	Sensibilité [95%CI]	Spécificité [95%CI]	Valeur prédictive positive (VPP) [95%CI]	Valeur prédictive négative (VPN) [95%CI]	VP	VN	FP	FN
P300 VNF absente	83% (63-95)	100% (80-100)	100% (83-100)	81% (58-94)	20	17	0	4
P300 VF absente	93% (66-99)	100% (66-100)	100% (75-100)	90% (55-99.7)	13	9	0	1
MMN absente en PE	89% (71-98)	84% (60-97)	89% (71-98)	84% (60-97)	24	16	3	3
MMN <i>looming</i> absente	92% (75-99)	88% (62-98)	92% (75-99)	88% (62-98)	24	14	2	2
MMN <i>receding</i> absente	88% (70-98)	88% (62-98)	92% (74-99)	82% (57-96)	23	14	2	3
Late component flat absent	88% (70-98)	79% (49-95)	88% (70-98)	79% (49-95)	23	11	3	3
Late component <i>looming</i> absent	92% (75-99)	81% (54-96)	89% (71-98)	87% (60-98)	24	13	3	2
Late component <i>receding</i> absent	88% (70-98)	81% (54-96)	88% (70-98)	81% (54-96)	23	13	3	3

Tableau 3.10. Valeurs pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 3 mois. VF : voix familière; VNF : voix non familière; MMN : *mismatch negativity*.

2) Autres marqueurs pronostiques

L'EEG hautement malin était 100% spécifique de l'évolution défavorable, malgré une sensibilité faible (29%). *A contrario*, l'EEG aréactif présentait une spécificité de 100% et une sensibilité plus élevée de 66%. L'EEG malin n'était spécifique de l'évolution défavorable qu'à 74%. L'absence bilatérale de N20 était 100% spécifique de l'évolution défavorable, malgré une sensibilité modeste (58%). L'absence bilatérale de réponse V aux PEAP était également 100% spécifique, bien que très peu sensible (7%).

Le *status myoclonus* était également hautement prédictif de l'évolution défavorable (sp=95%, se=37%), alors que la spécificité des myoclonies isolées restait limitée (sp=79%, se=54%).

Le dosage de NSE > 60µg/L à 72h présentait une valeur pronostique supérieure (sp=100%, se=81%), au dosage de 48h (sp=93%, se=85%). Enfin, les dosages de NFL > 677 ng/L à 48h et/ou NFL > 776 ng/L à 72h étaient 100% spécifiques et 100% sensibles (**tableau 3.11**).

Variables	Sensibilité [95%CI]	Spécificité [95%CI]	Valeur prédictive positive (VPP) [95%CI]	Valeur prédictive négative (VPN) [95%CI]	VP	VN	F P	FN
EEG hautement malin	29% (15-46)	100% (82-100)	100% (69-100)	43% (28-59)	10	19	0	25
EEG malin	54% (37-71)	74% (49-91)	79% (58-93)	47% (28-66)	19	14	5	16
- aréactif	66% (48-81)	100% (82-100)	100% (85-100)	61% (42-78)	23	19	0	12
- <i>low voltage</i>	29% (15-46)	95% (74-99)	91% (59-99)	42% (27-58)	10	18	1	25
- discontinu	17% (7-34)	100% (82-100)	100% (54-100)	40% (26-55)	6	19	0	29
- <i>abondant rhythmic or periodic discharges</i>	26% (12-43)	84% (60-97)	75% (42-95)	38% (24-54)	9	16	3	26
Absence bilatérale de N20 aux PES	58% (39-75)	100% (82-100)	100% (82-100)	58% (39-75)	19	19	0	14
Absence unilatérale de N20 aux PES	3% (0.1-16)	95% (74-99)	50% (1-99)	36% (23-51)	1	18	1	32
Absence bilatérale d'onde V aux PEAP	7% (1-23)	94% (73-99)	67% (9-99)	39% (24-55)	2	17	1	27
NSE >60 µg/L à 48h	85% (66-96)	93% (68-99)	96% (79-99)	78% (52-94)	23	14	1	4
NSE >60 µg/l à 72h	81% (62-94)	100% (78-100)	100% (85-100)	75% (51-91)	22	15	0	5
<i>myoclonus</i>	54% (37-71)	79% (54-94)	83% (62-95)	48% (30-67)	19	15	4	16
<i>status myoclonus</i>	37% (21-55)	95% (74-99)	93% (66-99)	45% (29-62)	13	18	1	22
NFL > 677 pg/mL à 48h	100% (75-100)	100% (54-100)	100% (75-100)	100% (54-100)	13	6	0	0
NFL 776 pg/mL à 72h	100% (74-100)	100% (54-100)	100% (74-100)	100% (54-100)	12	6	0	0

Tableau 3.11. Valeurs pronostiques des autres marqueurs pronostiques pour prédire l'évolution défavorable à 3 mois. EEG : électroencéphalogramme; NFL : *neuro-filament light*; NSE : *neurone specific enolase*; PES : potentiels évoqués somesthésiques

L'analyse spécifique sur la sous-population « arrêt cardiaque » (n=44 patients) a été réalisée et retrouve des performances pronostiques similaires. Les tableaux sont disponibles dans la partie « matériel supplémentaire » à la fin de ce manuscrit de thèse.

E. Caractéristiques d'amplitude et de latence des réponses P300 à la VF et VNF

Enfin, nous avons recherché des différences d'amplitude ou de latence de la réponse P300 en fonction de la modalité VF et VNF (mesurée en intra-sujet). Cette analyse n'était réalisable que dans la sous-population de patients qui présentaient une réponse P300 préservée, aux deux modalités (n=11). La latence de la réponse P300 VF semblait être plus tardive (différence moyenne de 69 ms en Fz, 70 ms en Cz et 74 ms en Pz), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p=0.1$ pour Fz, $p=0.09$ pour Cz et $p=0.07$ pour Pz) (**figure 3.5**). Il n'était pas mis en évidence de différence significative d'amplitude entre les modalités VF et VNF (**figure 3.6**).

Paired Samples T-Test

Measure 1	Measure 2	t	df	p	Mean Difference	SE Difference	95% CI for Mean Difference	
							Lower	Upper
P300 VNF - Fz latence	P300 VF - Fz latency	-1.782	10	0.105	-69.000	38.719	-155.272	17.272
P300 VNF - Cz latence	P300 VF - Cz latency	-1.863	10	0.092	-70.455	37.812	-154.706	13.797
P300 VNF - Pz latence	P300 VF -Pz latency	-1.985	10	0.075	-73.909	37.242	-156.890	9.071

Note. Student's t-test.

Descriptives

Raincloud Plots

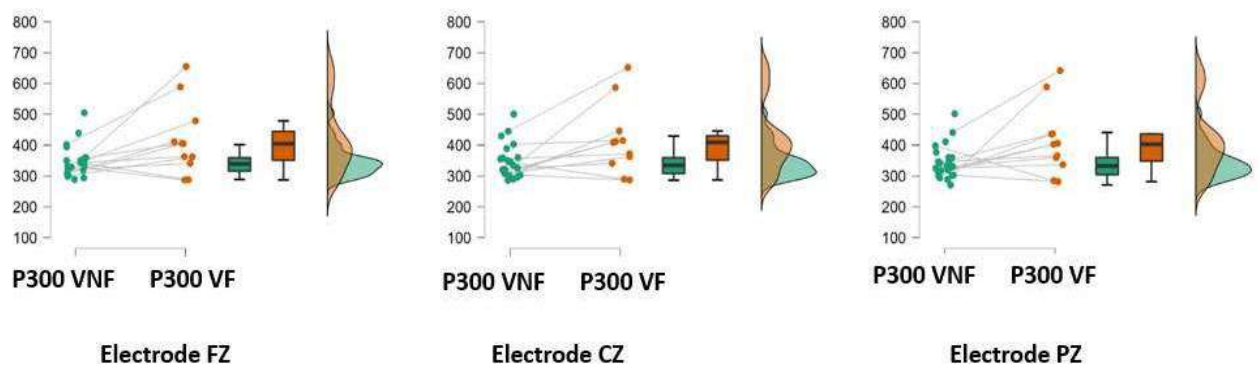


Figure 3.5. Comparaison des latences de P300 aux modalités propre-prénom VF et VNF en intra-sujet, au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz. En haut : le tableau illustre les différences moyennes de latence de P300 entre les modalités VF et VNF. **En bas :** illustration des latences de P300 VF et VNF sur l'électrode Fz, Cz et Pz. Chaque point vert (VNF) et orange (VF) représente la latence de la P300 d'un sujet. Les box-plots illustrent la moyenne de latence P300 (avec l'IC95%), pour la modalité VNF (box-plot vert) et VF (box-plot orange). Enfin, le graphique illustre la distribution des latences de P300 entre les deux conditions VNF (vert) et VF (orange). VF : voix familière ; VNF : voix non familière.

Paired Samples T-Test								95% CI for Mean Difference	
Measure 1	Measure 2	t	df	p	Mean Difference	SE Difference	Lower	Upper	
P300 VNF - Fz Amplitude	- P300 VF - Fz Amplitude	0.068	9	0.948	0.076	1.123	-2.465	2.617	
P300 VNF - Cz Amplitude	- P300 VF - Cz Amplitude	-0.039	10	0.969	-0.036	0.924	-2.095	2.023	
P300 VNF - Pz Amplitude	- P300 VF - Pz Amplitude	0.053	10	0.959	0.056	1.253	-2.726	2.859	

Note: Student's t-test.

Descriptives

Raincloud Plots

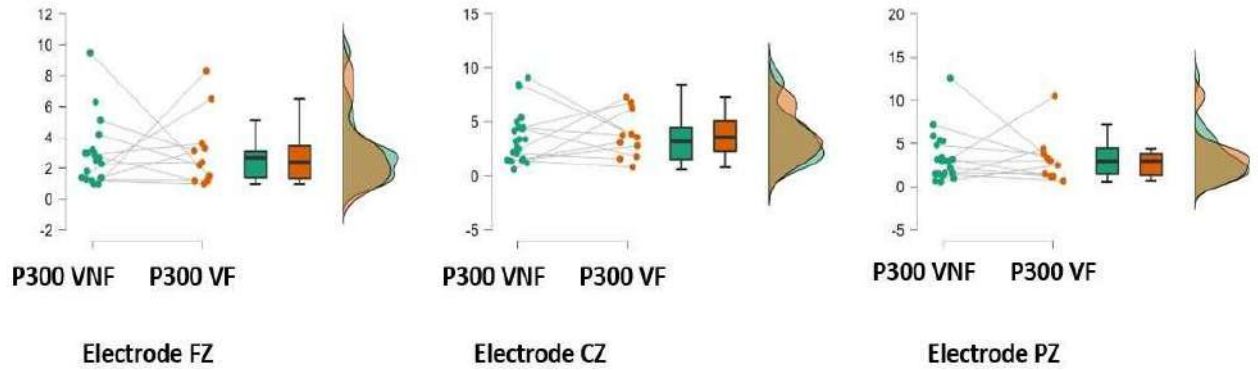


Figure 3.6. Comparaison des amplitudes de P300 aux modalités propre-prénom VF et VNF en intra-sujet, au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz. En haut : le tableau illustre les différences moyennes d'amplitude de P300 entre les modalités VF et VNF. **En bas :** illustration des amplitudes de P300 VF et VNF au niveau des électrodes Fz, Cz et Pz ; Chaque point vert (VNF) et orange (VF) représente l'amplitude de la P300 d'un sujet; Les box-plots illustrent la moyenne des amplitudes de P300 (avec l'IC95%), pour la modalité VNF (box-plot vert) et VF (box-plot orange). Enfin, le graphique illustre la distribution d'amplitude de P300 entre les deux conditions VNF (vert) et VF (orange). VF : voix familière; VNF : voix non familière.

Discussion

Dans cette cohorte prospective de patients cérébrolésés graves présentant un trouble de conscience à la phase aiguë de l'admission en réanimation, notre analyse intermédiaire (54/89 patients inclus entre avril 2022 et mars 2024) met en évidence que les réponses MMN et P300 (en tâche passive) sont hautement prédictives de l'évolution favorable à 3 mois lorsqu'elles sont présentes. Ces résultats viennent conforter les quelques données antérieures sur l'intérêt de la MMN et de la P300 à la phase aiguë du trouble de conscience. En particulier, nos résultats sur la P300 sont concordants avec l'étude récente de Ferré et al. (2023)(184), qui suggère que la P300 pourrait prédire l'évolution vers un niveau de conscience supérieur, bien que cette étude ait plutôt évalué des patients à la phase subaiguë du trouble de conscience. De manière intéressante, l'absence de réponse P300 était également hautement spécifique de l'évolution défavorable (sp=100%), tout comme l'abolition des N20 aux PES. En revanche, la sensibilité de la P300 était significativement plus élevée (se=93%) comparé à celle de l'absence de N20 (se=58%). Cela suggère que certains patients pourraient être « reclassés » d'un pronostic « indéterminé » (patients présentant une réponse N20

présente bilatérale, ce pattern n'ayant pas de valeur pronostique) vers un pronostic favorable en cas de P300 et/ou de MMN préservées, ou vers un pronostic défavorable en cas d'abolition de la P300. Il serait pour cela intéressant d'utiliser le *Net Reclassification Index* lorsque l'inclusion des 89 patients prévus sera effectuée. En effet, cet indice permettra de quantifier dans quelle mesure un nouveau modèle reclasse les patients (de manière appropriée ou inappropriée) par rapport à un ancien modèle (Pepe et al., 2015)(185). Si l'on compare maintenant la valeur pronostique de la MMN et de la P300, nos résultats suggèrent que la P300 est un marqueur plus robuste que la MMN, pour la prédiction de l'évolution favorable et défavorable. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, comme la méta-analyse de Daltrozzo et al. (2007)(173)(prédiction du réveil, OR IC95% : 6.53 [3.55-12.01] pour la MMN, OR IC95% : 8.79 [4.88-15.83] pour la P300). Cela pourrait s'expliquer par le caractère seulement « pré-attentif » de la MMN, alors que la P300 est une réponse qui nécessite un processus attentionnel (cf chapitre 1). On notera que 12% des patients présentaient un pattern discordant « MMN+/P300- » (1 patient) ou « MMN-/P300+ » (4 patients) et que dans ce cas, le pronostic était plus difficile à évaluer (3/5 présentant une évolution défavorable). Ce résultat est concordant avec l'étude de Lévi-Strauss et al. (2023)(186) qui objectivait que le pourcentage de patients conscients à trois mois en cas de pattern « MMN-/P300+ » était plus élevé qu'en cas de pattern « MMN-/P300 -», mais plus faible qu'en cas de « MMN+/P300 +». Nous devons modérer nos hypothèses au regard du nombre de réponses P300 non évaluables car artéfactées (2/47 patients), et considérées comme douteuses (4/47 patients), ce qui est un point de limitation potentiel des ERPs, déjà bien documenté dans la littérature (André-Obadia et al., 2018)(84).

Concernant l'apport de la voix familière, la valeur pronostique de la P300 propre-prénom VF était supérieure à la P300 propre-prénom VNF pour prédire l'évolution favorable (VPP à 90 vs 81%, respectivement). Ces résultats sont purement exploratoires en raison du nombre restreint de patients, en particulier pour la modalité VF, mais cela semble confirmer que ce stimulus familier est à même de générer une réponse P300 plus robuste, comparé au prénom prononcé par une VNF (cf chapitre 1 -introduction « propre prénom et voix familière »). En pratique, et si nos résultats sont confirmés sur la cohorte globale, nous pensons que cela devrait fortement inciter les cliniciens à utiliser le propre-prénom prononcé par la voix du proche pour générer la réponse P300, la procédure d'enregistrement étant extrêmement simple au lit du patient. Par ailleurs, les autres stimuli à valence émotionnelle (sans *looming* et *receding*) ne semblaient pas améliorer de manière significative la valeur pronostique des réponses MMN induites par ces stimuli (VPP à 88, 84 et 82% pour les stimuli *looming*, constants et *receding*, respectivement). Ce résultat pourrait s'expliquer par différentes hypothèses. La première serait liée à une forme d'indépendance entre les réseaux attentionnels (sous-jacents à la MMN) et les réseaux émotionnels probablement activés par nos stimuli *looming* et

receding. En effet, des équipes ont mis en évidence, en imagerie fonctionnelle chez des sujets sains, que l'intégration d'un stimulus émotionnel pouvait se faire de façon indépendante de l'attention du participant portée sur la tâche de discrimination et donc, ne pas se traduire par des modifications significatives de l'activité de réseaux attentionnels (Pourtois et al., 2013; Vuilleumier et al., 2001)(187,188). Il est également démontré que l'attention portée sur notre environnement résulte de multiples intégrations sensorielles et cognitives (incluant l'état "interne" ou psychologique du patient), et que le sujet est donc amené à sélectionner les informations les plus "pertinentes/utiles" (Pourtois et al., 2013; Rossi & Pourtois, 2012)(187,189). 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 des réponses MMN enregistrées sur le scalp. La seconde hypothèse serait que, dans notre population de patients cérébrolésés graves, l'écoute d'un son *looming/receding* pourrait ne pas être suffisamment pertinente pour moduler l'attention du patient, malgré l'expressivité potentiellement véhiculée. Cela pourrait en particulier s'expliquer par la sévérité des lésions cérébrales, qui font que le patient n'est globalement plus capable de générer des réponses en ERPs, quel que soit le stimulus utilisé. *A contrario*, les patients capables de générer des réponses aux sons « neutres » le seraient manifestement également pour les sons *looming/receding*, ce qui témoignerait d'une intégrité globale des réseaux cérébraux activés pour l'intégration de ces différents stimuli auditifs. Cette hypothèse semble peu probable puisque nous avons évalué les mêmes patients en paradigme oddball *looming-receding* et VF/VNF, et que nous mettons en évidence des différences de P300 VF vs VNF. Ainsi, il est possible que le caractère émotionnel de la VF permette une modulation de la réponse P300 mais que les stimuli *looming/receding* ne soient pas à même de moduler la réponse MMN. Cela pourrait être lié à une priorisation d'un stimulus (prénom VF/VNF) par rapport à l'autre (*looming/receding*). On peut également émettre une troisième hypothèse, liée à la non-reconnaissance de la valence émotionnelle des sons *looming* ou *receding* (uniquement générés avec des modifications d'intensité du son); Cette hypothèse semble également peu probable, puisque ces sons ont été reconnus dans la littérature comme capables de reproduire une impression de sources s'approchant ou s'éloignant chez des sujets sains (cf chapitre 1). Une autre hypothèse plausible est celle d'un manque de puissance pour mettre en évidence des différences significatives entre MMN flat, *looming* et *receding*, du fait de l'effectif actuel limité. Enfin, la dernière hypothèse serait que la technique d'enregistrement utilisée ici ne permette pas de détecter des différences entre les sons neutres et à valence émotionnelle. En effet, pour des raisons pratiques, notre étude s'est limitée à l'analyse des ERPs enregistrés via un EEG 21 électrodes (pour la MMN *looming* et *receding*). Selon notre hypothèse initiale, les sons à valence émotionnelle induisent une activation d'un réseau cérébral plus vaste comparé aux stimuli neutres. Ainsi, ces activations

cérébrales différentielles pourraient être mises en évidence par un enregistrement EEG HR à 64 électrodes (ce qui a été fait chez les sujets sains avec le paradigme *oddball looming-receding*). Via cet enregistrement EEG HR, des analyses de connectivité cérébrale entre les différentes aires cérébrales (par exemple entre le cortex auditif, les aires émotionnelles et les aires attentionnelles) pourraient montrer des différences intéressantes suite à l'écoute des stimuli *looming/receding/flat*, comme cela a déjà été démontré avec des stimuli musicaux en stéréo-électroencéphalographie (SEEG) (Liégeois-Chauvel et al., 2014)(190).

Concernant les caractéristiques neurophysiologiques des réponses P300, nous avons mis en évidence une tendance (non significative) à un allongement de la latence de la P300 –VF (de l'ordre de 70 ms), comparé à la VNF. Ce résultat pourrait être dû à l'expressivité de la voix. En effet, l'étude de Plante-Hebert et al. (2021)(142) avait évalué (chez des sujets sains) les latences de réponses ERPs générées à la VF vs VNF, et mis en évidence des composantes positives tardives (450 - 850 ms) uniquement à la VF, possiblement indicatives de processus d'identification des locuteurs. Cette tendance à une latence plus importante à la VF pourrait également être liée à une augmentation de la durée des enregistrements vocaux VF, comparé à la VNF. En effet, la durée des stimuli n'a pas été standardisée, afin d'évaluer cette modalité « VF » en vie réelle (c'est-à-dire sans nécessité de post-traitement du stimulus enregistré). Ainsi, il est possible que cette différence de latence (non significative) soit liée au profil temporel des enregistrements (potentiellement plus longs dans le groupe « VF »). Pour explorer cette hypothèse, nous comparons actuellement la durée des enregistrements vocaux VF/VNF pour chaque patient, afin de les corrélés à la latence des P300 VF/VNF (collaboration Dr JJ Aucouturier, FEMTO-ST, Université de Franche-Comté). Une autre hypothèse serait un phénomène d'habituation à la VF. En effet, 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 vs stimulus cible) devient plus difficile (Picton, 1992)(120). Dans notre protocole d'évaluation, nous n'avons initialement pas randomisé l'ordre de passage des stimuli VF et VNF, et avons systématiquement débuté par le stimulus VNF. Ainsi, il est possible que la latence de la réponse P300 soit légèrement plus importante pour la VF du fait d'un phénomène d'habituation du patient à son prénom. Nous avons décidé de modifier l'ordre de passation des stimuli (ce qui a été fait à partir du 44eme patients inclus) afin de « rééquilibrer » la cohorte globale à l'échelle des 89 patients prévus, et de s'affranchir de ce biais méthodologique. Malgré tout, il n'est pas certain que cette hypothèse soit vérifiée. En effet, certaines études rapportent que la diminution de l'attention portée à la tâche génératrice de la P300 se traduit habituellement par une diminution d'amplitude, sans modification significative de la latence de cette réponse P300 (Jocoy et al., 1998; Wilson et al., 2012 ; Squires et al., 1976)(134,191,192). Dans notre

étude, nous n'avons pas mis en évidence de différence d'amplitude entre les P300 VF et VNF, ce qui plaide en défaveur d'un phénomène d'habituation au prénom. Pour conclure, cette tendance non significative à l'allongement de la latence P300 à la VF méritera d'être confirmée ou infirmée sur un nombre de patients plus conséquent. Concernant la MMN, nous n'avons pas eu la possibilité de rechercher des différences d'amplitude, de latence ou d'aire sous la courbe des différentes MMN *looming*, *receding* et aux sons constants. En effet, le logiciel EEGLab permet un calcul automatisé du pic d'amplitude/de latence. Ce pic est donc négatif pour la MMN, et a pu être facilement recherché chez les sujets sains enregistrés en EEG HR 64 électrodes. Chez les patients de réanimation évalués en EEG 21 électrodes et du fait des artéfacts liés à l'environnement, nous avons pu identifier visuellement les réponses MMN aux sons *looming*, *receding* et flat (**figure 3.1**), mais l'analyse automatisée par le logiciel EEGLab n'a pas permis de mesurer de manière fiable les pics d'amplitude, de latence et les AUC des réponses MMN. Nous n'avons donc pas été en mesure de confirmer ou d'infirmer les résultats obtenus chez les sujets sains (chapitre 2), qui mettaient en évidence des réponses MMN et *late components* (550-650 ms) dont l'AUC était supérieure pour les sons *looming* par rapport aux *receding* et aux flat.

