



HAL
open science

Discordances dans l'évaluation neuropronostique des troubles de conscience

Julie Lévi-Strauss

► **To cite this version:**

Julie Lévi-Strauss. Discordances dans l'évaluation neuropronostique des troubles de conscience. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04600031

HAL Id: dumas-04600031

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04600031v1>

Submitted on 4 Jun 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2022

N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 02/06/2023

Par

Julie LÉVI-STRAUSS

**Discordances dans l'évaluation neuropronostique des troubles de
conscience**

Dirigée par Mme le Docteur Estelle Pruvost-Robieux

JURY

Mme le Professeur Martine GAVARET	Présidente
Mme le Docteur Estelle PRUVOST-ROBIEUX	Directrice
Mme le Professeur Agnès TREBUCHON	Membre du jury
M. le Professeur Tarek SHARSHAR	Membre du jury
Mme le Docteur Camille LEGOUY	Membre du jury
M. le Docteur Joseph BENZAKOUN	Membre du jury

Résumé et indexation en français

Discordances dans l'évaluation neuropronostique des troubles de conscience

Résumé :

La pronostication du devenir neurologique est une étape cruciale de la prise en charge des patients présentant un trouble de conscience. Elle s'appuie sur un principe fondamental de multimodalité, qui concerne à la fois les techniques utilisées (cliniques, radiologiques, neurophysiologiques et biochimiques) et les fonctions cérébrales explorées. Ce principe essentiel permet de s'assurer de n'ignorer aucune fonction cérébrale pouvant témoigner d'une conscience résiduelle et d'éviter de poser à tort des décisions de limitations thérapeutiques chez un patient ayant un espoir de récupération. Ce principe s'accompagne d'un risque inévitable de voir émerger des discordances entre les modalités évaluées. Celles-ci rendent l'interprétation du bilan délicate et peuvent en affecter la compréhension par les proches. Dans ce travail, nous passerons d'abord en revue les discordances pouvant être anticipées et facilement expliquées par de mauvaises conditions de réalisation ou d'interprétation des différents outils neuro-pronostiques. D'autres discordances sont liées au mécanisme physiopathologique sous-jacent au trouble de conscience, qui peut affecter certaines fonctions cérébrales et en préserver d'autres. Ces discordances-là sont les plus intéressantes car elles sont associées à une valeur pronostique spécifique, elles ont pourtant été peu étudiées jusqu'à présent. Ici, nous nous sommes particulièrement intéressés aux discordances au sein des résultats de potentiels évoqués auditifs tardifs (MMN et P3). Ces deux réponses, lorsqu'elles sont présentes, ont été associées à un bon pronostic d'éveil. Elles sont supposées avoir des valeurs pronostiques comparables, ce qui complique l'interprétation des discordances entre ces deux potentiels. Le profil discordant MMN-/P3+ représente pourtant dans la littérature jusqu'à 20 à 30% des patients présentant un trouble de conscience, en particulier ceux en lien avec des lésions focales. Pour mieux comprendre ce type de résultats, nous avons mené une étude rétrospective monocentrique d'une part chez des patients présentant un trouble de conscience secondaire à un arrêt cardio-respiratoire (ACR) puis d'autre part sur les autres causes de troubles de conscience. Nous avons comparé

la topographie des lésions radiologiques et le statut MMN et P3 des patients afin de tenter d'établir des corrélations neurophysio-neuroradiologiques. Les patients de profil discordant MMN-/P3+ semblent présenter une plus grande prévalence de lésions au niveau des régions impliquées dans l'intégration de l'information auditive, en particulier les régions temporales, mais également les noyaux gris centraux chez les patients post-ACR et le tronc cérébral chez les patients non post-ACR. La P3 semble plus robuste que la MMN vis-à-vis de la présence de lésions cérébrales focales. Dans nos deux cohortes, les patients MMN-/P3+ présentaient un pronostic neurologique à trois mois relativement conservé, avec un pourcentage de retour à la conscience plus élevé que dans le groupe MMN-/P3-. Ces résultats, bien que méritant d'être confirmés sur de plus grands effectifs, aident à la compréhension des bilans pronostiques discordants, ils incitent à les interpréter avec prudence et à la lumière des données de l'analyse radiologique.