A propos des autres marqueurs pronostiques (EEG, PE multimodaux, marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie), nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Bien que notre cohorte soit de taille limitée, l'EEG semblait hautement prédictif de l'évolution favorable lorsqu'il était bénin, défavorable lorsqu'il était hautement malin, et de valeur pronostique indéterminée en cas de *pattern* malin. L'absence de réactivité EEG semblait également intéressante, car hautement spécifique de l'évolution défavorable et plus sensible que le *pattern* hautement malin. Notre équipe avait déjà mis en évidence que l'absence de réactivité était corrélée au pronostic défavorable dans une cohorte de patients post AC (Benghanem et al., 2019)(54) et post AVC grave (Benghanem et al., 2024)(62), bien que l'interprétation de la réactivité EEG soit soumise à une variabilité inter-observateur importante (Admiraal et al., 2020; Benarous et al., 2019)(58,193). Ainsi, ces données confirment que l'EEG est hautement corrélé à la sévérité de l'agression cérébrale (pour une revue, voir Benghanem et al., 2022)(194). L'abolition bilatérale de N20 était également hautement prédictive de l'évolution défavorable (Benghanem et al., 2022)(195), tout comme le *status myoclonus* (pour une revue, voir Sandroni et al., 2020)(37). Concernant la pupillométrie automatisée, nous avons objectivé une différence de score NPI entre le groupe de patients évoluant favorablement et défavorablement, mais pas de différence significative sur le critère NPI<2, utilisé dans les recommandations (Nolan et al., 2021 ; Oddo et al., 2018)(38,60). Cela pourrait s'expliquer par un manque de puissance dans notre étude, et mérite d'être confirmé sur la cohorte totale prévue. Il est à noter que, bien que ce critère NPI<2 semble hautement spécifique de l'évolution défavorable, il

reste très peu sensible (environ 20%), soulignant ainsi que la plupart des patients évoluant défavorablement ne présentent pas ce critère. Nous avons également mis en évidence que l'absence bilatérale de réponse V aux PEAP était hautement spécifique de l'évolution défavorable, bien que très peu sensible, comme décrit dans la littérature (Lim et al., 2021; De Santis et al., 2017)(196,197). Ainsi, il semble peu probable que cet outil soit à même de reclasser des patients en « zone d'incertitude » pronostique. Ces résultats pourraient s'expliquer par la prédominance des lésions anoxo-ischémiques au niveau du cortex et des noyaux gris centraux et la relative « préservation » du tronc cérébral décrite dans des données anatomopathologiques *post mortem* (Endisch et al., 2020)(12). En revanche, nos résultats confirment que les abolitions des réponses Na et Pa aux PEALM et de la N100 sont plutôt associées à l'évolution défavorable (Fischer et al., 2004)(198). Concernant la valeur pronostique de la NSE pour la prédiction de l'évolution favorable et défavorable, nos résultats sont également concordants avec les données récentes de la littérature (pour une revue, voir Sandroni et al., 2020 et 2022)(37,55). A propos de la NFL, nos données sont également concordantes avec les données récentes sur l'intérêt de ce biomarqueur en post AC (AUC = 0,95 dans l'étude de Moseby Knappe et al., 2019; Klitholm et al., 2024; Levin et al., 2023)(180,181,199), bien que les *cut-off* prédictifs de l'évolution favorable et défavorable restent actuellement discutés.

Notre étude présente plusieurs forces. Premièrement, nous avons évalué une cohorte de patients à la phase aiguë du trouble de conscience (72h post agression cérébrale en médiane), délai auquel il existe très peu de données sur l'intérêt des ERPs. L'utilisation de marqueurs précoces de l'évolution neurologique est pourtant un enjeu majeur pour le réanimateur, afin de ne pas maintenir des soins de réanimation invasifs chez des patients dont le pronostic sera défavorable, et au contraire de ne pas limiter les thérapeutiques chez des patients présentant un potentiel de récupération. Dans le cadre des démarches de don d'organes de catégorie Maastricht III autorisées depuis 2015 (donneurs dont le décès survient après un arrêt circulatoire lui-même consécutif à un arrêt des thérapeutiques décidé puis mis en œuvre selon les dispositions des lois Leonetti et Claeys-Leonetti), il semble également extrêmement important de rendre l'évaluation de la neuro-pronostication la plus robuste possible (voir « Recommandations pour la pratique professionnelle - prise en charge des patients en vue d'un prélèvement d'organes », agence-biomedecine.fr). Une autre force de l'étude est que nous avons comparé des sons neutres et des sons à valence émotionnelle afin d'optimiser les stimuli des paradigmes auditifs, ce qui n'avait jamais été fait auparavant chez des patients cérébrolésés, ni pour les sons *looming/receding*, ni pour la voix familière. Nous avons également évalué les patients de manière répétées (J7, J14 et sortie de réanimation) avec les échelles adaptées (RASS, GCS et CRS-r), afin de détecter une évolution de l'état de conscience des patients durant le séjour en réanimation. Nous avons évalué l'évolution

neurologique à long terme (3 et 6 mois, l'analyse à 6 mois n'étant pas encore réalisable puisque certains patients ont été inclus récemment) grâce aux échelles adaptées (GOS-E et CPC). Nous avons utilisé un protocole de LATA basé sur les recommandations Européennes de neuro-pronostication, en utilisant une approche multimodale (au moins deux critères parmi les 6 critères prédictifs de l'évolution défavorable), ce qui limite le risque de prédiction « faussement pessimiste ». De plus, les décisions de LATA étaient basées sur différents marqueurs (EEG, PES, biomarqueurs, imagerie et données cliniques) mais pas sur les PEA et les ERPs, puisque ces marqueurs ne sont actuellement pas inclus dans l'algorithme de neuro-pronostication de la société Européenne de soins critiques, ni dans le protocole de neuro-pronostication en MIR à Cochin. Nous avons recueilli la cause de LATA (défaillance neurologique vs autres) et avons pris en compte le « best level » CPC et GOS-E, pour limiter le risque de conclure à un CPC 5 ou GOS-E 1 chez un patient décédé d'une autre cause que la défaillance neurologique sévère. Nous avons également comparé les valeurs pronostiques de nombreux outils disponibles actuellement. En effet, la plupart des études évaluent habituellement chacun de ces marqueurs individuellement, alors que la comparaison de leur valeur pronostique pourrait permettre de définir l'outil le plus robuste. De plus, la combinaison de marqueurs permet également de diminuer l'incertitude et donc de limiter le risque d'erreur dans la prédiction. Chez des patients présentant un trouble de conscience à la phase plutôt subaiguë, l'équipe de Rohaut et Naccache a également montré que l'augmentation du nombre de modalités d'évaluation diminuait l'incertitude et améliorait la précision pronostique (Rohaut et al., 2024)(178). Dans notre étude, nous avons donc comparé la valeur pronostique des différentes réponses en ERPs (N100, MMN, P300), en PEAP, PEALM, PES, EEG, des marqueurs cliniques (réflexes du tronc cérébral, pupillométrie automatisée, myoclonies, *status myoclonus*), des biomarqueurs (NSE, NFL et Ps100b), et des données d'imagerie (si réalisées dans le soin courant). Ainsi, nous avons mis en évidence que les ERPs mais également les biomarqueurs (en particulier la NFL) semblaient être des outils d'avenir pour réduire la zone d'incertitude pronostique à la phase précoce du trouble de conscience. Cette « double approche » est d'autant plus intéressante que les ERPs sont des outils d'évaluation plutôt fonctionnelle et les biomarqueurs des outils d'évaluation structurelle de la souffrance cérébrale (Fischer et Edlow. 2024)(30). A ce titre, des données d'imagerie complémentaires seraient intéressantes dans notre cohorte. En effet, l'équipe de Silva et al. a montré que l'analyse quantitative du signal en IRM cérébrale englobe à la fois les « données fonctionnelles » de régions d'intérêt (via des analyses de connectivité, par exemple) et les « données structurelles » (via des analyses de volume de substance grise et de fraction d'anisotropie, par exemple)(Peran et al., 2020 ; Mattia et al., 2022; Velly et al., 2018)(200–202) Ces données d'imagerie permettront de développer de nouveaux marqueurs pronostiques, mais également de mieux comprendre les corrélats physiopathologiques des lésions anoxo-ischémiques (Sarton et al., 2024)(203).

Notre étude présente certaines limites. Nous avons inclus des patients présentant un trouble de conscience de différents niveaux de sévérité (variant du coma à l'état de conscience minimal), alors que le pronostic de récupération de ces patients est relativement différent (reconnu comme meilleur en cas de MCS que d'UWS ou de coma)(Naccache., 2018 ; Comanducci et al., 2020 ; pour une revue, voir Rohaut et al. 2019)(24,27,33); Malgré cela, l'inclusion de patients de différents niveaux de gravité nous a permis de confronter nos données d'ERPs aux données de la littérature, ayant majoritairement évaluées des patients présentant des troubles de conscience de sévérité variable. Nous avons inclus différentes étiologies de lésions cérébrales (anoxo-ischémique, AVC et TC), dont les mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale et le potentiel de récupération sont relativement différents (pour une revue, voir Fischer et Edlow, 2024)(30). En réalité, la plupart des patients inclus sont des patients en post AC (81% de la cohorte), ce qui limite le risque d'hétérogénéité majeur. De plus, nous avons réalisé une analyse en sous-groupes au sein de la cohorte AC pour valider nos résultats dans cette sous-population et avons trouvé des résultats similaires aux résultats de la cohorte globale. Enfin, il nous semblait intéressant d'évaluer des patients pris en charge en réanimation pour un AVC sévère ou un TC grave, les marqueurs pronostiques dans ces populations étant moins bien évalués par rapport à l'étiologie anoxo-ischémie (Benghanem et al., 2024 ; Muehlschlegel et al., 2024 ; pour une revue, voir Fischer et Edlow., 2024)(30,62,204). Dans le sous-groupe AC, nous ne pouvons pas exclure que certains de nos résultats aient été soumis au risque de prophétie auto-réalisée. En effet, certains de ces marqueurs validés dans les recommandations ont été utilisés pour décider d'une LATA. Pour autant, les résultats des ERPs n'étaient pas connus des cliniciens, et n'étaient pas intégrés dans l'algorithme de neuro-pronostication. Une autre limite est la taille limitée de la cohorte, et en particulier le nombre de patients ayant pu être évalués avec la modalité VF. Cela fait suite aux difficultés logistiques que nous avons pu rencontrer pour faire venir les proches dans le service de réanimation la veille ou le jour du bilan neurophysiologique, afin d'enregistrer leurs voix. Nous avons évalué la voix d'une seule personne (idéalement la personne qui vivait avec le ou la patiente), et n'avons pas comparé l'effet de différents proches, pour des raisons logistiques. De plus, nous n'avons pas donné de recommandations particulières aux proches sur la façon de prononcer le prénom, et il existait probablement une grande variabilité d'intonation. Nous sommes actuellement en train d'évaluer la corrélation entre les caractéristiques acoustiques des prénoms et les caractéristiques neurophysiologiques des réponses P300 VF/VNF, afin d'investiguer ce point (collaboration Dr JJ. Aucouturier). Ainsi, nos résultats sur la P300 VF restent actuellement exploratoires. Par ailleurs, bien qu'il existe une variabilité inter-observateur importante de l'interprétation des ERPs, nous n'avons pas encore évalué dans quelle mesure l'utilisation de sons à valence émotionnelle permettait une interprétation facilitée de la MMN et de la P300. Ainsi, nous projetons de proposer à un panel

d'experts en neurophysiologie d'interpréter nos données MMN *looming/receding/flat*, et P300 VF/VNF, afin d'évaluer l'impact de ces stimuli sur l'interprétation. Il faut également souligner le délai d'enregistrement des potentiels évoqués auditifs, qui est relativement long (environ 2h à 2h30 de bilan neurophysiologique comprenant l'EEG et toutes les modalités de PE), ce qui est un point important à prendre en compte chez des patients de réanimation qui peuvent présenter des fluctuations de leur état de vigilance, et qui sont potentiellement sujets à une certaine fatigabilité. Nous avons souhaité évaluer les patients avec tous les outils pronostiques disponibles dans notre centre, et avons malheureusement des données manquantes pour certaines modalités. En particulier, les analyses sur les biomarqueurs portent uniquement sur la sous-population d'AC, puisque ceux-ci étaient réalisés à 24, 48 et 72h post agression cérébrale, ce qui est fait systématiquement pour cette sous-population de patients, mais pas pour les étiologies type AVC et TC (qui sont souvent évalués après J3 dans notre cohorte). Cette étude est actuellement monocentrique, ce qui limite la généralisation de nos résultats à grande échelle. Nous avons très récemment ouvert les inclusions dans un second centre (MIR à HEGP, APHP.Centre, Paris) ce qui nous permettra de disposer de données bicentriques. Enfin, la généralisation de nos résultats pourrait également être limitée par la difficulté d'accès aux ERPs en France. En effet, malgré la littérature relativement ancienne sur l'intérêt des ERPs en réanimation, cet outil n'est actuellement accessible que dans certains centres experts (36% d'accessibilité aux PES dans la surveillance des pratiques européennes de Friberg et al., 2015)(205). Nos résultats pourraient potentiellement aider à étendre l'utilisation de ces marqueurs à grande échelle, l'un des avantages de cette technique étant sa réalisation au lit du patient.

En résumé, cette analyse intermédiaire de l'étude Express Coma suggère que le pronostic neurologique à 3 mois des patients présentant un trouble de la conscience à la phase aiguë d'un ACR, un AVC ou d'un TC pourrait être évalué grâce aux réponses MMN et P300. Ces réponses préservées sont en effet corrélées à l'évolution favorable, alors que l'abolition de ces réponses était prédictive de l'évolution défavorable. Ces marqueurs reflètent ainsi la capacité du patient à intégrer les stimuli auditifs, mais également la sévérité de l'agression cérébrale, et la capacité de récupération à long terme. Ces marqueurs pourraient ainsi « reclasser » certains patients présentant un pronostic indéterminé, et prédire l'évolution neurologique, dans le cadre d'une approche multimodale. Comparé à la VNF, la valeur pronostique de la réponse P300 était meilleure lorsqu'elle était générée avec une VF. En revanche, les valeurs pronostiques des MMN et des *late components* générées aux déviants *looming*, *receding* ou *flat* étaient relativement proches; Enfin, les caractéristiques neurophysiologiques des P300 VF et VNF ne différaient pas significativement.

Pour aller plus loin dans la compréhension de l'impact des sons à modulation dynamique (*looming/receding*) sur l'activité cérébrale, il serait intéressant d'enregistrer l'activité d'aires cérébrales profondes, impliquées dans l'intégration de la valence émotionnelle du stimulus (tel que l'amygdale, l'insula ou le cortex cingulaire) ou liée à la perception et à la conscience du soi (l'insula, par exemple). Comme souligné dans l'introduction, ces structures semblent s'activer à l'écoute d'un stimulus familier chez des patients MCS (Bekinschtein et al., 2004)(139). 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 « Express-Intra ».

Chapitre 4. Etude « Express-Intra » : Étude prospective chez des patients conscients en cours de stéréo-électroencéphalographie (étude n° 3)

Cette étude est actuellement en cours de recrutement sur le GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences (PPNS). A ce jour, 15 patients ont été inclus dans l'étude, pour lesquels nous présentons ci-dessous une analyse intermédiaire. Il est prévu de compléter le recrutement pour obtenir un nombre total de 20 patients.

Nous avons vu dans les chapitres précédents que la variation dynamique du son (*looming/receding*) modifiait les paramètres neurophysiologiques des réponses MMN obtenues à la surface du scalp chez les sujets sains (chapitre 2), mais qu'elle ne modifiait pas de manière significative la valeur pronostique de la MMN chez les patients présentant un trouble de conscience en réanimation (chapitre 3). Pour rappel, nos résultats chez les sujets sains suggèrent également que les différences de MMN enregistrées entre les déviants *looming*, *receding* et flat étaient probablement la conséquence de la morphologie physique des stimuli, et que ces réponses corticales semblaient être associés à des mécanismes périphériques (*bottom-up*) plutôt que centraux (*top-down*). Par ailleurs, les localisations des sources identifiées en EEG HR, en réponses aux sons *looming*, *receding* et flat n'étaient pas significativement différentes (sources temporelles antérieures droites - gyri temporal supérieur et moyen, sources temporelles postérieures droites - cortex auditif et planum temporale, source préfrontale droite et gyrus temporal inférieur gauche). Pourtant, les données de la littérature soulignent que les sons *looming et receding* ont déjà démontré leur capacité à transmettre leur contenu expressif chez des sujets sains (cf chapitre 1 - introduction). De plus, une multitude de données comportementales et d'imagerie cérébrale convergent pour indiquer que les sons *looming* constituent un « signal d'alarme » élémentaire pour l'Homme, capable de susciter des réponses

adaptatives en mobilisant des ressources attentionnelles et physiologiques supplémentaires. Pour rappel, Bach et al. (2008)(148) objectivait, chez des sujets sains explorés en IRMf durant l'écoute de sons *looming*, une activation du sillon temporal supérieur gauche, du sillon intra-pariétal droit, du *planum temporale* gauche et de l'amygdale droite (cette dernière pouvant être en lien avec une réponse d'orientation accrue). De plus, comparé aux sons *receding*, les sons *looming* semblaient activer un réseau plus large de régions favorisant la perception spatiale auditive et l'attention (Seifritz et al., 2002)(146).

Par ailleurs, la MMN résulte de l'activation d'un large réseau fronto-temporal, impliquant également certaines aires temporales clés pour l'intégration du caractère émotionnel des stimuli, comme l'amygdale et l'insula (Halgren et al., 1980 & 1995; McCarthy & Wood, 1987; Neshige & Lüders, 1992 ; Blenkmann et al., 2019)(105,106,206–208). Nous avons évoqué dans la discussion du chapitre 3, l'indépendance possible entre les réseaux attentionnels (sous-jacents à la réponse MMN) et les réseaux émotionnels, possiblement activés par nos stimuli *looming et receding*. 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 ainsi par une absence de modulation des réponses MMN et autres ERPs enregistrés sur le scalp. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que de nombreux stimuli émotionnels sont traités de manière inconsciente, les structures sous-corticales jouant un rôle important dans ce traitement (Pourtois et al., 2013; Vuilleumier et al., 2001)(187,188). Plusieurs études rapportent également que les stimuli émotionnels « non perçus consciemment » induisent des changements neurophysiologiques distincts et influencent le comportement du sujet envers le monde perçu consciemment (pour une revue, voir Tamietto et De Gelder, 2010)(209). A partir de ces éléments, nous avons émis l'hypothèse que les dispositifs d'enregistrement des ERPs utilisés en pratique clinique (PE et EEG de surface) ne permettent techniquement pas d'investiguer les sources cérébrales profondes/sous corticales activées par nos stimuli. Il a en effet été démontré que les électrodes EEG de surface enregistrent très difficilement les générateurs au niveau des structures médiales temporales (Ternisien et al., 2023)(210) et au niveau des cortex insulaires (Kakisaka et al., 2013)(211). Il est ainsi possible que ces sons *looming et receding* soient capables d'induire des réponses ERPs différentes des *flat* à l'échelle intra-cérébrale, pour lesquelles l'enregistrement de scalp serait insuffisamment sensible (Ternisien et al., 2023)(210).

Pour ce travail de thèse, l'objectif est de rechercher les aires cérébrales physiologiquement sensibles aux variations dynamiques des sons *looming et receding*, lors du paradigme *oddball*, et de mieux comprendre les corrélats intracérébraux qui sous-tendent les réponses ERPs obtenues à ces différents sons. Dans cette étude, nous avons l'occasion d'évaluer les modulations intracérébrales de

l'écoute des stimuli grâce à des enregistrements EEG intracérébraux, réalisés dans le cadre du bilan pré chirurgical d'épilepsie pharmaco-résistante.

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 PPNS par stéréo électroencéphalographie (SEEG, voir focus ci-dessous). Le schéma d'implantation des électrodes intracérébrales est défini pour des raisons exclusivement cliniques (dépendant du type d'épilepsie et des besoins pour la prise en charge du patient). Les critères d'inclusion comportaient les implantations SEEG explorant au moins une région du lobe temporal et/ou une région du système limbique. Ces régions sont impliquées dans l'intégration des processus émotionnels, attentionnels et/ou la genèse de la MMN. Nous nous sommes majoritairement concentrés sur les plots des électrodes non impliqués dans la zone épileptogène (ZE), régions considérées comme fonctionnellement saines. Du fait du faible nombre de patients implantés dans les régions insulaires ou au niveau des noyaux amygdaliens, nous avons choisi d'analyser également ces plots même s'ils se trouvaient dans la ZE. Dans ce cas, nous avons pris en compte les résultats en regard de ces plots uniquement si les réponses ERPs étaient reproductibles et non artéfactés par des pointes épileptiques.

Cette étude a été validée par le Comité de Protection des Personnes sud EST III. Après explication de l'étude, le patient (ou son représentant légal) était invité à signer un consentement de participation. L'étude a également été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov (numéro d'enregistrement : NCT04810832, étude ayant débuté en mars 2021 pour le paradigme auditif du Dr Pruvost-Robieux, également doctorante à l'IPNP). L'étude avec nos stimuli *looming/receding* a débuté le 02 février 2023. Le nombre de sujets à inclure a été estimé à 20 sujets, permettant ainsi de limiter la variabilité inter-individuelle.

Focus sur « la SEEG » :

La stéréo-encéphalographie (SEEG) est une technique d'acquisition de l'électro-encéphalographie à l'échelle intracérébrale, développée par Jean Bancaud et Jean Talairach à l'hôpital Sainte-Anne dans les années 1950 (Bancaud et al., 1970)(212). Des électrodes sont implantées dans des structures cérébrales prédéfinies, dépendantes des besoins du patient (sémiologie des crises d'épilepsie, résultats des imageries morphologiques et fonctionnelles, enregistrements EEG de surface), afin de définir avec précision la zone épileptogène (ZE) dans l'hypothèse d'une résection chirurgicale (Bartolomei et al., 2002)(213). La SEEG permet ainsi d'explorer les sillons et structures profondes du cerveau. Cette technique, réalisée sur plusieurs jours, permet l'enregistrement des crises avec une excellente résolution temporelle et permet un *mapping* fonctionnel (Landré et al., 2018)(214). Cependant, sa résolution spatiale est limitée par le

nombre et la disposition des électrodes, définissant le “schéma d’implantation” du patient. Celui-ci est exclusivement guidé par les besoins cliniques du patient pour déterminer au mieux sa ZE (Isnard et al., 2018)(215). Ainsi, la SEEG ne peut pas fournir une vue d’ensemble des activités électriques cérébrales (Gavaret et al., 2016)(216).

Durant l’écoute du paradigme auditif, les activités électriques cérébrales sont enregistrées via des électrodes intracérébrales de 0.8 mm de diamètre, comportant chacune 5 à 18 plots d’enregistrement (Dixi ou Alcis, Besançon, France), avec une référence intra-osseuse (plot d’une des électrodes situé au niveau de l’os du crâne)(Figure 4.1). Le schéma d’implantation des électrodes est défini selon les besoins cliniques du patient (crises épileptiques enregistrées au cours de la phase “non-invasive” de l’exploration de l’épilepsie et des résultats des examens non-invasifs). Le positionnement des électrodes a systématiquement été vérifié en co-registrant les imageries préopératoires (IRM) et post-opératoires (TDM ou IRM). La ZE est définie selon des critères cliniques, conformément aux recommandations (Isnard et al., 2018)(215). Les signaux SEEG sont enregistrés avec un équipement Micromed®, 128 canaux.

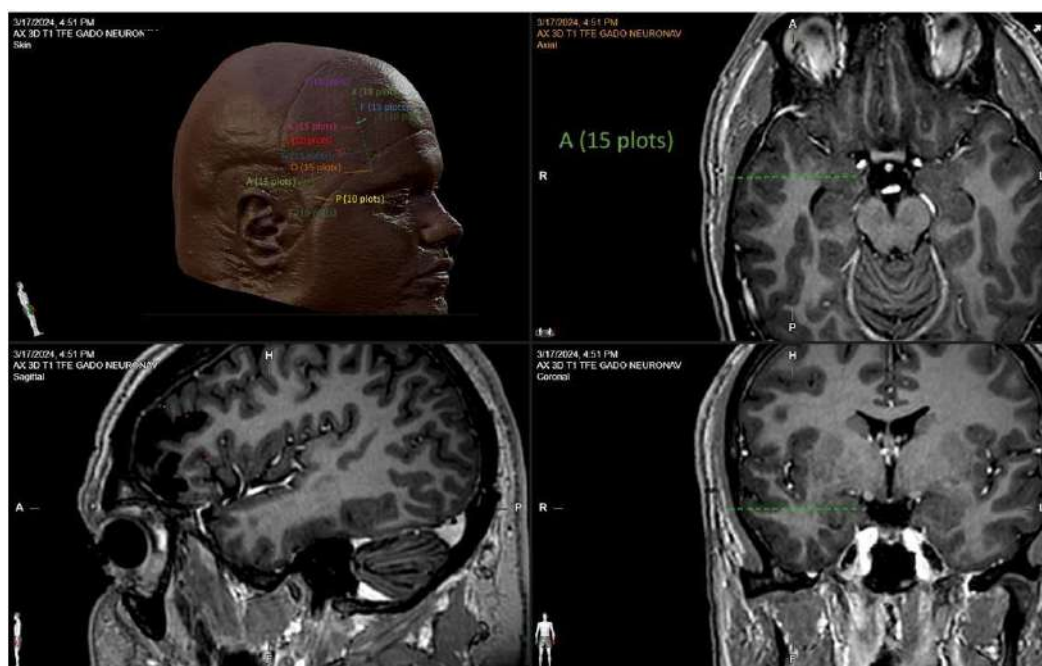


Figure 4.1. Illustration d’une implantation de SEEG dans le cadre d’un bilan pré chirurgical pour épilepsie pharmaco-résistante. En haut à gauche : on visualise les différentes électrodes intracérébrales, chacune étant nommée par l’initiale qui correspond à sa localisation. Chaque électrode comporte entre 5 à 18 plots d’enregistrement, ce qui correspond à environ 55 à 200 contacts intracérébraux, selon les besoins du patient. En haut à droite et en bas : illustration de l’électrode “A” de localisation amygdalienne pour ses plots internes (15 plots) en IRM.

B. Paradigme *looming-receding*

L’ étude se déroule au cours de l’hospitalisation pour enregistrement de SEEG. Dans les jours suivants l’implantation des électrodes (et donc à au moins 24h de l’anesthésie générale), nous

réalisons des ERPs via un paradigme *oddball* passif, identique à celui présenté aux chapitres 2 et 3 des études Express-Healthy et Express-Coma. Ce paradigme *oddball* inclut des sons standards (représentant 80 % de tous les sons), des déviants (représentant 20 % comprenant 6,7 % de *looming*, *receding* et *flat*), de mêmes caractéristiques acoustiques que celles décrites précédemment dans les chapitres 2 et 3. Les paradigmes auditifs sont présentés au patient via le logiciel Presentation Neurobehavioral System® permettant de synchroniser la présentation des stimuli auditifs avec l'enregistrement SEEG, recueilli à une fréquence d'échantillonnage de 2048 Hz.

C. Données cliniques recueillies

Pour chaque patient, on recueille systématiquement la sémiologie des crises, la localisation suspectée du réseau épileptogène, les résultats de l'IRM cérébrale (séquences morphologiques) et la latéralité manuelle. Le ressenti du patient concernant les différents stimuli « standards » et « déviants » *looming*, *receding* et *flat* sont également recueilli.

D. Analyse des signaux

Cette partie a été réalisée avec l'aide du Dr Anaïs Llorens, post-doctorante au sein de notre unité INSERM UMR 1266 de l'IPNP.

Le signal SEEG est d'abord rééchantillonné à 1000 Hz et filtré à 0.1 - 70 Hz (12 dB/octave), en prenant soin d'enlever le courant alternatif (50Hz et 4 harmoniques). Pour l'analyse en ERPs, les données continues sont filtrées avec un filtre passe-bas de 30Hz puis découpées en *epochs* en se basant sur les marqueurs du *stimTracker* : -100 ms pré-stimulus ; +800 ms post-stimulus. Les essais sont ensuite séparés en fonction des 4 conditions (*looming*, *receding*, *flat* et *standard*) puis moyennés par condition. Afin de nous focaliser sur deux régions d'intérêt (insula et amygdale), les plots présents au sein d'une même structure pour un patient donné sont moyennés entre eux, afin d'obtenir une électrode moyenne par structure et par patient. Nous avons plus spécifiquement analysé les plots du cortex auditif, de l'insula (en dichotomisant l'insula antérieure et l'insula postérieure, de part et d'autre du sillon central de l'insula) et des noyaux amygdaliens. Nous avons défini deux périodes *d'intérêt a priori* (150-250 ms et 550-650 ms), en lien avec nos résultats de l'étude menée chez les sujets sains (chapitre 2). Cette partie de l'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011)(213).

E. Analyses statistiques

La comparaison statistique des ERPs selon les différentes conditions (*looming*, *receding*, *flat* et *standard*) a été réalisée grâce au logiciel Fieldtrip par des tests de permutation basés sur les clusters réalisés sur la fenêtre -100; +800 ms (Maris & Oostenveld, 2007)(217). La significativité a été évaluée via des F-tests pour la comparaison des 3 conditions (avec un seuil alpha unilatéral = 0.05, 1000

permutations). Nous avons évalué les différences statistiques entre les conditions 2 à 2, à la manière de tests post-hocs, de type t-tests avec un seuil alpha bilatéral à 0.05 (réduit à 0.025 pour chaque extrémité, 1000 permutations).

Résultats préliminaires

A ce jour, 15/20 patients ont été inclus dans l'étude Express-Intra. Concernant le ressenti des stimuli décrit par les 10 participants interrogés, 7/10 percevaient la différence de durée, 5/10 des modifications d'intensité, 3/10 décrivaient des sons s'approchant/s'éloignant du sujet, 2/10 percevaient des sons de timbres différents (plus graves/aiguës).

Les résultats neurophysiologiques sont d'abord présentés au niveau des aires cérébrales auditives et de l'insula postérieure, puis spécifiquement sur certaines régions reconnues impliquées dans l'intégration de la valence émotionnelle des stimuli : l'insula antérieure et les noyaux amygdaliens.

A. Analyse des régions cérébrales auditives

Sur les 15 sujets analysés ce jour, 4 patients (4, 5, 6, 9) présentent des ERPs artéfactés (possiblement en lien avec une implantations majoritairement en ZE). Par ailleurs, les données du patient 14 n'ont pas encore été traitées du fait d'un problème technique.

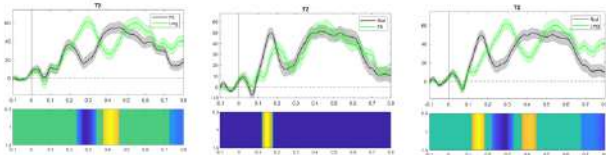
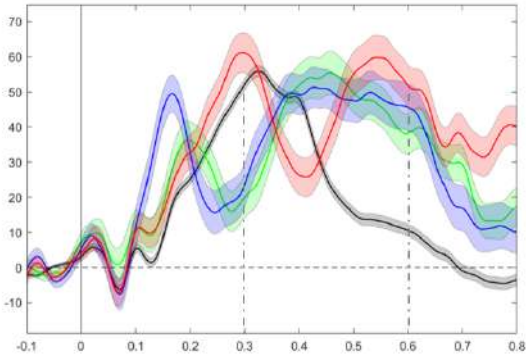
Sur les 11 patients analysables, 7 (Patient_1, 2, 7, 8, 11, 12, 15) présentent des réponses ERPs intra-cérébrales aux sons *looming*, *receding*, *flat* et *standard* relativement similaires aux réponses ERPs obtenues en EEG de surface chez les sujets sains (chapitre 2)(**Figure 4.2**). Chez ces patients, on met en évidence une première réponse autour de 50-80 ms après le début du son, visible pour les 4 stimuli. Cette réponse (tantôt positive tantôt négative) est compatible avec une réponse N100. En effet, la localisation de l'électrode en intra cérébral peut générer une réponse positive ou négative en fonction de l'orientation de celle-ci par rapport au générateur de cette réponse. De plus, comme il s'agit d'un enregistrement intra cérébral, la réponse N100 peut être enregistrée plus précocement, comparé à la latence attendue en EEG de surface. On observe ensuite un second ERP entre 150 et 250 ms après le début des sons. Celui-ci est plus ample pour les déviants *receding* (**Figure 4.2**, courbes bleues), comparé aux *looming*, *flat* et aux standards (courbes rouges, vertes et noires, respectivement). A partir de 300 ms, on peut observer une « chute » du potentiel évoqué au standard, en lien avec l'arrêt du son (**Figure 4.2**, courbes noires). Entre 500 et 700 ms, on observe une troisième réponse, qui est plus ample pour la condition *looming* chez la plupart des patients (courbes rouges), comparé aux conditions *receding et flat* (courbes bleues et vertes, respectivement).

Lorsque l'on compare les ERPs des différents déviants deux à deux (*flat vs looming* ; *flat vs receding* ; *looming vs receding*), on observe des différences statistiquement significatives ($p < 0.05$) :

- Patient_1 : entre les conditions *looming vs receding* et *receding vs flat*, principalement sur la période de temps 80-200 ms; l'ERP aux *receding* étant plus ample sur cette période précoce ; Entre les conditions *looming vs flat* sur la période de temps 250-800ms, l'ERP aux *looming* étant plus ample sur la période tardive.
- Patient_2 : entre les conditions *receding vs flat* (à 120-180 ms) et *receding vs looming* (à 120-180 ms et 400ms); l'ERP aux *receding* étant plus ample sur cette période précoce.
- Patient_7 : entre les trois conditions, sur la période 150-300 ms (*flat vs looming*) et 80-300 ms (*flat vs receding* et *looming vs receding*), l'ERP aux *receding* étant plus ample sur cette période précoce.
- Patient_8 : entre les conditions *flat vs receding*, sur la période 750-800 ms et entre les conditions *looming vs receding*, sur la période 580-650 ms ; Ainsi, l'ERP aux *looming* est plus ample sur ces périodes tardives.
- Patient_11 : entre *looming vs flat* (période 300-420ms) et entre *looming vs receding* (période 250-400ms) ; le *receding* étant plus ample sur cette période précoce.
- Patient_12 : Pas de différence statistiquement significatives entre les conditions.
- Patient_15 (électrodes au niveau du gyrus de Heschl) : entre *looming vs flat* (période 20-100ms et 300-400ms), entre *receding vs flat* (période 200-450ms), entre *looming vs receding* (période 200-450ms) ; L'ERP au *receding* étant plus ample sur la période précoce.

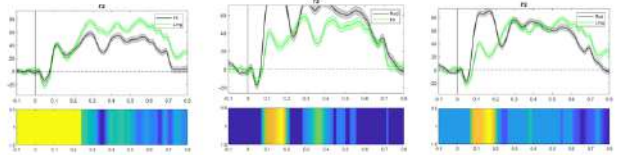
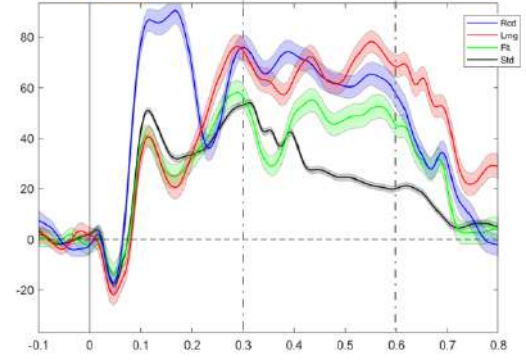
En résumé, les ERPs aux *receding* sont significativement plus amples sur la période de temps précoce (qui correspond à la période de la MMN), alors que les ERPs aux *looming* sont plus amples sur la période tardive (correspondant aux *late components* observés chez les sujets sains - chapitre 2). Ces réponses sont observées au niveau de plots de différentes régions différentes auditives : la partie postérieure du gyrus temporal moyen/supérieur, le gyrus de Heschl et le planum temporale pour les patients 1, 2, 7, 8, 11, 12, 15

Patient_02 : Gyrus temporal supérieur, portion moyenne



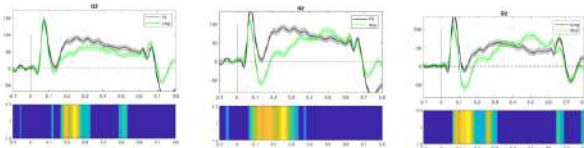
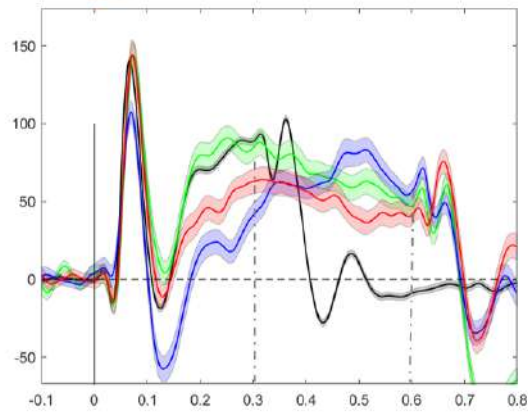
Flat vs looming Flat vs receding Looming vs receding

Patient_01 : Planum temporale



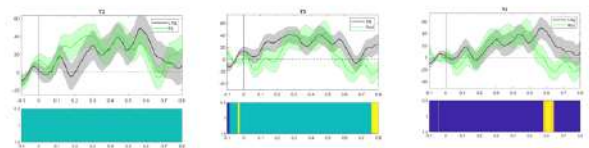
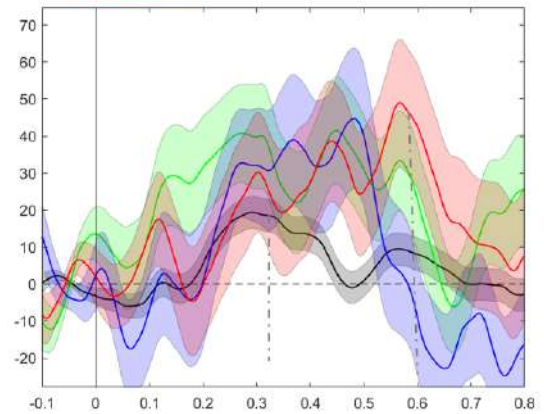
Flat vs looming Flat vs receding Looming vs receding

Patient_07 : Gyrus temporal supérieur, partie postérieure



Flat vs looming Flat vs receding Looming vs receding

Patient_08 : Gyrus temporal moyen, partie supérieure



Flat vs looming Flat vs receding Looming vs receding

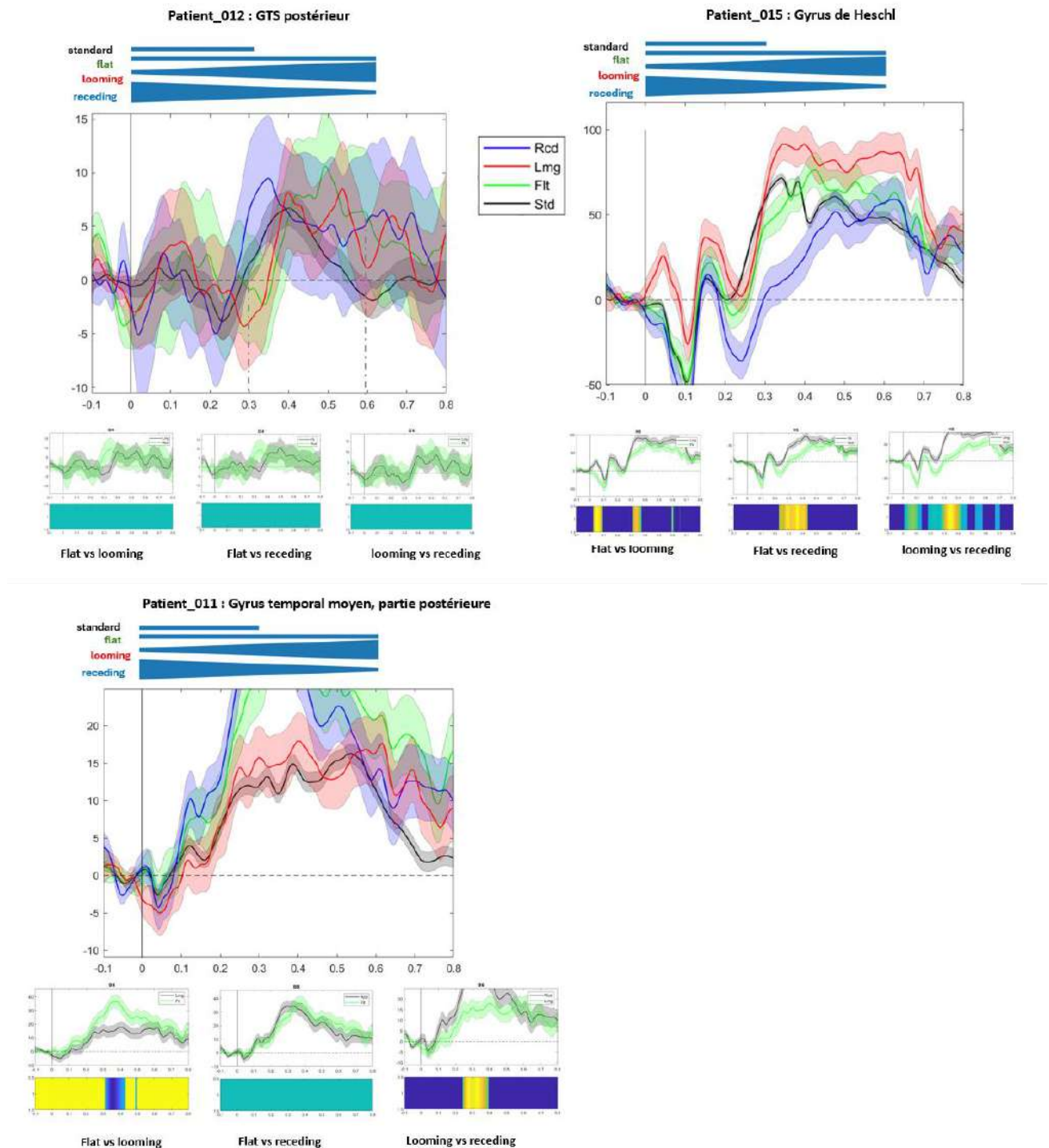


Figure 4.2. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des aires auditives ou à proximité. Les résultats des tests de permutation basés sur les clusters (t-test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les comparaisons *flat versus looming*; *flat versus receding* et *looming versus receding*. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t-tests bilatéraux). Les traits jaunes sur fond bleu indiquent que la condition 1 est plus ample que la condition 2 ($cond_1 > cond_2$); Les traits bleus sur fond jaune indiquent que $cond_2 > cond_1$. On note que les ERPs aux *receding* sont plus amples sur la période de temps précoce (s'étendant globalement de 150 à 250 ms, voir plus chez certains patients), comparés aux *looming* et aux flat. A la phase tardive (s'étendant globalement de 550 à 650ms, voire plus chez certains patients), les réponses ERPs aux

looming étaient plus amples, comparés aux *receding* et aux flat.

Focus : « aires cérébrales impliquées dans le traitement auditif » :

Comme d'autres aires sensorielles, le cortex auditif est organisé hiérarchiquement en aires primaires, secondaires et associatives. Le cortex auditif primaire est localisé au niveau du gyrus de Heschl (aires de Brodmann 41 et 42). Les cortex auditifs secondaires et associatifs sont organisés en « ceinture » par rapport à Heschl (**Figure 4.3**).

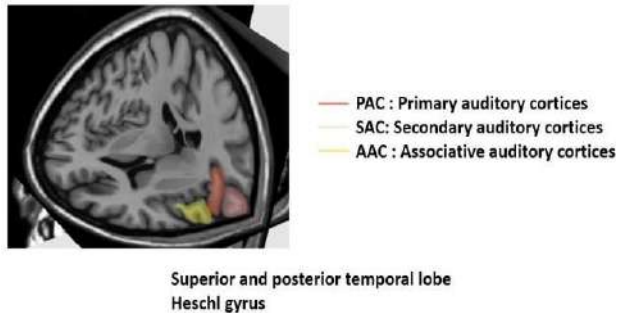


figure 4.3. Illustration du cortex auditif primaire, secondaire et associatif en IRM (Issue de Giroud et al., 2020)(218).

Cortex auditif primaire : Cette portion de la surface supérieure du lobe temporal (correspondant aux aires 41, 42 de Brodmann) est appelée aussi gyrus de Heschl (du nom de Richard Heschl, un anatomiste autrichien). Elle est le siège des aires auditives primaires où s'effectuent les premiers traitements des informations auditives. Ces informations viennent des relais sous-corticaux: colliculi inférieurs puis corps genouillés médians des thalami, suivant la voie des afférences sensorielles auditives. Le cortex auditif primaire est caractérisé par une organisation tonotopique, qui est une projection point par point reproduisant l'architecture de la cochlée qui répartit les signaux suivant la hauteur de la fréquence des ondes sonores. Ce cortex permet de distinguer et mémoriser les différentes fréquences sonores (grave ou aiguë), mais aussi de connaître l'intensité du son, sa durée et son timbre.

Cortex auditif secondaire (également appelées aires associatives auditives) : les régions qui entourent le cortex auditif primaire sont appelées "aires de la ceinture" (aire 22 de Brodmann). Elles constituent le cortex auditif secondaire qui va permettre les traitements auditifs de plus « haut niveau » cognitif. Elles reçoivent ainsi des afférences sensorielles plus diffuses, issues de différents noyaux du thalamus. L'aire de Wernicke se situe à l'arrière du cortex auditif primaire (sur le *planum temporale*, débordant en partie sur le lobe pariétal), dans l'hémisphère dominant pour le langage. Celle-ci permet la compréhension des mots du langage et la catégorisation de ces mots (par exemple : mots concrets ou abstraits...). Dans le lobe temporal droit, les aires de la ceinture sont impliquées dans le traitement de la musique, la prosodie du langage, la tonalité, la reconnaissance de la voix (Schreiner et Winer, 2007)(215). Il existe en effet une tonotopie plus stricte au niveau de Heschl de l'hémisphère non dominant, ce qui a été démontré par des enregistrements intracérébraux (Liégeois-Chauvel et al., 2001)(219). Enfin, l'insula postérieure est également impliquée dans le traitement auditif, et en particulier dans la reconnaissance des sons non verbaux, des voix (incluant sa propre voix) et de la musique (Habib et al., 1995)(220).

Activations spécifiques des aires auditives liées aux sons *looming* et *receding* : Concernant le traitement auditif des sons présentant des modifications d'intensité, il a été montré chez des sujets sains évalués en IRMf que l'activation cérébrale augmentait avec l'intensité sonore, au niveau de tous les relais du système auditif (tronc cérébral, thalamus et cortex). Au niveau cortical, la plus forte croissance du signal BOLD en IRMf liée à l'intensité du stimulus était observée dans les structures postérieures médiales des premiers gyri de Heschl (HGpm), mais également dans les parties centrales du gyrus de Heschl (HGc) et le *planum temporale* (PT). Cette relation « réponse corticale-intensité sonore » diminuait progressivement le long du gyrus de Heschl vers les sections antérolatérales

(HGal), qui étaient peu affectées par l'intensité sonore, surtout dans l'hémisphère gauche (Behler et Upperkamp., 2016)(151). La dépendance à l'intensité la plus robuste semble donc être généralement retrouvée dans le cortex auditif primaire (Brechmann et al., 2002; Woods et al., 2009)(221,222), qui correspond approximativement aux deux tiers médiaux du gyrus de Heschl chez les humains (Rademacher et al., 2001)(223).

B. Insula postérieure

6 patients présentent une implantation dans l'insula, dont 4 dans au niveau de l'insula postérieure (patients 10, 11, 15 et 16). On observe chez eux des réponses ERPs relativement similaires à celles obtenues au niveau du cortex auditif (**figure 4.4**) :

- Patient_10 : entre *looming vs flat* à 700ms, entre *receding vs flat* à 150-300 ms et 600-700 ms, entre *receding et looming* à 100-250 ms et 550-700 ms ; L'ERP aux *receding* était plus ample sur la période précoce, alors que *looming* étant plus ample sur la période tardive.
- Patient_11 : entre *looming vs flat* (période 250 ms, 650-750 ms et 800 ms), entre *receding vs flat* (période 100 ms, 300-370 ms), entre *receding vs looming* (période 100 ms, 200-400 ms, 650-750 ms) ; Ainsi, l'ERP aux *receding* est plus ample sur la période précoce; à *contrario*, la réponse aux *looming* est plus ample sur la période tardive
- Patient_015 : entre *looming vs flat* (période 80 ms, 250-650ms et 800 ms), *receding vs flat* (période 100-600ms), entre *looming et receding* (période 50-400ms)
- Patient_016 : entre *looming vs flat* (à 220 ms) et *looming vs receding* (à 550 et 790ms)

Ces résultats ne sont pas totalement inattendu, étant donné le rôle de l'insula postérieure dans le traitement auditif (voir *focus* : « *aires cérébrales impliquées dans le traitement auditif* »).

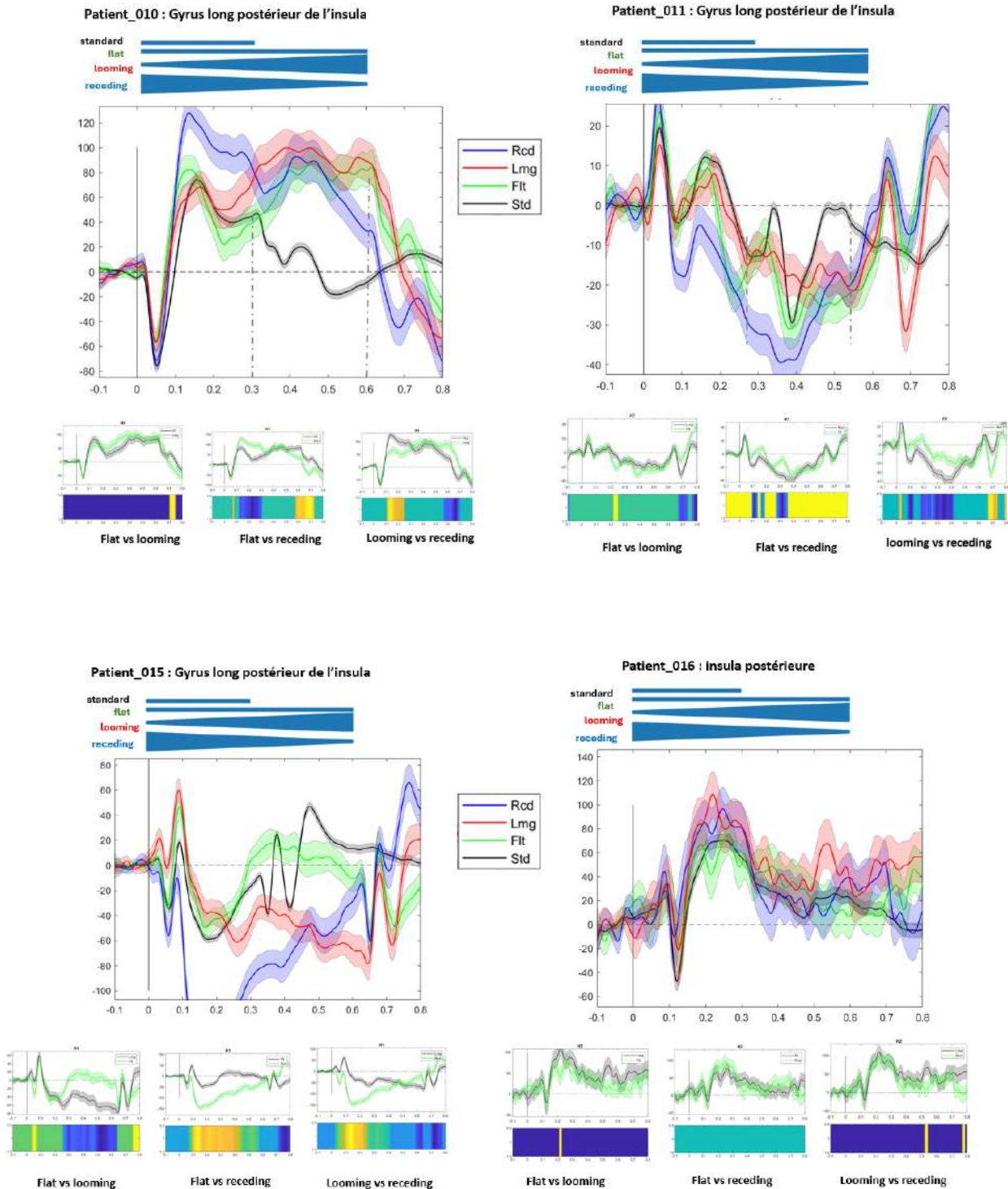


Figure 4.4. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots insulaires postérieurs. Les résultats des tests de permutation basés sur les clusters (t-test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les comparaisons *flat versus looming*; *flat versus receding* et *looming versus receding*. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t-tests bilatéraux). Les traits jaunes sur fond bleu indiquent que la condition 1 est plus ample que la condition 2 ($cond_1 > cond_2$); Les traits bleus sur fond jaune indiquent que $cond_2 > cond_1$. Chez la majorité des patients, les ERPs aux *receding* sont plus amples sur la période de temps précoce, comparés aux *looming* et aux *flat*. A la phase tardive, les *looming* sont associés à des réponses ERPs plus amples, comparés aux *receding* et aux *flat*.

C. Insula antérieure

L'insula antérieure semble être une structure importante à explorer dans notre étude. En effet, cette aire est activée lors du rappel d'événements personnels émotionnels de joie, de colère, de peur et de tristesse (Damasio et al., 2000 ; Phan et al., 2002)(224,225). L'insula antérieure constitue également une structure centrale du réseau attentionnel/de saillance (*saliency network*), permettant d'identifier le stimulus le plus pertinent à traiter, afin d'amener l'individu à générer le comportement le mieux adapté face à la situation (Menon et al., 2010)(226).

Parmi les 6 patients présentant des électrodes insulaires, 3 présentent des plots dans l'insula antérieure, définie comme antérieure au sillon central de l'insula (patients 8, 13 et 15) (**figure 4.5**) :

- Patient 8 : on observe une réponse aux *receding* significativement plus ample dans la fenêtre temporelle 150-250 ms, comparé aux *looming* et aux *flat*. Il n'existait pas de différence significative sur la période tardive 550-650 ms.
- Chez le patient 13 et bien que les courbes soient relativement artéfactées, la réponse aux *receding* était également significativement plus ample comparé aux *flat* et aux *looming*, dans la fenêtre temporelle 350 et 400ms.
- Pour le patient 15, on observe une réponse aux *receding* significativement différente de la réponse aux *flat* et aux *looming*, sur la période 100-200ms et 350-400ms.

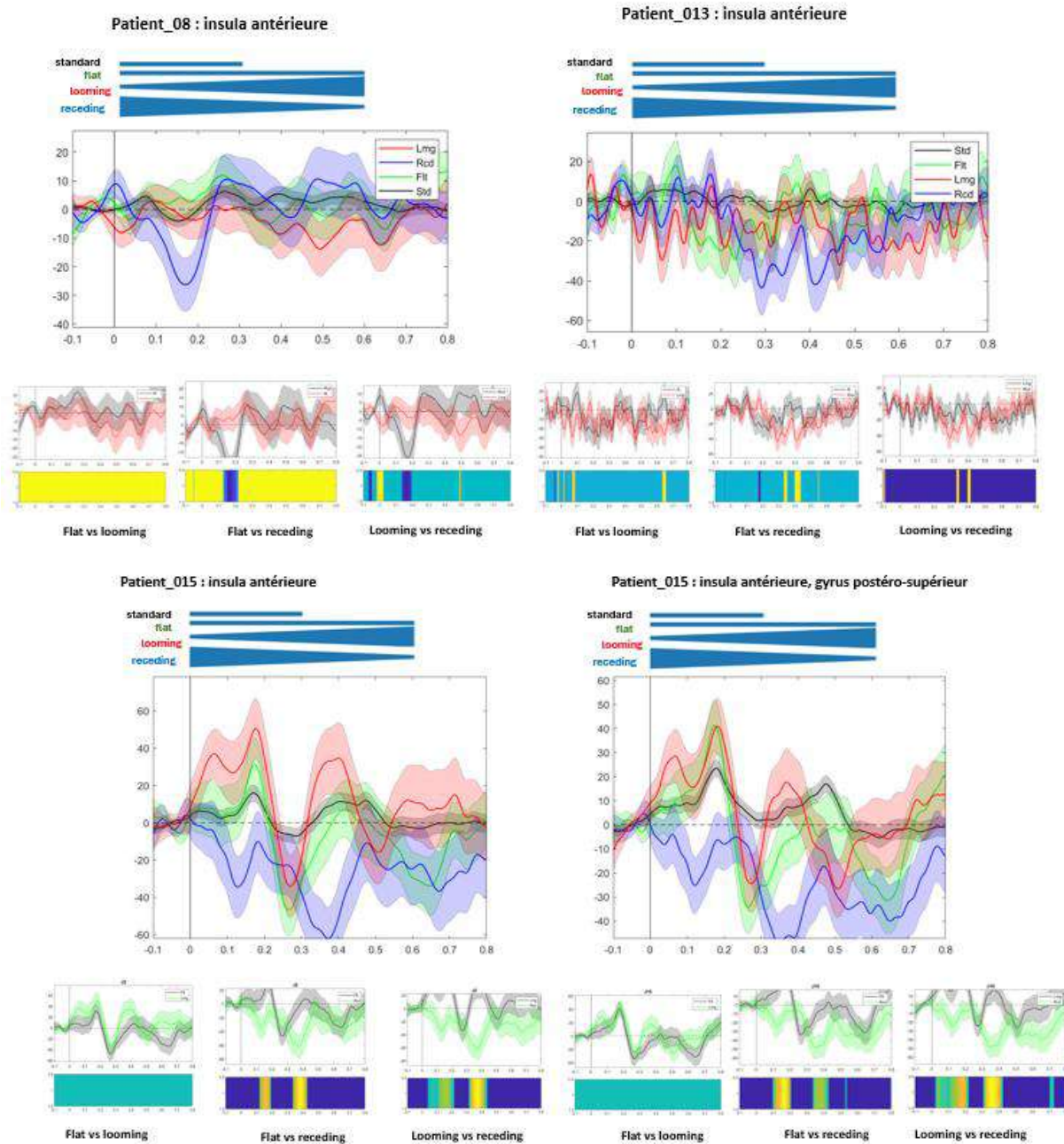


Figure 4.5. Réponses ERPs générées aux standards (noir), looming (rouge), receding (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots insulaires antérieurs et moyens. On présente ici les ERPs au niveau de la moyenne des électrodes de l'insula antérieure et moyenne. Les résultats des tests de permutation basés sur les clusters (t-test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les comparaisons *flat versus looming*; *flat versus receding* et *looming versus receding*. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t-tests bilatéraux). Les traits jaunes sur fond bleu indiquent que la condition 1 est plus ample que la condition 2 ($cond_1 > cond_2$); Les traits bleus sur fond jaune indiquent que $cond_2 > cond_1$. On observe des différences statistiquement significatives entre les ERPs aux *looming* et aux *receding* chez les 3 patients.

D. Noyaux amygdaliens

Nous avons également évalué les réponses ERPs au niveau des noyaux amygdaliens. En effet, l'amygdale reçoit des afférences et envoie des efférences vers l'insula antérieure. De plus, l'amygdale est impliquée dans plusieurs fonctions d'intégration et de réponses comportementales/végétatives aux stimuli extérieurs au sujet, et en particulier dans le conditionnement à la peur et la réponse au stress (Scott et al., 1997 ; pour une revue, voir Phelps et LeDoux, 2005)(227,228). Enfin, cette structure est impliquée à la fois dans la perception consciente et inconsciente des stimuli émotionnels (Sergier et al., 2008 ; pour une revue, voir Tamietto et De Gelder, 2010)(209,229).

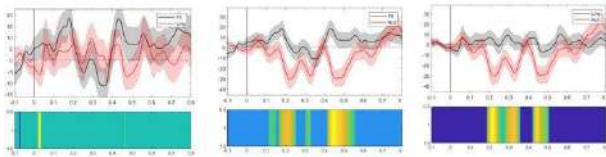
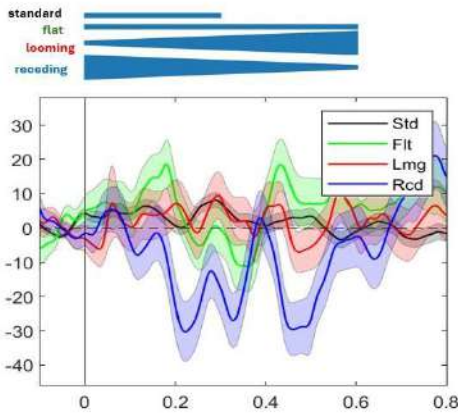
Six patients (patients 1, 2, 7, 12, et 15, 16) présentent des électrodes dans les noyaux amygdaliens. Parmi eux, les réponses ERPs sont artéfactés chez un patient (patient 12), les plots amygdaliens faisant partie de la ZE.

Lorsque l'on compare les ERPs des différents déviants deux à deux (*flat vs looming* ; *flat vs receding* ; *looming vs receding*), on observe des différences statistiquement significatives ($p < 0.05$) (**figure 4.6**):

- Patient_1 : entre les conditions *flat vs receding* et *looming vs receding*, sur les fenêtres temporelles 150-300 ms et 420-550 ms.
- Patient_2 : entre *flat vs looming*, sur les périodes 220-320 ms, 450 ms et 650-700 ms ; entre *flat vs receding* à 200-300 ms et 500-600 ms ; entre *looming vs receding*, sur la période 350-680 ms.
- Patient_7 : entre *flat vs looming*, sur les périodes 180-280 ms et à 550 ms ; entre *receding vs flat* à 650 ms ; entre *looming vs receding* à 500-700 ms.
- Patient_15 : entre *flat vs receding* à 370-400 ms ; entre *looming vs receding*, à 330-400 ms.
- Patient_16 : entre *flat vs receding* à 300ms.

Ces résultats suggèrent que les différents stimuli déviants *looming*, *receding* et *flat* entraînent des réponses amygdaliennes en ERPs différentes, sur des périodes de temps qui correspondent globalement aux périodes précédemment identifiées (150-250 ms voir jusqu'à 400 ms pour certains patients, et 500-700 ms)

Patient_01_amygdale

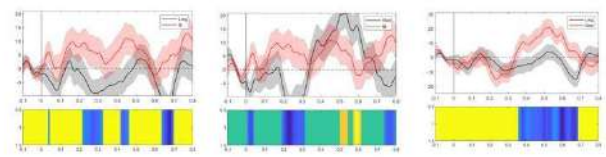
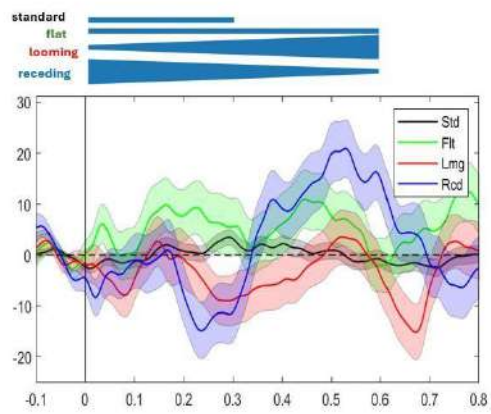


Flat vs Looming

Flat vs receding

Looming vs receding

Patient_02_amygdale

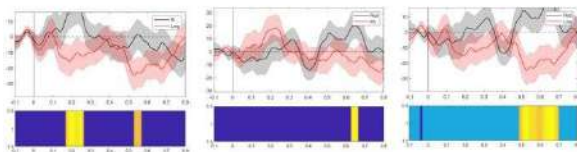
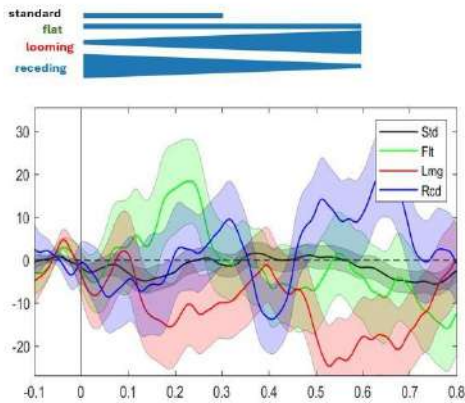


Flat vs looming

Flat vs receding

Looming vs receding

Patient_07_amygdale

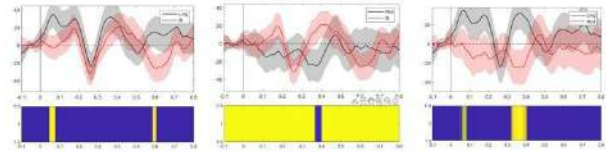
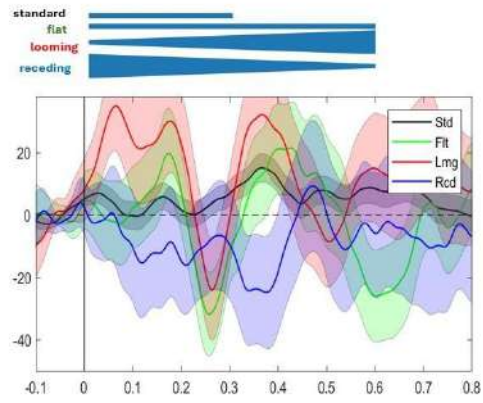


Flat vs looming

Flat vs receding

Looming vs receding

Patient_015_amygdale



Flat vs looming

Flat vs receding

Looming vs receding

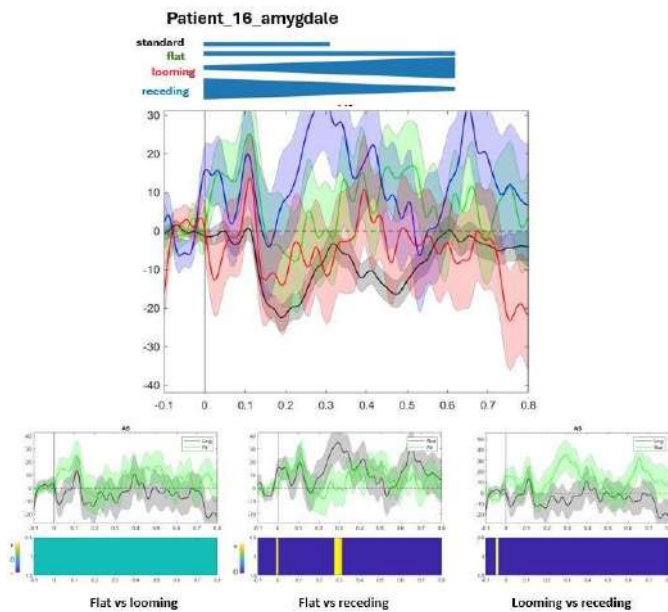


Figure 4.6. Réponses ERPs générées aux standards (noir), *looming* (rouge), *receding* (bleu) et flat (vert) au cours de la tâche passive, au niveau des plots amygdaliens. On présente ici la moyenne des électrodes des noyaux amygdaliens, pour chaque patient. Les résultats des tests de permutation basés sur les clusters (t-test, $p < 0.05$) sont affichés en dessous sur les comparaisons *flat versus looming*; *flat versus receding* et *looming versus receding*. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t-tests bilatéraux). Les traits jaunes sur fond bleu indiquent que la condition 1 est plus ample que la condition 2 ($cond_1 > cond_2$); Les traits bleus sur fond jaune indiquent que $cond_2 > cond_1$; On observe des différences statistiquement significatives entre les ERPs aux *looming* et aux *receding* chez 4 patients, des différences entre *receding* et *flat* chez les 5 patients, et des différences significatives entre *looming* et *flat* chez 3 patients.

E. Analyse temps-fréquences

Nous avons également complété nos analyses ERPs avec une analyse temps-fréquence des signaux SEEG. Cette analyse permet la décomposition du signal électrophysiologique en différentes bandes de fréquence dont on peut observer les modulations au cours du temps. Cette décomposition fréquentielle se base sur une analyse *en wavelet* dont le nombre de cycle augmente logarithmiquement avec la fréquence. Cette décomposition se fait avec un pas de 500ms sur la durée des *epochs* de l'analyse ERPs, auxquels deux secondes de signal ont été ajoutées avant et après afin de limiter les effets de bords, et enlevées à la fin de la décomposition. Les fréquences observées comportent les basses fréquences (de 4 à 30 Hz – autrement dit de θ à β) mais aussi les hautes fréquences dont principalement le *high frequency activity* (HFA) : 70-150Hz. L'HFA est connu pour être un corrélat électrophysiologique fiable de l'activité neuronale moyenne générée par les milliers de neurones qui se trouvent à proximité immédiate des électrodes d'enregistrement (Lachaux et al., 2012; Ray & Maunsell, 2011; Rich & Wallis, 2017; Watson et al., 2018)(230–233), alors que les ERPs reflètent un mélange de potentiels locaux et de potentiels conducteurs de volume provenant de sites éloignés (Lachaux et al., 2012)(230). De plus, la perception d'un stimulus auditif induit une activité gamma à 40 Hz et à des fréquences plus élevées, cette activité étant considérée

comme un indice de l'activation corticale liée au traitement de la tâche dans le cortex auditif (Crone et al., 2001)(234). Ainsi, il nous semblait intéressant de comparer les différences d'activités SEEG en fonction de nos stimuli, en particulier dans les bandes HFA (70-150 Hz). Nous présentons ici les différences statistiquement significatives dans l'ensemble des bandes de fréquence, en fonction des trois types de déviants comparés deux à deux (*looming vs flat, receding vs flat, looming vs receding*) (**figure 4.7**).

Nous identifions des différences significatives entre nos trois stimuli d'intérêt chez les patients 1, 7 et 15 :

- Patient_1, au niveau du gyrus temporal supérieur : il existe des différences significatives de signal SEEG entre les conditions *flat vs looming* et *flat vs receding*, dans la bande de fréquence bêta (20Hz), entre 600 et 800ms
- Patient_7, au niveau du gyrus temporal supérieur et postérieur : il existe des différences de signal SEEG entre les conditions *looming vs receding*, dans la bande gamma (60-80Hz, période 0-100ms), et dans les bandes alpha (10Hz), gamma (60-70Hz) et HFA (80 et 140Hz) sur la période 600- 700ms
- patient_15, dans l'insula postérieure : on note des différences de signal entre les conditions *flat vs looming* (bandes beta et gamma - 20-40Hz, période de 580-700ms), entre *flat vs receding* (HFA - 100Hz à 150ms), et entre *looming vs receding* (HFA 100-120Hz sur la période 150-200ms; bêta-gamma 20-40Hz sur la période 600-700ms; gamma - 60Hz, et HFA à 100Hz et 120Hz sur la période 600-700ms).

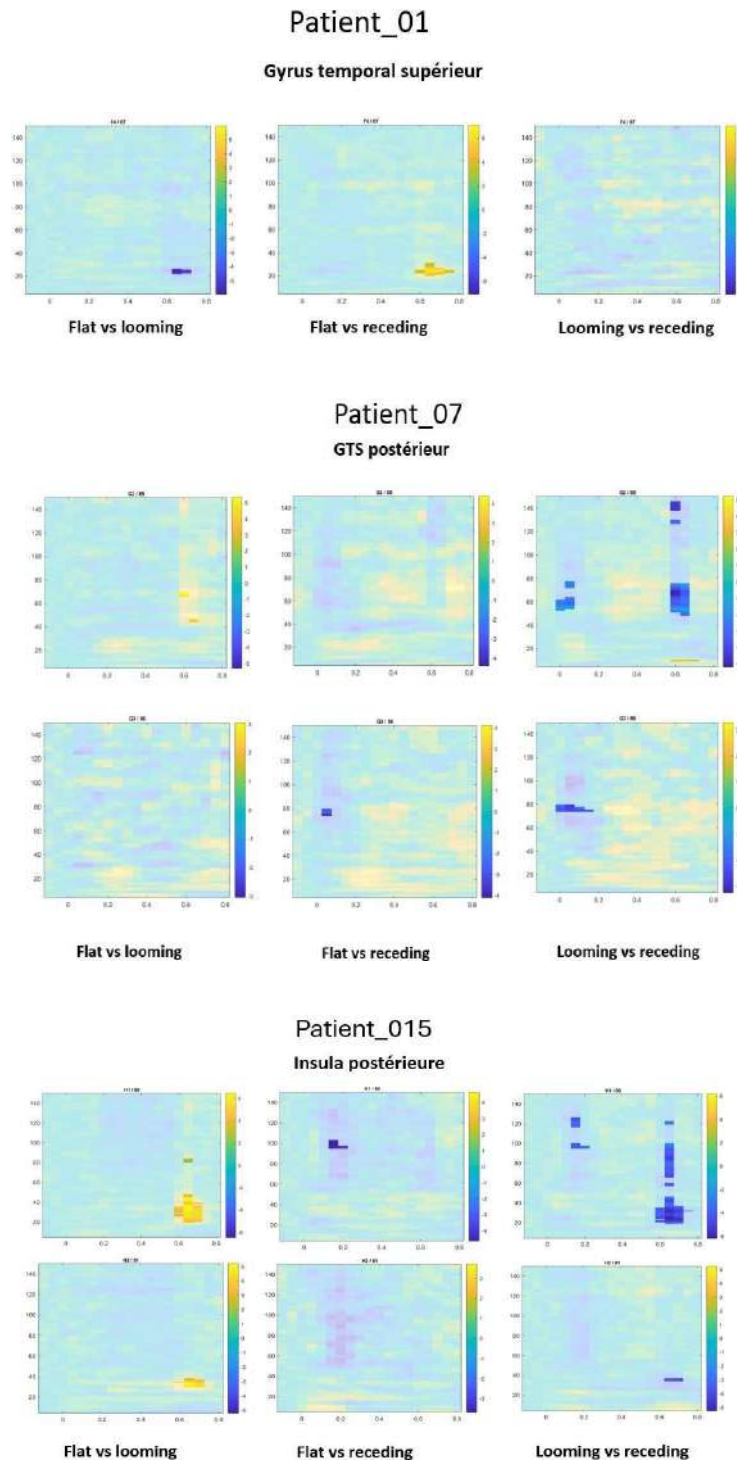


Figure 4.7. Analyses temps-fréquences chez les trois patients qui présentent des différences statistiquement significatives de signal SEEG, entre les trois stimuli *looming*, *receding* et *flat*. Les cartes de temps-fréquence représentent la soustraction de deux conditions. Les valeurs de la barre de couleur codent pour la direction du contraste significatif. La couleur des zones significativement différentes code pour la direction de la différence (t- tests bilatéraux).

Ces résultats suggèrent qu'il existe des différences d'activité EEG principalement dans la bande bêta et gamma entre les sons *looming*, *receding* et *flat*, au niveau des différentes fenêtres d'intérêt (précoce 100-200ms et tardive 600-700ms). Il est à noter que, dans notre étude, les différences sont principalement identifiées en regard des plots du cortex auditif, et qu'il n'existe pas de différence en regard des plots amygdaliens ou de l'insula antérieure. De plus, nous n'avons pas mis en évidence de différence chez la plupart des patients (patients 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 et 16).

Discussion

Cette étude, dont le recrutement est en cours et dont nous proposons ici une analyse intermédiaire, a pour objectif d'identifier les corrélats intracérébraux qui sous-tendent les réponses aux sons déviants présentant des différences dynamiques (*looming* ou *receding*) comparé à des sons de niveau constant (*flat*). Bien que les analyses soient préliminaires et les données acquises sur un nombre limité de patients actuellement, le premier constat dans cette étude est que les aires auditives et l'insula postérieure répondent de manière différente aux *looming*, *receding* et aux *flat*. Ces réponses différentes semblaient globalement corrélées aux caractéristiques physiques des stimuli. En effet, la réponse ERP précoce (150-250 ms) étant globalement plus ample pour les déviants *receding*, alors que la réponse tardive (550-650 ms) était plus ample pour les déviants *looming*. Ces résultats sont relativement concordants avec nos données observées chez les sujets sains (chapitre 2), et viennent conforter l'hypothèse selon laquelle les caractéristiques neurophysiologiques des ERPs en surface sont corrélées aux caractéristiques physiques/acoustiques des sons (le *receding* étant d'intensité maximale au début, alors que le *looming* est d'intensité maximale à la fin de la période de temps). Actuellement, il est difficile d'attester que ces réponses ERPs en intracérébral sont « purement » sensorielles et liées aux caractéristiques acoustiques des sons. Afin de répondre à cette question, nous pourrions utiliser le modèle TRF précédemment décrit dans l'étude « Express Healthy » (chapitre 2), afin de savoir si ces réponses aux *looming/receding* sont facilement prédictibles à partir des données du déviant *flat*, plaidant ainsi pour un mécanisme d'intégration sensoriel. Par ailleurs, ces résultats ne nous ont pas particulièrement surpris, puisqu'on analyse ici le cortex auditif et l'insula postérieure, structures hautement impliquées dans l'intégration des stimuli sonores (voir focus « aires cérébrales impliquées dans le traitement auditif »). De plus, nos résultats sont concordants avec les données de la littérature. Plusieurs études en SEEG ont ainsi montré que le cortex temporal supérieur est impliqué dans la détection des sons déviants au cours d'un *paradigm oddball* de MMN (Edwards et al., 2005; El Karoui et al., 2015; Halgren et al., 1995)(105,235,236), tout comme le cortex préfrontal latéral et le noyau accumbens (Dürschmid et al., 2016a, 2016b)(237,238). Par ailleurs, les analyses temps-fréquences objectivent (chez 3/15

patients seulement) des différences d'activité EEG dans la bande bêta et gamma entre les sons *looming*, *receding* et *flat*, dans nos fenêtres d'intérêt (globalement 100-200 ms et 600-700 ms) et en regard des plots du cortex auditif et de l'insula postérieure. Bien que ces résultats soient exploratoires, ils sont concordants avec les données de la littérature. En effet, une étude en SEEG a récemment montré une augmentation de l'activité dans la bande gamma haute (> 90 Hz) après visualisation d'images à valence émotionnelle négative (visages en colère) comparé à des images de visages heureux (Weidner et al., 2024)(239). Ces résultats méritent d'être confirmés sur un nombre plus important de patients.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence des différences de réponses ERPs entre nos trois conditions dans d'autres aires cérébrales, comme l'insula antérieure et l'amygdale, qui sont impliquées dans les processus attentionnels et émotionnels.

Au niveau de l'insula antérieure, les réponses ERPs étaient significativement différentes aux sons *receding* comparé aux *looming* et aux *flat*, dans la fenêtre temporelle 150-250 ms. Ces réponses ERPs différentes aux *receding* pourraient être en rapport avec le rôle « d'alerte émotionnelle » induit par celui-ci, possiblement lié à l'effet de surprise induit par l'intensité d'emblée maximale du son. D'une manière plus générale, nos résultats suggèrent que l'insula antérieure « répond » de manière différente selon le déviant utilisé, résultats à confirmer sur un plus grand nombre de patients. Ces résultats sont néanmoins concordants avec les données de la littérature, qui montrent en SEEG (Blenkman et al., 2019)(208) en IRMf (Nazimek et al., 2013 ; Sabri et al., 2004 ; Schall et al., 2003)(240–242) et en TEP (Müller et al., 2002)(243) que l'insula joue un rôle dans le *processing* auditif des stimuli, et en particulier dans la détection automatique des déviants. Le cortex insulaire joue également un rôle important dans diverses fonctions liées à la conscience intéroceptive, à la conscience du soi (Craig et al., 2009 ; Tsakiris et al., 2007)(244,245) et aux processus émotionnels (Phan et al., 2002)(225), les réponses ERPs différentes aux sons « dynamiques » vs « statiques » pouvant ainsi être la traduction de ces différentes fonctions.

Au niveau de l'amygdale, nous avons identifié des différences de réponses ERPs entre nos trois conditions, bien que les *patterns* soient hétérogènes entre les patients (tantôt le *receding* plus ample, tantôt le *looming*). Malgré tout, ces résultats suggèrent que ces stimuli sont intégrés par l'amygdale de manière différente. Comme dit précédemment, plusieurs études rapportent que les stimuli émotionnels non perçus consciemment induisent des changements neurophysiologiques et influencent le comportement du sujet envers le monde perçu consciemment (pour une revue, voir Tamietto et De Gelder, 2010)(209). Le fait que l'amygdale « réponde » de façon différente selon l'expressivité des stimuli auditifs rejoint également d'autres données acquises en SEEG (Domínguez-

Borràs et al., 2019)(246) et en IRMf (Koelsch et al., 2008; Mueller et al., 2011; Sander et al., 2005)(247–249). Enfin, une étude en SEEG avait 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 et al., 2005)(174).

En conclusion, ces réponses ERPs différentes aux *looming*, *receding* et flat au niveau de l’insula antérieure/moyenne et de l’amygdale pourraient constituer un argument fort en faveur de l’intégration du caractère émotionnel (conscient ou inconscient) du stimuli par le patient. Ces résultats apportent également des arguments importants pour expliquer l’absence de différence enregistrée chez les patients cérébrolésés explorés en EEG de surface (chapitre 3), en dépit de la perception différente de ces stimuli dans les études comportementales et d’imagerie fonctionnelle (chapitre 1 – introduction). Ainsi, nous projetons de poursuivre l’analyse des données ERPs et temps- fréquence en SEEG, en particulier au niveau des plots explorant les régions du système limbique nonencore évaluées (cortex cingulaire, par exemple).

Chapitre 5 – Discussion générale et conclusion

Ce travail de thèse s’est attaché à mettre en évidence de nouveaux marqueurs pronostiques chez des patients à la phase aiguë d’un trouble de conscience en soins critiques. Pour cela, nous avons évalué les réponses en ERPs à des sons à « valence émotionnelle », tels que le propre-prénom prononcé par une voix familière pour la P300, et des sons présentant des modifications dynamiques d’intensité reproduisant une impression de source s’approchant ou s’éloignant du sujet (*looming et receding*) pour la MMN. Nous avons comparé ces réponses ERPs à celles générées avec des sons « neutres » utilisés dans le cadre du soin courant, c’est-à-dire le propre prénom - VNF et des déviants constants/flat. Cette idée est née de discussions entre réanimateurs, neurophysiologistes et neuroscientifiques spécialisés en psychoacoustique, en particulier dans le traitement cognitif de stimuli auditifs personnalisés. En effet, les proches des patients inconscients en réanimation rapportent souvent une impression de réaction comportementale adaptée en réponse à leur voix, réactions souvent non objectivées par les soignants de réanimation. Ainsi, il apparaît que l’utilisation de sons « neutres » dans les paradigmes auditifs (utilisés en pratique clinique) ne sont possiblement pas les plus adaptés pour générer des réponses prédictives de l’évolution neurologique à long terme. L’hypothèse initiale était donc de vérifier que, si la perception émotionnelle nécessite de prêter une attention particulière aux stimuli, alors la démonstration de sa préservation chez un patient inconscient pourrait témoigner d’une activité corticale « riche » impliquant l’interaction de systèmes auditifs complexes, attentionnels et émotionnels. En bref, cette préservation pourrait refléter un

niveau de conscience supérieur et avoir un intérêt pronostique pour prédire l'évolution neurologique favorable.

Cette thèse a ainsi tenté de caractériser les bases neurales de la modulation de la réponse MMN et P300, en fonction de l'utilisation de sons « neutres » (MMN aux sons constants *flat*, P300 au propre prénom – VNF) et de sons à « valence émotionnelle » (MMN aux sons *looming* et *receding*, P300 au propre prénom - VF).

Pour cela, nous avons évalué différents paradigmes auditifs novateurs dans trois études prospectives, menés chez trois populations différentes :

- Des sujets sains, explorés avec le paradigme « *oddball looming-receding* » (étude Express-Healthy, *Cortex* 2024)
- Des patients à la phase aigüe d'un trouble de conscience, explorés avec les paradigmes « *oddball looming-receding* » et « *own name VF-VNF* » (étude Express-Coma, en cours)
- Des patients épileptiques implantés en SEEG, explorés avec le paradigme « *oddball looming-receding* » (étude Express-intra, en cours)

L'exploration d'une cohorte de sujets sains et de patients SEEG nous a permis d'associer à la question du pronostic des questions plus fondamentales, à savoir :

- « Existe-t-il des marqueurs d'attention et de traitement cognitif de l'expressivité des stimuli de paradigmes auditifs novateurs? »
- « Quelles sont les structures cérébrales plus activées au cours de l'écoute de sons *looming* et *receding* et avec quel décours temporel ? »

Notre hypothèse initiale était que les sons *looming* (comparé aux *receding* et aux *flat*) seraient à même de générer des réponses ERPs plus robustes, en lien avec l'activation d'aires spécifiques émotionnelles. Les résultats de nos trois études ne confirment pas complètement cette hypothèse.

Dans notre première étude « Express Healthy », nous avons mis en évidence que les réponses ERPs générées aux sons déviants *looming*, *receding* et *flat* présentaient des caractéristiques neurophysiologiques parfois différentes en terme de pic de latence, de pic d'amplitude et/ou d'aire sous la courbe. Visuellement, ces différences semblaient être corrélées aux caractéristiques acoustiques des sons. Nous avons alors modélisé les réponses ERPs aux *flat*, et les avons utilisées pour prédire les réponses ERPs aux *looming* et *receding*. Ainsi, nous avons confirmé notre impression sur la corrélation « acoustique/neurophysiologique », puisque notre modèle prédisait de manière satisfaisante les réponses ERPs aux *looming* et *receding*, suggérant que les mécanismes de

traitements de ces trois types de déviants étaient possiblement similaires. De plus, les sources corticales mises en évidence pour les trois déviants n'étaient pas significativement différentes. Ainsi, les différences de réponses MMN aux *looming et receding* étaient en fait possiblement expliquées par un encodage non linéaire au niveau de la périphérie auditive, ces différences observées « jusqu'au niveau de la MMN » étant la conséquence de leur morphologie physique particulière, amplifiée et intégrée par les mécanismes auditifs périphériques. Le contraste observé entre les effets visuellement saillant en ERPs et leur explication par les différences périphériques précoces rappelle donc que tous les effets corticaux ne résultent pas nécessairement de modulations descendantes par des variables décisionnelles de haut niveau (*top-down*), mais bien qu'une partie de cette amplification différentielle observée au niveau du cortex est réalisée précocement et efficacement par des mécanismes périphériques (*bottom-up*). Nous avons souligné les limites de notre étude, qui n'a pas évalué les réponses MMN au sein d'un paradigme *oddball* inversé « déviant court/standard long ». Nous n'avons pas non plus été en mesure d'évaluer les réponses tardives après 700 ms, du fait de la durée de nos *epochs* (-100 ;+800 ms). Ainsi, de nouveaux enregistrements chez des sujets sains pourraient être réalisés afin d'évaluer ces deux points. Enfin, nos résultats suggéraient également que les sons dynamiques *looming et receding* génèrent des réponses ERPs plus amples et donc potentiellement mieux visibles, comparé au flat. Ce point peut être un élément important pour évaluer les patients en soins critiques, afin de diminuer la variabilité inter-observateur. Nous avons donc poursuivi nos recherches avec l'étude « Express-Coma ».

Dans la seconde étude « Express Coma », nous avons évalué l'intérêt pronostique des réponses MMN et P300 enregistrées à la phase aigüe (72h) du trouble de conscience, ce qui n'avait quasiment jamais été fait jusqu'à présent. Nous avons mis en évidence que ces réponses étaient hautement prédictives de l'évolution neurologique favorable (si présentes) et défavorable (si absentes) à 3 mois. L'une des forces de notre étude était d'avoir utilisé une approche multimodale, intégrant différents marqueurs cliniques, de pupillométrie automatisée, de neurophysiologiques (EEG, PEAP, PEALM, N100, MMN, P300), de biologie et d'imagerie. Cette approche nous a permis d'identifier que les ERPs et certains biomarqueurs tels que la NFL pourraient être des marqueurs d'intérêt pour prédire l'évolution des patients dont le pronostic neurologique reste indéterminé. Dès que la totalité des patients seront inclus, nous proposerons d'utiliser le *Net Reclassification Index*, indice qui permettra de quantifier dans quelle mesure ces réponses ERPs « reclassent » les patients (de manière appropriée ou inappropriée) par rapport à l'algorithme pronostique des recommandations actuelles (Nolan et al., 2021)(38). Concernant l'apport pronostique des sons à valence émotionnelle, nos résultats suggèrent que la valeur pronostique de la P300 VF était supérieure à la P300 VNF, ce qui est cohérent avec les données actuelles sur l'effet de la voix du

proche chez des sujets sains et des patients cérébrólésés (cf chapitre 1). Nous n'avons pas prévu d'évaluer l'effet de la VF chez des sujets sains (étude 1) et en SEEG (étude 3), pour des raisons principalement organisationnelles. En conséquence, nous ne pouvons comparer nos résultats sur la VF vs VNF qu'au données de la littérature. Par ailleurs, les valeurs pronostiques des réponses MMN générées aux différents déviants *looming/receding/flat* semblaient relativement proches. Ainsi, nous n'avons pas mis en évidence de valeur ajoutée pronostique à l'utilisation de ces stimuli avec modifications dynamiques d'intensité. Pour tenter d'expliquer ce résultat, nous avons émis l'hypothèse qu'il puisse exister une indépendance entre les réseaux attentionnels (sous-jacents à la MMN) et les réseaux émotionnels probablement activés par nos stimuli *looming et receding* (Pourtois et al., 2013; Vuilleumier et al., 2001 ; Rossi & Pourtois, 2012)(187–189). 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 des réponses MMN enregistrées sur le scalp. Nous avons également évoqué la possibilité d'un manque de puissance statistique lié à l'effectif limité, ce qui nous incite à poursuivre le recrutement des 89 patients prévus initialement. Nous avons aussi évoqué que la technique d'enregistrement utilisée en réanimation (EEG 21 électrodes) ne permette pas de détecter des différences entre les sons flat et les sons *looming/receding*, et qu'un enregistrement EEG-HR 64 électrodes soit à même de le faire. Ces analyses en EEG-HR permettraient par ailleurs d'effectuer des analyses de connectivité cérébrale entre les différentes aires cérébrales, en l'occurrence ici entre le cortex auditif, les aires attentionnelles et les aires émotionnelles. Concernant les caractéristiques neurophysiologiques des réponses ERPs, nous avons identifié une tendance (non significative) à un allongement de la latence P300 avec l'utilisation du prénom – VF, sans différence d'amplitude. Sur ce point, nos données demeurent exploratoires car la plupart de nos patients présentaient des réponses P300 abolies. Ce résultat nécessitera d'être confirmé ou infirmé sur la cohorte finale. Afin d'explorer malgré tout ce résultat, nous proposons d'une part d'inverser l'ordre de passage des stimuli (afin de limiter le risque d'habituation du patient au fur et à mesure de l'évaluation) et de comparer les durées d'enregistrements vocaux VF/VNF pour chaque patient, afin de les corrélés aux latences des P300 VF/VNF. Du fait des données antérieures de la littérature et de nos résultats chez les sujets sains, nous avons également émis l'hypothèse que les sons à valence émotionnelle puissent générer des réponses ERPs plus amples et ainsi diminuer la variabilité inter-observateur de l'interprétation. Nous n'avons pas mis en évidence de différence d'amplitude de P300 VF vs VNF, et n'avons pas été en mesure de calculer l'amplitude des MMN *looming, receding* et flat. Pour explorer cette piste, nous allons proposer à un panel d'experts neurophysiologistes d'interpréter les données ERPs aux sons « neutres » vs « à valence émotionnelle », en aveugle de la modalité de stimulation. Enfin, l'une des

pistes potentielles que nous souhaitons investiguer était celle d'une absence d'effet des sons *looming et receding* du fait de l'enregistrement en EEG de surface, ces dispositifs ne permettant techniquement pas d'investiguer les sources cérébrales profondes potentiellement activées par nos stimuli (amygdale ou insula, par exemple)(Ternisien et al., 2023)(210). Nous avons donc poursuivi nos recherches avec l'étude « Express-intra ».

Dans cette troisième et dernière étude « Express-intra », notre objectif était de mieux comprendre les corrélats intracérébraux qui sous-tendent les réponses MMN obtenues à l'écoute du *paradigme oddball looming-receding*. Pour cela, nous avons cherché à savoir quelles étaient les aires cérébrales profondes physiologiquement sensibles aux variations dynamiques des sons *looming et receding*, via un enregistrement SEEG. Au niveau des aires auditives et de l'insula postérieure, nous avons mis en évidence des réponses ERPs significativement différentes entre *looming, receding et flat*, dont les caractéristiques neurophysiologiques semblaient corrélées aux caractéristiques physiques des stimuli. En effet, les réponses ERPs étaient hautement comparables à celles observées chez les sujets sains en EEG de surface (étude « Express Healthy »). Au niveau de l'insula antérieure, nous avons identifié que les réponses ERPs aux *receding* étaient plus amples, possiblement en lien avec le rôle « d'alerte émotionnelle » induit par la caractéristique physique « d'intensité maximale » du *receding*. Au niveau des noyaux amygdaliens, nous avons objectivé des réponses ERPs significativement différentes entre nos trois stimuli, suggérant que ceux-ci sont intégrés par l'amygdale de manière différente. Ces réponses ERPs différentes aux *looming, receding et flat* au niveau de l'insula antérieure et de l'amygdale pourraient constituer un argument fort en faveur de l'intégration du caractère émotionnel (conscient ou inconscient) des stimuli par le patient. Ces résultats apportent également des arguments importants pour expliquer l'absence de différence enregistrée chez les patients cérébrolésés explorés en EEG de surface (étude « Express-Coma »), en dépit de la perception différente des sons *looming* dans les études comportementales et d'imagerie fonctionnelle (chapitre 1 – introduction). Ces analyses sont exploratoires et nécessiteront d'être confirmées sur la cohorte de 20 patients prévus initialement. Enfin, des outils complémentaires pourront être utilisés tels que des mesures de la connectivité cérébrale (entre les aires auditives, les aires émotionnelles et attentionnelles, par exemple) afin de mieux préciser les modifications d'activité des réseaux cérébraux induites par nos stimuli expressifs. Le **tableau 4** résume les paradigmes auditifs utilisés, les principaux résultats et les compléments d'analyses envisagés pour nos trois études.

	Express-Healthy Etude prospective N=18 sujets sains, publiée dans <i>Cortex</i>	Express-Coma Etude prospective N=54/89 patients cérébro- lésés à la phase aiguë d'un trouble de conscience en cours de recrutement	Express-Intra Etude prospective N=15/20 patients épileptiques, SEEG intra-cérébrale en cours de recrutement
Paradigmes auditifs	<i>Oddball looming-receding</i> (MMN)	<i>Oddball looming-receding</i> (MMN) Own name VF – VNF (P300)	<i>Oddball looming-receding</i> (MMN)
Résultats principaux	<ul style="list-style-type: none"> - Différences de réponses ERPs aux <i>looming et receding</i> - Conséquence de leur morphologie physique des sons - Effets corticaux possiblement dépendant de mécanismes périphériques (<i>bottom-up</i>) plutôt que de modulations descendantes (<i>top-down</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - MMN et P300 hautement prédictives de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois - valeurs pronostiques supérieures des réponses P300 VF vs VNF, pour prédire l'évolution favorable - Valeurs pronostiques proches entre les MMN et <i>late components</i> générés aux sons <i>looming, receding</i> et flat - Tendance (non significative) à un allongement de latence P300 à la VF 	<p>1. ERPs :</p> <p>Cortex auditif et insulaire postérieur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Différence de réponses ERPs aux <i>looming et receding</i> - Caractéristiques neurophysiologiques semblant corrélées aux caractéristiques physiques des sons <p>Insula antérieure/moyenne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Différence de réponses ERPs aux <i>looming et receding</i> <p>Noyaux amygdaliens :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Différence de réponses ERPs aux <i>looming et receding</i> <p>2. Analyse temps fréquence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - différences d'activité dans la bande bêta et gamma entre les sons <i>looming, receding</i> et flat, au niveau du cortex auditif
Compléments d'analyses et pistes futures	<ul style="list-style-type: none"> - Inversion les rôles des stimuli déviants et standards - Analyse des réponses ERPs tardives (après 700ms) <p>- Exploration de l'effet des sons <i>looming/receding</i> au sein des chambres acoustiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion des 35 patients manquants, limitant le manque de puissance statistique - Corrélation latence P300 et durée des stimuli vocaux VF/VNF - Interprétation des réponses MMN et P300 aux différentes modalités par un panel d'expert neurophysiologistes <p>-Exploration de l'effet des sons <i>looming/receding</i> au sein des chambres acoustiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Inclusion des 5 patients manquants - Analyses des autres aires cérébrales implantées en ERP et en temps-fréquences - Analyses de connectivité entre aires auditives, émotionnelles et attentionnelles <p>- Exploration de l'effet des sons <i>looming/receding</i> au sein des chambres acoustiques</p>

Tableau 4 : Résumé des principaux résultats des trois études menées au cours de cette thèse. MMN : *mismatch negativity*; VF: voix familière; VNF: voix non familière, EEG: électroencéphalogramme; ERPs: *event related potentials*.

Concernant notre paradigme *oddball looming-receding*, nous avons utilisé des sons *looming/receding* via des modifications d'intensité. Bien que les données de la littérature suggèrent que ces modifications d'intensité reproduisent l'impression d'une source sonore approchante ou s'éloignant du sujet, il serait intéressant de reproduire nos résultats avec des sources auditives qui s'approchent et s'éloignent réellement du patient. Ces études pourront être réalisées au sein des chambres acoustiques, actuellement en cours d'installation en unité d'épileptologie SEEG et en neuro-réanimation au GHU PPNS. Ce projet a été développé en collaboration avec notre unité INSERM 1266 à l'IPNP (direction - Pr Turc, codirection équipe « neuropronostication » - Pr Sharshar, Pr Gavaret) et le laboratoire FEMTO-ST à Besançon (Dr Aucouturier). Ces chambres acoustiques comprendront un laboratoire de neurophysiologie et d'acoustique intégré et permettront de développer de nouveaux paradigmes auditifs, qui pourraient être utiles pour l'évaluation pronostique des patients présentant un trouble de conscience en soins critiques (Castro et al., 2015 ; Hu et al., 2020)(250,251). Elles pourraient également permettre d'envisager des aspects thérapeutiques, pour la prise en charge curative du délirium de réanimation par la musicothérapie, par exemple (Khan et al., 2020)(252). De plus, la chambre acoustique de réanimation sera dotée d'un équipement d'acquisition EEG-HR 256 électrodes, 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. La chambre acoustique en SEEG nous permettra de poursuivre notre évaluation des corrélats neuronaux sous-jacents aux réponses enregistrées avec nos paradigmes auditifs testés en réanimation.

En conclusion, cette thèse s'est attaché à explorer l'effet de sons à valence émotionnelle (voix familière et sons *looming/receding*) chez des sujets sains, des patients épileptiques en SEEG, et des patients à la phase aigüe d'un trouble de conscience en réanimation, afin de développer de nouveaux marqueurs pronostiques. Nous avons également tenté de comprendre les corrélats neuroanatomiques impliqués dans l'intégration des stimuli auditifs utilisés pour générer ces marqueurs pronostiques. Ces études constituent des premières données intéressantes pour développer des paradigmes auditifs novateurs, utilisables chez des patients de réanimation. Nous espérons pouvoir poursuivre cette approche « personnalisée » du stimulus auditif, afin d'impacter les capacités cognitives et attentionnelles des patients présentant un trouble de la conscience en soins critiques.

Références :

1. Luc G, Baert V, Escutnaire J, Genin M, Vilhelm C, Di Pompéo C, et al. Epidemiology of out-of-hospital cardiac arrest: A French national incidence and mid-term survival rate study. *Anaesth Crit Care Pain Med.* avr 2019;38(2):131-5.
2. Perkins GD, Callaway CW, Haywood K, Neumar RW, Lilja G, Rowland MJ, et al. Brain injury after cardiac arrest. *The Lancet.* oct 2021;398(10307):1269-78.
3. Lemiale V, Dumas F, Mongardon N, Giovanetti O, Charpentier J, Chiche JD, et al. Intensive care unit mortality after cardiac arrest: the relative contribution of shock and brain injury in a large cohort. *Intensive Care Med.* nov 2013;39(11):1972-80.
4. Pham V, Laghlam D, Varenne O, Dumas F, Cariou A, Picard F. Performance of OHCA, NULL-PLEASE and CAHP scores to predict survival in Out-of-Hospital Cardiac Arrest due to acute coronary syndrome. *Resuscitation.* sept 2021;166:31-7.
5. Maupain C, Bougouin W, Lamhaut L, Deye N, Diehl JL, Geri G, et al. The CAHP (Cardiac Arrest Hospital Prognosis) score: a tool for risk stratification after out-of-hospital cardiac arrest. *Eur Heart J.* 7 nov 2016;37(42):3222-8.
6. Paul M, Legriel S, Benghanem S, Abbad S, Ferré A, Lacave G, et al. Association between the Cardiac Arrest Hospital Prognosis (CAHP) score and reason for death after successfully resuscitated cardiac arrest. *Sci Rep.* 13 avr 2023;13(1):6033.
7. 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.* 5 déc 2013;369(23):2197-206.
8. 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.* 17 juin 2021;384(24):2283-94.
9. Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *N Engl J Med.* 12 déc 2019;381(24):2327-37.
10. Hoiland RL, Robba C, Menon DK, Citerio G, Sandroni C, Sekhon MS. Clinical targeting of the cerebral oxygen cascade to improve brain oxygenation in patients with hypoxic-ischaemic brain injury after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* sept 2023;49(9):1062-78.
11. Sekhon MS, Ainslie PN, Griesdale DE. Clinical pathophysiology of hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest: a « two-hit » model. *Crit Care Lond Engl.* 13 avr 2017;21(1):90.
12. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med.* déc 2021;47(12):1393-414.
13. Endisch C, Westhall E, Kenda M, Streitberger KJ, Kirkegaard H, Stenzel W, et al. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Evaluated by Brain Autopsy and Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol.* 1 nov 2020;77(11):1430.

14. Sandroni C, D'Arrigo S, Callaway CW, Cariou A, Dragancea I, Taccone FS, et al. The rate of brain death and organ donation in patients resuscitated from cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* nov 2016;42(11):1661-71.
15. 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.* juill 2018;128:204-10.
16. 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.* avr 1981;44(4):285-93.
17. 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.* 1 févr 2022;50(2):235-44.
18. 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.* juill 2016;42(7):1128-36.
19. Lybeck A, Cronberg T, Aneman A, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, et al. Time to awakening after cardiac arrest and the association with target temperature management. *Resuscitation.* mai 2018;126:166-71.
20. Dragancea I, Wise MP, Al-Subaie N, Cranshaw J, Friberg H, Glover G, et al. Protocol-driven neurological prognostication and withdrawal of life-sustaining therapy after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation.* août 2017;117:50-7.
21. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser.* 1972;10:1-286.
22. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain J Neurol.* 1 avr 2018;141(4):949-60.
23. 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.* mai 2020;27(5):741-56.
24. Benghanem S, Mazeraud A, Azabou E, Chhor V, Shinotsuka CR, Claassen J, et al. Brainstem dysfunction in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 6 janv 2020;24(1):5.
25. 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.
26. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil.* déc 2004;85(12):2020-9.
27. 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.* 27 juin 2019;380(26):2497-505.
28. Fischer D, Edlow BL. Coma Prognostication After Acute Brain Injury: A Review. *JAMA Neurol.* 4 mars 2024;

29. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol.* oct 2005;58(4):585-93.
30. 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.* 15 nov 2002;166(10):1338-44.
31. Rohaut B, Eliseyev A, Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Crit Care Lond Engl.* 9 mars 2019;23(1):78.
32. 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>
33. 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.
34. 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.* 5 déc 2001;286(21):2703-10.
35. 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.
36. 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.
37. Hayamizu M, Kodate A, Sageshima H, Tsuchida T, Honma Y, Mizugaki A, et al. Delayed neurologic improvement and long-term survival of patients with poor neurologic status after out-of-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study in Japan. *Resuscitation.* juill 2023;188:109790.
38. 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.* déc 2019;23(1):107.
39. 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.* août 1998;15(8):573-85.
40. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* mai 1957;2(5):200-15.
41. 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.* août 2009;80(8):876-80.
42. 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.* 27 août 2019;140(9):e517-42.

43. 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.
44. Stollings JL, Balas MC, Chanques G. Evolution of sedation management in the intensive care unit (ICU). *Intensive Care Med.* nov 2022;48(11):1625-8.
45. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med.* 18 mai 2000;342(20):1471-7.
46. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. 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.* sept 2018;46(9):e825-73.
47. Moseby-Knappe M, Westhall E, Backman S, Mattsson-Carlgrén N, Dragancea I, Lybeck A, et al. Performance of a guideline-recommended algorithm for prognostication of poor neurological outcome after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* oct 2020;46(10):1852-62.
48. Bongiovanni F, Romagnosi F, Barbella G, Di Rocco A, Rossetti AO, Taccone FS, et al. Standardized EEG analysis to reduce the uncertainty of outcome prognostication after cardiac arrest. *Intensive Care Med.* mai 2020;46(5):963-72.
49. Rossetti AO, Rabinstein AA, Oddo M. Neurological prognostication of outcome in patients in coma after cardiac arrest. *Lancet Neurol.* mai 2016;15(6):597-609.
50. Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* févr 2013;30(1):1-27.
51. Hirsch et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol* 2021 Jan 1;38(1):1-29 doi: 10.1097/WNP.0000000000000806.
52. 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.
53. 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.
54. 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.* 8 déc 2022;12(1):111.
55. Bouchereau E, Marchi A, Hermann B, Pruvost-Robieux E, Guinard E, Legouy C, et al. Quantitative analysis of early-stage EEG reactivity predicts awakening and recovery of consciousness in patients with severe brain injury. *Br J Anaesth.* 12 oct 2022;S0007-0912(22)00506-2.
56. Tziakouri A, Novy J, Ben-Hamouda N, Rossetti AO. Relationship between serum neuron-specific enolase and EEG after cardiac arrest: A reappraisal. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2023;151:100-6.

57. 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*. 11 août 2020;95(6):e653-61.
58. Vanat A, Lee JW, Elkhider H, Novy J, Ben-Hamouda N, Oddo M, et al. Multimodal Prediction of Favorable Outcome After Cardiac Arrest: A Cohort Study. *Crit Care Med*. 1 juin 2023;51(6):706-16.
59. Oddo M, Sandroni C, Citerio G, Miroz JP, Horn J, Rundgren M, et al. Quantitative versus standard pupillary light reflex for early prognostication in comatose cardiac arrest patients: an international prospective multicenter double-blinded study. *Intensive Care Med*. déc 2018;44(12):2102-11.
60. Benghanem S, Kubis N, Gayat E, Liodice A, Pruvost-Robieux E, Sharshar T, et al. Prognostic value of early EEG abnormalities in severe stroke patients requiring mechanical ventilation: a pre-planned analysis of the SPICE prospective multicenter study. *Crit Care Lond Engl*. 23 mai 2024;28(1):173.
61. Gao G, Wu X, Feng J, Hui J, Mao Q, Lecky F, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective, multicentre, longitudinal, observational study. *Lancet Neurol*. août 2020;19(8):670-7.
62. Sonnevile R, Mazighi M, Collet M, Gayat E, Degos V, Duranteau J, et al. One-Year Outcomes in Patients With Acute Stroke Requiring Mechanical Ventilation. *Stroke*. 27 juill 2023;
63. Bircak-Kuchtova B, Chung HY, Wickel J, Ehler J, Geis C. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: Are we on the track toward clinical implementation? *Crit Care Lond Engl*. 31 mai 2023;27(1):214.
64. 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.
65. 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.
66. Richter S, Winzeck S, Czeiter E, Amrein K, Kornaropoulos EN, Verheyden J, et al. Serum biomarkers identify critically ill traumatic brain injury patients for MRI. *Crit Care Lond Engl*. 29 nov 2022;26(1):369.
67. Sangare A, Marois C, Perlberg V, Pyatigorskaya N, Valente M, Zyss J, et al. Description and Outcome of Severe Hypoglycemic Encephalopathy in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*. avr 2023;38(2):365-77.
68. 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.
69. 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. *Resuscitation*. avr 2021;161:220-69.

70. Näätänen R, Picton T. The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure. *Psychophysiology*. 1987;24(4):375-425.
71. Liégeois-Chauvel C, Musolino A, Badier JM, Marquis P, Chauvel P. Evoked potentials recorded from the auditory cortex in man: evaluation and topography of the middle latency components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. mai 1994;92(3):204-14.
72. Näätänen R, Gaillard AW, Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)*. juill 1978;42(4):313-29.
73. Sams M, Paavilainen P, Alho K, Näätänen R. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. nov 1985;62(6):437-48.
74. 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*. déc 2018;121(6):1290-7.
75. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear*. févr 1995;16(1):38-51.
76. Rinne T, Degerman A, Alho K. Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study. *NeuroImage*. 15 mai 2005;26(1):66-72.
77. Lavikainen J, Huotilainen M, Pekkonen E, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Auditory stimuli activate parietal brain regions: a whole-head MEG study. *Neuroreport*. 30 déc 1994;6(1):182-4.
78. Schröger E, Wolff C. Fast preattentive processing of location: a functional basis for selective listening in humans. *Neurosci Lett*. 22 août 1997;232(1):5-8.
79. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. janv 2004;115(1):140-4.
80. 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*. août 2003;19(4):1395-404.
81. Giard MH, Lavikainen J, Reinikainen K, Perrin F, Bertrand O, Pernier J, et al. Separate representation of stimulus frequency, intensity, and duration in auditory sensory memory: an event-related potential and dipole-model analysis. *J Cogn Neurosci*. 1995;7(2):133-43.
82. Horváth J, Czigler I, Jacobsen T, Maess B, Schröger E, Winkler I. MMN or no MMN: no magnitude of deviance effect on the MMN amplitude. *Psychophysiology*. janv 2008;45(1):60-9.
83. 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.
84. Tsolaki A, Kosmidou V, Hadjileontiadis L, Kompatsiaris IY, Tsolaki M. Brain source localization of MMN, P300 and N400: aging and gender differences. *Brain Res*. 7 avr 2015;1603:32-49.
85. 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*. juin 2016;139(Pt 6):e30.

86. 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.* janv 2013;136(Pt 1):81-9.
87. King JR, Faugeras F, Gramfort A, Schurger A, El Karoui I, Sitt JD, et al. Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *NeuroImage.* déc 2013;83:726-38.
88. 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.* mai 2005;86(5):917-23.
89. Chennu S, Bekinschtein TA. Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol.* 2012;3:65.
90. Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review. *Brain Topogr.* juill 2014;27(4):467-79.
91. 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>
92. 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.* mai 2006;34(5):1520-4.
93. Glanzer M, Chapman RM, Clark WH, Bragdon HR. CHANGES IN TWO EEG RHYTHMS DURING MENTAL ACTIVITY. *J Exp Psychol.* sept 1964;68:273-83.
94. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science.* 26 nov 1965;150(3700):1187-8.
95. 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.* juin 2004;254(3):190-8.
96. Perrin F, García-Larrea L, Mauguière F, Bastuji H. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* déc 1999;110(12):2153-64.
97. Strauss M, Sitt JD, King JR, Elbaz M, Azizi L, Buiatti M, et al. Disruption of hierarchical predictive coding during sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 mars 2015;112(11):E1353-1362.
98. 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.* mars 1995;94(3):191-220.
99. Horn H, Syed N, Lanfermann H, Maurer K, Dierks T. Cerebral networks linked to the event-related potential P300. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* juin 2003;253(3):154-9.

100. Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 1. Effects of normal aging. *Neuropsychobiology*. 1998;37(1):20-7.
101. Baudena P, Halgren E, Heit G, Clarke JM. Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. III. Frontal cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. avr 1995;94(4):251-64.
102. Crottaz-Herbette S, Menon V. Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci*. mai 2006;18(5):766-80.
103. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 14 nov 1980;210(4471):803-5.
104. Hegerl U, Frodl-Bauch T. Dipole source analysis of P300 component of the auditory evoked potential: a methodological advance? *Psychiatry Res*. 16 mai 1997;74(2):109-18.
105. 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*. janv 2001;38(1):133-42.
106. Rektor I, Kaiiovský P, Bares M, Brázdil M, Streitová H, Klajblová H, et al. A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. mars 2003;114(3):463-71.
107. Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. févr 1984;59(1):72-6.
108. Barry RJ, Steiner GZ, De Blasio FM, Fogarty JS, Karamacoska D, MacDonald B. Components in the P300: Don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology*. juill 2020;57(7):e13371.
109. Courchesne E, Hillyard SA, Galambos R. Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. août 1975;39(2):131-43.
110. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. oct 2007;118(10):2128-48.
111. Barry RJ, Steiner GZ, De Blasio FM. Reinstating the Novelty P3. *Sci Rep*. 11 août 2016;6:31200.
112. Del Cul A, Baillet S, Dehaene S. Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol*. oct 2007;5(10):e260.
113. 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*. 3 févr 2009;106(5):1672-7.
114. Ortiz T, Martin Loeches M, Miguel F, Abdad EV, Puente AE. P300 latency and amplitude in the diagnosis of dementia. *J Clin Psychol*. mai 1994;50(3):381-8.
115. Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. oct 1992;9(4):456-79.

116. Berlad I, Pratt H. P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* sept 1995;96(5):472-4.
117. 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.* janv 1995;21(1):255-60.
118. Kurtz D, Naquet R. [Electroencephalographic study of functional metabolic encephalopathies and comas during parenteral alimentation]. *Ann Anesthesiol Fr.* 1977;18(12):997-1006.
119. Signorino M, D'Acunto S, Angeleri F, Pietropaoli P. Eliciting P300 in comatose patients. *Lancet Lond Engl.* 28 janv 1995;345(8944):255-6.
120. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* sept 2004;3(9):537-46.
121. Perrin F, Maquet P, Peigneux P, Ruby P, Degueldre C, Balteau E, et al. Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia.* 2005;43(1):12-9.
122. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage.* 15 mai 2006;31(1):440-57.
123. Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, Mair A, Ladurner G. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* déc 2006;77(12):1383-4.
124. 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.* janv 2008;1189:152-65.
125. 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.* avr 2006;1082(1):142-52.
126. Doradzińska Ł, Wójcik MJ, Paź M, Nowicka MM, Nowicka A, Bola M. Unconscious perception of one's own name modulates amplitude of the P3B ERP component. *Neuropsychologia.* oct 2020;147:107564.
127. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Brédart S, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol.* avr 2006;63(4):562-9.
128. Laureys S, Perrin F, Brédart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious Cogn.* sept 2007;16(3):722-41; discussion 742-745.
129. Squires KC, Wickens C, Squires NK, Donchin E. The effect of stimulus sequence on the waveform of the cortical event-related potential. *Science.* 17 sept 1976;193(4258):1142-6.
130. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol.* oct 2008;119(10):2224-30.
131. Cavinato M, Freo U, Ori C, Zorzi M, Tonin P, Piccione F, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state. *Brain Inj.* nov 2009;23(12):973-80.

132. Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2010;121(7):1032-42.
133. Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luauté J. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol.* 2015;6:1102.
134. Bekinschtein T, Leiguarda R, Armony J, Owen A, Carpintiero S, Niklison J, et al. Emotion processing in the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2004;75(5):788.
135. Sharon H, Pasternak Y, Ben Simon E, Gruberger M, Giladi N, Krimchanski BZ, et al. Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS One.* 2013;8(9):e74711.
136. Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology.* 20 mars 2007;68(12):895-9.
137. Plante-Hébert J, Boucher VJ, Jemel B. The processing of intimately familiar and unfamiliar voices: Specific neural responses of speaker recognition and identification. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250214.
138. Belin P, Zatorre RJ. « What », « where » and « how » in auditory cortex. *Nat Neurosci.* oct 2000;3(10):965-6.
139. Kolarik AJ, Moore BCJ, Zahorik P, Cirstea S, Pardhan S. Auditory distance perception in humans: a review of cues, development, neuronal bases, and effects of sensory loss. *Atten Percept Psychophys.* févr 2016;78(2):373-95.
140. Bidelman GM, Myers MH. Frontal cortex selectively overrides auditory processing to bias perception for looming sonic motion. *Brain Res.* janv 2020;1726:146507.
141. Seifritz E, Neuhoff JG, Bilecen D, Scheffler K, Mustovic H, Schächinger H, et al. Neural Processing of Auditory Looming in the Human Brain. *Curr Biol.* déc 2002;12(24):2147-51.
142. Kopčo N, Huang S, Belliveau JW, Raji T, Tengshe C, Ahveninen J. Neuronal representations of distance in human auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 3 juill 2012;109(27):11019-24.
143. Bach DR, Schachinger H, Neuhoff JG, Esposito F, Salle FD, Lehmann C, et al. Rising Sound Intensity: An Intrinsic Warning Cue Activating the Amygdala. *Cereb Cortex.* 1 janv 2008;18(1):145-50.
144. Neuhoff JG. Perceptual bias for rising tones. *Nature.* 10 sept 1998;395(6698):123-4.
145. Ponsot E, Susini P, Meunier S. A robust asymmetry in loudness between rising- and falling-intensity tones. *Atten Percept Psychophys.* avr 2015;77(3):907-20.
146. Behler O, Uppenkamp S. The representation of level and loudness in the central auditory system for unilateral stimulation. *NeuroImage.* 1 oct 2016;139:176-88.
147. Rosenblum LD, Carello C, Pastore RE. Relative effectiveness of three stimulus variables for locating a moving sound source. *Perception.* 1987;16(2):175-86.
148. Schiff W, Oldak R. Accuracy of judging time to arrival: effects of modality, trajectory, and gender. *J Exp Psychol Hum Percept Perform.* mai 1990;16(2):303-16.

149. Bach DR, Neuhoff JG, Perrig W, Seifritz E. Looming sounds as warning signals: The function of motion cues. *Int J Psychophysiol.* oct 2009;74(1):28-33.
150. Tajadura-Jiménez A, Väljamäe A, Asutay E, Västfjäll D. Embodied auditory perception: the emotional impact of approaching and receding sound sources. *Emot Wash DC.* avr 2010;10(2):216-29.
151. Romei V, Murray MM, Cappe C, Thut G. Preperceptual and stimulus-selective enhancement of low-level human visual cortex excitability by sounds. *Curr Biol CB.* 17 nov 2009;19(21):1799-805.
152. Leo F, Romei V, Freeman E, Ladavas E, Driver J. Looming sounds enhance orientation sensitivity for visual stimuli on the same side as such sounds. *Exp Brain Res.* sept 2011;213(2-3):193-201.
153. Alho K, Rinne T, Herron TJ, Woods DL. Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: a meta-analysis of fMRI studies. *Hear Res.* janv 2014;307:29-41.
154. Shestopalova LB, Petropavlovskaja EA, Semenova VV, Nikitin NI. Mismatch negativity and psychophysical detection of rising and falling intensity sounds. *Biol Psychol.* mars 2018;133:99-111.
155. Rinne T, Särkkä A, Degerman A, Schröger E, Alho K. Two separate mechanisms underlie auditory change detection and involuntary control of attention. *Brain Res.* 10 mars 2006;1077(1):135-43.
156. Altmann CF, Hiraumi H, Terada S, Adachi T, Votinov M, Ono K, et al. Preattentive processing of horizontal motion, radial motion, and intensity changes of sounds. *Neuroreport.* 23 oct 2013;24(15):861-5.
157. Näätänen R, Paavilainen P, Tiitinen H, Jiang D, Alho K. Attention and mismatch negativity. *Psychophysiology.* sept 1993;30(5):436-50.
158. Ponsot E, Susini P, Saint Pierre G, Meunier S. Temporal loudness weights for sounds with increasing and decreasing intensity profiles. *J Acoust Soc Am.* oct 2013;134(4):EL321-6.
159. Deneux T, Kempf A, Daret A, Ponsot E, Bathellier B. Temporal asymmetries in auditory coding and perception reflect multi-layered nonlinearities. *Nat Commun.* 1 sept 2016;7:12682.
160. Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumgartner C, et al. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* oct 2017;128(10):2070-7.
161. Zilany MSA, Bruce IC, Carney LH. Updated parameters and expanded simulation options for a model of the auditory periphery. *J Acoust Soc Am.* janv 2014;135(1):283-6.
162. Bruce IC, Erfani Y, Zilany MSA. A phenomenological model of the synapse between the inner hair cell and auditory nerve: Implications of limited neurotransmitter release sites. *Hear Res.* mars 2018;360:40-54.

163. Bishop DVM, O'reilly J, McArthur GM. Electrophysiological evidence implicates automatic low-level feature detectors in perceptual asymmetry. *Brain Res Cogn Brain Res*. juin 2005;24(1):177-9.
164. Cusack R, Carlyon RP. Perceptual asymmetries in audition. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. juin 2003;29(3):713-25.
165. Scharinger M, Lahiri A, Eulitz C. Mismatch negativity effects of alternating vowels in morphologically complex word forms. *J Neurolinguistics*. 1 juill 2010;23(4):383-99.
166. Højlund A, Gebauer L, McGregor WB, Wallentin M. Context and perceptual asymmetry effects on the mismatch negativity (MMNm) to speech sounds: an MEG study. 28 avr 2018 [cité 21 mars 2024]; Disponible sur: <https://osf.io/9azvh/>
167. Scharinger M, Bendixen A, Trujillo-Barreto NJ, Obleser J. A sparse neural code for some speech sounds but not for others. *PloS One*. 2012;7(7):e40953.
168. E A, C F, Jm G, D A, F M, F L, et al. Neurophysiological assessment of brain dysfunction in critically ill patients: an update. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* [Internet]. mai 2017 [cité 15 mai 2024];38(5). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28110410/>
169. 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*. mars 2007;118(3):606-14.
170. 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*. avr 2005;116(4):988-9.
171. Qin P, Di H, Yan X, Yu S, Yu D, Laureys S, et al. Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness. *Neurosci Lett*. 19 déc 2008;448(1):24-8.
172. Floyrac A, Doumergue A, Legriel S, Deye N, Megarbane B, Richard A, et al. Predicting neurological outcome after cardiac arrest by combining computational parameters extracted from standard and deviant responses from auditory evoked potentials. *Front Neurosci*. 2023;17:988394.
173. Benghanem S, Cariou A. Early brain imaging after cardiac arrest: Beware the red flags. *Resuscitation*. juill 2022;176:88-9.
174. Rohaut B, Calligaris C, Hermann B, Perez P, Faugeras F, Raimondo F, et al. Multimodal assessment improves neuroprognosis performance in clinically unresponsive critical-care patients with brain injury. *Nat Med*. 30 mai 2024;
175. Duez CHV, Grejs AM, Jeppesen AN, Schrøder AD, Sørøide E, Nielsen JF, et al. Neuron-specific enolase and S-100b in prolonged targeted temperature management after cardiac arrest: A randomised study. *Resuscitation*. janv 2018;122:79-86.
176. Moseby-Knappe M, Mattsson N, Nielsen N, Zetterberg H, Blennow K, Dankiewicz J, et al. Serum Neurofilament Light Chain for Prognosis of Outcome After Cardiac Arrest. *JAMA Neurol*. 1 janv 2019;76(1):64-71.

177. Levin H, Lybeck A, Frigyesi A, Arctaedi I, Thorgeirsdóttir B, Annborn M, et al. Plasma neurofilament light is a predictor of neurological outcome 12 h after cardiac arrest. *Crit Care Lond Engl.* 24 févr 2023;27(1):74.
178. Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlgrén N, Ståmmet P, Backman S, Blennow K, Dankiewicz J, et al. Serum markers of brain injury can predict good neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med.* sept 2021;47(9):984-94.
179. Moseby-Knappe M, Pellis T, Dragancea I, Friberg H, Nielsen N, Horn J, et al. Head computed tomography for prognostication of poor outcome in comatose patients after cardiac arrest and targeted temperature management. *Resuscitation.* oct 2017;119:89-94.
180. Silva S, Peran P, Kerhuel L, Malagurski B, Chauveau N, Bataille B, et al. Brain Gray Matter MRI Morphometry for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Crit Care Med.* août 2017;45(8):e763-71.
181. Benghanem S, Cariou A. CT-scan after cardiac arrest: Allegro ma non troppo. *Resuscitation.* juill 2023;188:109820.
182. Ferré F, Heine L, Naboulsi E, Gobert F, Beaudoin-Gobert M, Dailier F, et al. Self-processing in coma, unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Front Hum Neurosci.* 2023;17:1145253.
183. Pepe MS, Fan J, Feng Z, Gerds T, Hilden J. The Net Reclassification Index (NRI): a Misleading Measure of Prediction Improvement Even with Independent Test Data Sets. *Stat Biosci.* 1 oct 2015;7(2):282-95.
184. Lévi-Strauss J, Hmeydia G, Benzakoun J, Bouchereau E, Hermann B, Legouy C, et al. Discrepancies in the late auditory potentials of post-anoxic patients: Watch out for focal brain lesions, a pilot retrospective study. *Resuscitation.* juin 2023;187:109801.
185. Pourtois G, Schettino A, Vuilleumier P. Brain mechanisms for emotional influences on perception and attention: what is magic and what is not. *Biol Psychol.* mars 2013;92(3):492-512.
186. Vuilleumier P, Armony JL, Driver J, Dolan RJ. Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron.* juin 2001;30(3):829-41.
187. Rossi V, Pourtois G. State-dependent attention modulation of human primary visual cortex: a high density ERP study. *NeuroImage.* 1 mai 2012;60(4):2365-78.
188. Liégeois-Chauvel C, Bénar C, Krieg J, Delbé C, Chauvel P, Giusiano B, et al. How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: a single case study. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* nov 2014;60:82-93.
189. Jocoy EL, Arruda JE, Estes KM, Yagi Y, Coburn KL. Concurrent visual task effects on evoked and emitted auditory p300 in adolescents. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol.* nov 1998;30(3):319-28.
190. Wilson MJ, Harkrider AW, King KA. Effects of complexity of visual distracters on attention and information processing speed reflected in auditory p300. *Ear Hear.* 2012;33(4):480-8.

191. 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*. sept 2019;142:168-74.
192. Benghanem S, Nguyen L, Gavaret M, Mira J, Pène F, Charpentier J, et al. SSEP N20 and P25 amplitudes predict poor and good neurologic outcomes after cardiac arrest. *Ann Intensive Care*. 2022;12:25.
193. Lim JY, Oh SH, Park KN, Choi SP, Oh JS, Youn CS, et al. Prognostic value of brainstem auditory and visual evoked potentials in cardiac arrest patients with targeted temperature management. *Resuscitation*. juill 2021;164:12-9.
194. De Santis P, Lamanna I, Mavroudakos 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*. nov 2017;120:119-24.
195. Fischer C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 24 août 2004;63(4):669-73.
196. Klitholm M, Nørgaard Jeppesen A, Christensen S, Parkner T, Tybirk L, Kirkegaard H, et al. Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein as early prognostic biomarkers after Out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 29 sept 2023;109983.
197. Peran P, Malagurski B, Nemmi F, Sarton B, Vinour H, Ferre F, et al. Functional and Structural Integrity of Frontoparietal Connectivity in Traumatic and Anoxic Coma. *Crit Care Med*. août 2020;48(8):e639-47.
198. Mattia GM, Sarton B, Villain E, Vinour H, Ferre F, Buffieres W, et al. Multimodal MRI-Based Whole-Brain Assessment in Patients In Anoxoischemic Coma by Using 3D Convolutional Neural Networks. *Neurocrit Care*. août 2022;37(Suppl 2):303-12.
199. Sarton B, Tauber C, Fridman E, Péran P, Riu B, Vinour H, et al. Neuroimmune activation is associated with neurological outcome in anoxic and traumatic coma. *Brain J Neurol*. 4 avr 2024;147(4):1321-30.
200. Muehlschlegel S, Rajajee V, Wartenberg KE, Alexander SA, Busl KM, Creutzfeldt CJ, et al. Guidelines for Neuroprognostication in Critically Ill Adults with Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Neurocrit Care*. avr 2024;40(2):448-76.
201. 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.
202. McCarthy G, Wood CC. Intracranial recordings of endogenous ERPs in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1987;39:331-7.
203. Neshige R, Lüders H. Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. avr 1992;9(2):294-8.
204. Blenkmann AO, Collavini S, Lubell J, Llorens A, Funderud I, Ivanovic J, et al. Auditory deviance detection in the human insula: An intracranial EEG study. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. déc 2019;121:189-200.

205. Tamietto M, de Gelder B. Neural bases of the non-conscious perception of emotional signals. *Nat Rev Neurosci.* oct 2010;11(10):697-709.
206. Ternisien E, Cecchin T, Colnat-Coulbois S, Maillard LG, Koessler L. Extracting the Invisible: Mesial Temporal Source Detection in Simultaneous EEG and SEEG Recordings. *Brain Topogr.* mars 2023;36(2):192-209.
207. Bancaud J, Angelergues R, Bernouilli C, Bonis A, Bordas-Ferrer M, Bresson M, et al. Functional stereotaxic exploration (SEEG) of epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* janv 1970;28(1):85-6.
208. Bartolomei F, Wendling F, Vignal JP, Chauvel P, Liégeois-Chauvel C. Neural networks underlying epileptic humming. *Epilepsia.* sept 2002;43(9):1001-12.
209. Landré E, Chipaux M, Maillard L, Szurhaj W, Trébuchon A. Electrophysiological technical procedures. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* févr 2018;48(1):47-52.
210. Gavaret M, Dubarry AS, Carron R, Bartolomei F, Trébuchon A, Bénar CG. Simultaneous SEEG-MEG-EEG recordings Overcome the SEEG limited spatial sampling. *Epilepsy Res.* déc 2016;128:68-72.
211. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoix H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* févr 2018;48(1):5-13.
212. Bartolomei F, Chauvel P, Wendling F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain J Neurol.* juill 2008;131(Pt 7):1818-30.
213. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci.* 2011;2011:156869.
214. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods.* 15 août 2007;164(1):177-90.
215. Schreiner CE, Winer JA. Auditory cortex mapmaking: principles, projections, and plasticity. *Neuron.* 25 oct 2007;56(2):356-65.
216. Habib M, Daquin G, Milandre L, Royere ML, Rey M, Lanteri A, et al. Mutism and auditory agnosia due to bilateral insular damage--role of the insula in human communication. *Neuropsychologia.* mars 1995;33(3):327-39.
217. Brechmann A, Baumgart F, Scheich H. Sound-level-dependent representation of frequency modulations in human auditory cortex: a low-noise fMRI study. *J Neurophysiol.* janv 2002;87(1):423-33.
218. Woods DL, Stecker GC, Rinne T, Herron TJ, Cate AD, Yund EW, et al. Functional maps of human auditory cortex: effects of acoustic features and attention. *PLoS One.* 2009;4(4):e5183.
219. Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A, Werner C, Freund HJ, et al. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage.* avr 2001;13(4):669-83.

220. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci.* oct 2000;3(10):1049-56.
221. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *NeuroImage.* juin 2002;16(2):331-48.
222. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct.* juin 2010;214(5-6):655-67.
223. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron.* 20 oct 2005;48(2):175-87.
224. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Johnson M. Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature.* 16 janv 1997;385(6613):254-7.
225. Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(4):811-30.
226. Edwards E, Soltani M, Deouell LY, Berger MS, Knight RT. High gamma activity in response to deviant auditory stimuli recorded directly from human cortex. *J Neurophysiol.* déc 2005;94(6):4269-80.
227. El Karoui I, King JR, Sitt J, Meyniel F, Van Gaal S, Hasboun D, et al. Event-Related Potential, Time-frequency, and Functional Connectivity Facets of Local and Global Auditory Novelty Processing: An Intracranial Study in Humans. *Cereb Cortex N Y N 1991.* nov 2015;25(11):4203-12.
228. Dürschmid S, Edwards E, Reichert C, Dewar C, Hinrichs H, Heinze HJ, et al. Hierarchy of prediction errors for auditory events in human temporal and frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 14 juin 2016;113(24):6755-60.
229. Dürschmid S, Zaehle T, Hinrichs H, Heinze HJ, Voges J, Garrido MI, et al. Sensory Deviancy Detection Measured Directly Within the Human Nucleus Accumbens. *Cereb Cortex N Y N 1991.* mars 2016;26(3):1168-75.
230. Nazimek JM, Hunter MD, Hoskin R, Wilkinson I, Woodruff PW. Neural basis of auditory expectation within temporal cortex. *Neuropsychologia.* sept 2013;51(11):2245-50.
231. Sabri M, Kareken DA, Dziedzic M, Lowe MJ, Melara RD. Neural correlates of auditory sensory memory and automatic change detection. *NeuroImage.* janv 2004;21(1):69-74.
232. Schall U, Johnston P, Todd J, Ward PB, Michie PT. Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs. *NeuroImage.* oct 2003;20(2):729-36.
233. Müller BW, Jüptner M, Jentzen W, Müller SP. Cortical activation to auditory mismatch elicited by frequency deviant and complex novel sounds: a PET study. *NeuroImage.* sept 2002;17(1):231-9.
234. Craig ADB. How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci.* janv 2009;10(1):59-70.

235. Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, Haggard P, Fink GR. Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex N Y N 1991*. oct 2007;17(10):2235-44.
236. Naccache L, Gaillard R, Adam C, Hasboun D, Clémenceau S, Baulac M, et al. A direct intracranial record of emotions evoked by subliminal words. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 mai 2005;102(21):7713-7.
237. Weidner EM, Moratti S, Schindler S, Grewe P, Bien CG, Kissler J. Amygdala and cortical gamma-band responses to emotional faces are modulated by attention to valence. *Psychophysiology*. mai 2024;61(5):e14512.
238. Castro M, Tillmann B, Luauté J, Corneyllie A, Dailier F, André-Obadia N, et al. Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair*. sept 2015;29(8):734-42.
239. Hu Y, Yu F, Wang C, Yan X, Wang K. Can Music Influence Patients With Disorders of Consciousness? An Event-Related Potential Study. *Front Neurosci*. 2021;15:596636.
240. Khan SH, Xu C, Purpura R, Durrani S, Lindroth H, Wang S, et al. Decreasing Delirium Through Music: A Randomized Pilot Trial. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. 1 mars 2020;29(2):e31-8.

Annexe

Analyses de la sous-population « arrêt cardiaque » dans l'étude Express-Coma :

Marqueurs neurophysiologiques : PES et EEG	Pronostic favorable , n=15	Pronostic défavorable n=29	P value univariée
N20 absence bilatérale, n (%)	0 (0%)	19 (70%)	<0.001 (chi2)
N20 absence unilatérale, n (%)	0 (0%)	1 (4%)	0.99 (Fisher)
N20 présence bilatérale, n (%)	15 (100%)	6 (22%)	<0.001 (Chi2)
- Si N20 présence bilatérale : amplitude de N20-P25 en μ V, médiane (IQR)	2.0 (1.4-6.9)	1.8 (0.4-4.9)	0.31 (MW)
EEG hautement malin, n (%)	0 (0%)	10 (34%)	0.01 (Fisher)
Malignant EEG, n (%)	4 (27%)	15 (52%)	0.11 (Chi2)
benign EEG, n (%)	11 (73%)	4 (14%)	<0.001 (Chi2)
EEG rythme de fond :			
- continu et normovolté	14 (93%)	3 (10%)	<0.001 (Chi2)
- <i>Low voltage</i>	1 (7%)	8 (28%)	0.10 (Fisher)
- Discontinuous	0 (0%)	6 (21%)	0.08 (Fisher)
- Burst suppression or suppression	0 (0%)	12 (41%)	0.003 (Fisher)
EEG anomalies surajoutées :			
- aucune	12 (80%)	21 (72%)	0.72 (Fisher)
<i>Abondant periodic or rhythmic discharges</i>	3 (20%)	7 (24%)	0.99 (Fisher)
<i>-Electrographic seizures or status epilepticus</i>	0 (0%)	1 (3%)	0.99 (Fisher)
EEG aréactif	0 (0%)	21 (72%)	<0.001 (Chi2)
EEG réactif	15 (100%)	6 (22%)	<0.001 (Chi2)
Réactivité douteuse	0 (0%)	2 (7%)	0.54 (Fisher)

Tableau 1. Patterns EEG et réponses N20 aux PES, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. EEG : électroencéphalogramme; PES : potentiels évoqués somesthésiques; IQR : *inter quartile range* ; NE : non évaluable du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

Marqueurs cliniques et de pupillométrie	Pronostic favorable , n=15	Pronostic défavorable n=29	P value univariée
RPM absence bilatérale – 8 DM	0 (0%)	4 (17%)	0.28 (Fisher)
Cornéen absence bilatérale - 8 DM	0 (0%)	6 (25%)	0.08 (Fisher)
<i>Myoclonus</i> , n	4 (27%)	18 (62%)	0.03 (Chi2)
<i>Status myoclonus</i> , n	1 (7%)	13 (45%)	0.02 (Fisher)
Utilisation d'anti épileptiques	4 (27%)	11 (38%)	0.46 (Chi2)
NPI<2 -10 NE	0 (0%)	4 (17%)	0.28 (Fisher)-10 DM
NPI <3 – 10 NE	0 (0%)	5 (22%)	0.15 (Fisher) –
NPI score	4.3 (4.1-4.7)	3.8 (3.2-4.4)	0.046 (MW) –
Diametre pupillaire	2.7 (2.5-4.7)	2.6 (2.0-3.4)	0.13 (MW)
Best MIN (pupille min, la « meilleure » est la plus petite entre D et G)	2.2 (2.0-3.2)	2.0 (1.6-2.7)	0.28 (MW)
Best CH (constriction en %, la meilleure est la plus petite valeur)	24 (12-29)	9 (1-20)	0.002 (MW)
Best CV (<i>constriction velocity</i> , la meilleure est la plus petite)	1.39 (0.58-1.87)	0.68 (0.17-1.53)	0.04 (MW)
Best MCV (<i>maximal constriction velocity</i> , la meilleure est la plus petite)	2.2 (1.2-3.0)	0.86 (0.3-2.0)	0.01 (MW)
Best LAT (latence, la meilleure est la plus courte)	0.27 (0.23-0.27)	0.2 (0.17-0.27)	0.13 (MW)
Best DV (<i>dilatation velocity</i> , la meilleure est la plus basse)	0.62 (0.3 – 0.91)	0.18 (0.07-0.58)	0.01 (MW)

Tableau 2. Marqueurs cliniques et de pupillométrie automatisée, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. RPM : réflexe photomoteur ; NPI : *neurological pupil index* ; DM : données manquantes ; IQR : *inter quartile range*.

PEAP et PEALM	Pronostic favorable , n=15	Pronostic défavorable n=29	P value univariée
réponse V aux PEAP : absence bilatérale – 6 NE	13 (93%)	19 (79%)	0.38 (Fisher)
réponse V aux PEAP : absence unilatérale	0 (0%)	3 (13%)	0.28 (Fisher)
Latence III-V aux PEAP >2ms de manière bilatérale	3 (25%)	7 (44%)	0.43 (Fisher)
Latence III-V aux PEAP >2ms de manière unilatérale	5 (42%)	4 (25%)	0.43 (Fisher)
NA et PA aux PEALM : présence bilatérale	14 (100%)	11 (46%)	0.001 (Fisher)
NA et PA aux PEALM : absence bilatérale – 6 NE	0 (0%)	9 (38%)	0.01 (Fisher)
NA et PA aux PEALM : présence unilatérale	0 (0%)	4 (15%)	0.28 (Fisher)

Tableau 3. PEAP et PEALM, en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. PEAP : potentiels évoqués auditifs précoces ; PEALM : potentiels évoqués auditifs moyenne latence ; NE : non évaluable du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

Biomarqueurs	Pronostic favorable , n=15	Pronostic défavorable n=29	P value univariée
NSE à 48h, médiane (µg/l), IQR - 2 DM	24 (15-38)	146 (85-228)	<0.0001 (MW)
NSE à 72h, médiane (µg/l) IQR - 5 DM	17 (12-25)	201 (81-300)	<0.0001 (MW)
Cinétique ascendante de NSE - 3 DM	1 (7%)	17 (65%)	< 0.001 (Chi2)
Cinétique descendante de NSE - 3 DM	11 (79%)	1 (4%)	<0.001 (Chi2)
NFL à 24h, médiane (µg/l) IQR - 27 DM	51 (26-70)	200 (98-414)	0.03 (MW)
NFL à 48h, médiane (µg/l) IQR - 25 DM	161 (92-182)	2816 (1394– 4153)	0.0006 (MW)
NFL à 72h, médiane (µg/l) IQR - 27 DM	137 (115– 182)	2991 (1784– 4700)	0.002 (MW)
Cinétique ascendante de NFL	3 (60%)	9 (82%)	0.55 (Fisher)
Cinétique descendante de NFL : non réalisable car aucun patient n'a une cinétique descendante			
PS100b à 24h, médiane (µg/l) IQR - 31 DM	0.19 (0.11 – 0.47)	0.67 (0.34 – 1.66)	0.04 (MW)
PS100b à 48h, médiane (µg/l) IQR - 30 DM	0.13 (0.1 – 0.16)	0.29 (0.20 – 1.26)	0.01 (MW)
PS100b à 72h, médiane (µg/l) IQR - 31 DM	0.1(0.1-0.1)	0.23 (0.16-0.93)	0.02 (MW)
Cinétique ascendante de PS100b 31 DM	0 (0%)	1 (14%)	0.99 (Fisher)
Cinétique descendante de PS100b 31 DM	4 (80%)	4 (50%)	0.57 (Fisher)

Tableau 4. Biomarqueurs de lésions neuronales (NSE et NFL) et gliales (PS100b), en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. DM : données manquantes ; IQR : *inter quartile range* ; NFL : *neuro-filament light* ; NSE : *neurone-specific enolase* ; PS100b : protéine S100 beta.

P300, MMN, late component et N100	Pronostic favorable , n=15	Pronostic défavorable n=29	P value univariée
P300 VNF présente – 10 NE	14 (100%)	2 (10%)	<0.001 (Chi2)
P300 VF présente – 26 NE	8 (100%)	0 (0%)	<0.001 (Fisher)
MMN présente en Potentiels évoqués – 7 NE	13 (87%)	2 (9%)	<0.001 (Chi2)
MMN looming présente – 11 NE	11 (92%)	1 (5%)	<0.001 (Fisher)
MMN Receding présente – 11 NE	11 (92%)	2 (10%)	<0.001 (Fisher)
Late component FLAT présent – 13 NE	9 (90%)	2 (10%)	<0.001 (Fisher)
Late component looming présent – 11 NE	11 (92%)	1 (5%)	<0.001 (Fisher)
Late component receding présent – 11 NE	11 (92%)	2 (10%)	<0.001 (Fisher)
N100 présente en PE -5 NE	15 (100%)	6 (25%)	<0.001 (Chi2)

Tableau 5. Réponses ERPs (P300 VF, P300 VNF, MMN et late component aux looming/receding/flat et N100), en fonction de l'évolution neurologique favorable et défavorable à 3 mois. ERP : event related potentials ; MMN : mismatch negativity ; VF: voix familière; VNF: voix non familière ; NE : non évaluable du fait de réponses douteuses, artéfactées ou de données manquantes.

Variables	Sensitivity [95%CI]	Specificity [95%CI]	Positive predictive value (PPV) [95%CI]	Negative predictive value (NPV) [95%CI]	TP	TN	FP	FN
P300 VNF présente	100% (77-100)	90% (68-99)	88% (62-98)	100% (81-100)	14	18	2	0
P300 VF présente	100% (63-100)	100% (69-100)	100% (63-100)	100% (69-100)	8	10	0	0
MMN présente en potentiel évoqués	87% (60-98)	91% (71-99)	87% (60-98)	91% (71-99)	13	20	2	2
MMN présente looming	92% (62-100)	95% (76-100)	92% (62-100)	95% (76-99)	11	20	1	1
MMN présente receding	92% (62-100)	90% (70-99)	85% (55-98)	95% (75-100)	11	19	2	1
Late component flat présent	90% (55-100)	90% (70-99)	82% (48-98)	95% (75-100)	9	19	2	1
Late component looming présent	92% (62-100)	95% (76-100)	92% (62-100)	95% (76-100)	11	20	1	1
Late component receding présent	92% (62-100)	90% (70-99)	85% (55-98)	95% (75-100)	11	19	2	1

Tableau 6. Valeurs pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution favorable à 3 mois. VF : voix familière ; VNF : voix non familière ; MMN : *mismatch negativity*.

Variables	Sensitivity [95%CI]	Specificity [95%CI]	Positive predictive value (PPV) [95%CI]	Negative predictive value (NPV) [95%CI]	TP	TN	FP	FN
EEG bénin	73% (45-92)	86% (69-96)	73% (45-92)	86% (68-96)	11	25	4	4
EEG réactif	100% (78-100)	78% (58-91)	71% (48-89)	100% (84-100)	15	21	6	0
NSE < 41 µg/L à 48h	80% (52-96)	93% (76-99)	86% (57-98)	89% (72-98)	12	25	2	3
NSE < 41 µg/L à 72h	92% (64-100)	92% (75-99)	86% (57-98)	96% (80-100)	12	24	2	1
NSE < 17 µg/L à 48h	33% (12-62)	100% (87-100)	100% (48-100)	73% (56-86)	5	27	0	10
NSE < 17 µg/L à 72h	46% (19-75)	100% (87-100)	100% (54-100)	79% (61-91)	6	26	0	7
NFL < 100 ng/L à 24h	82% (48-98)	64% (41-83)	53% (28-77)	88% (62-98)	9	14	8	2
NFL < 100 ng/L à 48h	100% (40-100)	69% (39-91)	50% (16-84)	100% (66-100)	4	9	4	0
NFL < 100 ng/L à 72h	33% (4-78)	100% (75-100)	100% (16-100)	76% (50-93)	2	13	0	4
NFL < 100 ng/L at D3	20% (0.5-72)	100% (74-100)	100% (3-100)	75% (48-93)	1	12	0	4
NFL < 200 ng/L at D1	100% (40-100)	54% (25-81)	40% (12-74)	100% (59-100)	4	7	6	0
NFL < 200 ng/L at D2	83% (36-100)	100% (75-100)	100% (48-100)	93% (66-100)	5	13	0	1
NFL < 200 at D3	80% (28-99)	100% (74-100)	100% (40-100)	92% (64-100)	4	12	0	1

Tableau 7. Valeurs pronostiques des autres marqueurs pour prédire l'évolution favorable à 3 mois.
 EEG : électroencéphalogramme ; NFL : neuro-filament light ; NSE : neurone specific enolase ; NPI : *neurological pupil index*

Variables	Sensitivity [95%CI]	Specificity [95%CI]	Positive predictive value (PPV) [95%CI]	Negative predictive value (NPV) [95%CI]	TP	TN	FP	FN
P300 VNF absente	90% (68-99)	100% (77-100)	100% (81-100)	88% (62-98)	18	14	0	2
P300 VF absente	100% (69-100)	100% (63-100)	100% (69-100)	100% (63-100)	10	8	0	0
MMN absente en PE	91% (71-99)	87% (60-98)	91% (71-99)	87% (60-98)	20	13	2	2
MMN looming absente	95% (76-100)	92% (62-100)	95% (76-99)	92% (62-100)	20	11	1	1
MMN receding absente	90% (70-99)	92% (62-100)	95% (75-100)	85% (55-98)	19	11	1	2
Late component flat absent	90% (70-99)	90% (55-100)	95% (75-100)	82% (48-98)	19	9	1	2
Late component looming absent	95% (76-100)	92% (62-100)	95% (76-100)	92% (62-100)	20	11	1	1
Late component receding absent	90% (70-99)	92% (62-100)	95% (75-100)	85% (55-98)	19	11	1	2

Tableau 8. Valeurs pronostiques des ERPs pour prédire l'évolution neurologique défavorable à 3 mois. VF : voix familière ; VNF : voix non familière ; MMN : *mismatch negativity*.

Variables	Sensitivity [95%CI]	Specificity [95%CI]	Positive predictive value (PPV) [95%CI]	Negative predictive value (NPV) [95%CI]	TP	TN	FP	FN
EEG hautement malin	34% (18-54)	100% (78-100)	100% (69-100)	44% (27-62)	10	15	0	19
EEG malin	52% (33-71)	73% (45-92)	79% (54-94)	44% (24-65)	15	11	4	14
aréactif	72% (53-87)	100% (78-100)	100% (84-100)	65% (43-84)	21	15	0	8
<i>Low voltage</i>	28% (13-47)	93% (68-100)	89% (59-100)	40% (24-58)	8	14	1	21
discontinu	21% (8-40)	100% (78-100)	100% (54-100)	39% (24-57)	6	15	0	23
<i>abondant rhythmic or periodic discharges</i>	24% (10-44)	80% (52-96)	70% (35-93)	35% (20-54)	7	12	3	22
Absence bilatérale de N20 aux PES	70% (50-86)	100% (78-100)	100% (82-100)	65% (43-84)	19	15	0	8
Absence unilatérale de N20 aux PES	4% (0.1-19)	100% (78-100)	100% (3-100)	37% (22-53)	1	15	0	26
Absence bilatérale d'onde V aux PEAP	8% (1-27)	93% (76-100)	67% (9-99)	37% (21-55)	2	13	1	22
NSE>60µg/L à 48h	85% (66-96)	93% (68-100)	96% (79-100)	78% (52-94)	23	14	1	4
NSE >60µg/l à 72h	85% (65-96)	100% (75-100)	100% (85-100)	76% (50-93)	22	13	0	4
<i>myoclonus</i>	62% (42-79)	73% (45-92)	82% (60-95)	50% (28-72)	18	11	4	11
<i>Status myoclonus</i>	45% (26-64)	93% (68-100)	93% (66-100)	47% (28-66)	13	14	1	16
NFL > 677 ng/L à 48h	100% (75-100)	100% (54-100)	100% (75-100)	100% (54-100)	13	6	0	0
NFL> 776 ng/L à 72h	100% (74-100)	100% (48-100)	100% (74-100)	100% (48-100)	12	6	0	0

Tableau 9. Valeurs pronostiques des autres marqueurs pour prédire l'évolution défavorable à 3 mois. EEG : électroencéphalogramme ; NFL : neuro-filament light ; NSE : neurone specific enolase ; PES : potentiels évoqués somesthésiques ;