Spécialité : Neurologie

Mots clés français : [coma] [troubles de la conscience] [pronostic] [potentiels évoqués auditifs] [arrêt cardiaque] [neurophysiologie] [hypoxie-ischémie du cerveau]

Forme ou Genre :

fMeSH : [Dissertation universitaire](#)

Rameau : [Thèses et écrits académiques](#)

Résumé et indexation en anglais

Discrepancies in the neuroprognostic evaluation of disorders of consciousness

Abstract:

Predicting neurological outcome is a crucial step in the management of disorder of consciousness (DOC) patients. It relies on a multimodality principle, both in the techniques used (clinical, radiological, neurophysiological and biochemical) and in the brain functions explored. This essential principle ensures that no preserved cerebral function that could reflect residual consciousness is ignored, and thus helps to avoid deciding on therapeutic limitations in a patient with hope of recovery. It brings, however, a risk of discrepancies between the evaluated modalities, which can complicate the assessment's interpretation and may affect its understanding by the patients' relatives. In this work, we will first review the discrepancies that can be anticipated and easily explained by errors in performing or interpreting the neuroprognostic tests. Other discrepancies are related to the pathophysiological mechanism of cerebral lesions, which may affect some brain functions and preserve others. These discrepancies are the most interesting because they are associated with a specific prognostic value; however, they have been little studied until now. We particularly focused on late auditory evoked potentials (MMN and P3) discrepancies. These responses, when present, have been associated with a good prognosis for arousal. They are assumed to have comparable prognostic values, which complicates the interpretation of discrepancies between these two potentials. Nonetheless, the MMN-/P3+ profile represents in the literature 20 to 30% of DOC patients, in particular when related to focal lesions. We conducted a retrospective monocentric study in DOC patients following cardiac arrest and on other aetiologies of DOC. We compared the lesion topography and the MMN and P3 status in an attempt to establish neurophysio-neuroradiological correlations. Patients with a discrepant MMN-/P3+ profile appeared to have a greater prevalence of lesions in regions involved in the integration of auditory information, particularly the temporal regions, but also basal ganglia in post-anoxic patients and brainstem in non-postanoxic patients. The P3 response seems more robust than the MMN towards the presence

of focal brain lesions. In both our cohorts, MMN-/P3+ patients had a relatively preserved neurological outcome at 3 months, with a higher percentage of return to consciousness than in the MMN-/P3- group. These results, although they need to be confirmed in larger numbers of patients, help in the understanding of discrepant neuroprognostic assessments, and encourage interpreting them with caution and in the light of the radiological evaluations.

English keywords: [\[coma\]](#) [\[disorders of consciousness\]](#) [\[prognosis\]](#) [\[auditory evoked potentials\]](#) [\[heart arrest\]](#) [\[neurophysiology\]](#) [\[hypoxia-ischemia, brain\]](#)

Publication type:

[MeSH : Academic Dissertation](#)

Liste des abréviations

- **μV** : microvolt
- **μg/L** : microgramme par litre
- **AAN** : American Academy of Neurology (*Académie américaine de neurologie*)
- **ACNS** : American Clinical Neurophysiology Society (*Société américaine de neurophysiologie clinique*)
- **ACR** : Arrêt Cardio-Respiratoire
- **ADC** : Apparent Diffusion Coefficient (*Coefficient de diffusion apparent*)
- **AMPA** : α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
- **ASPECT** : Alberta Stroke Program Early Computed Tomography (*Programme Accident Vasculaire Cérébral d'Alberta de scanographie précoce*)
- **ATPase** : Adenosine Triphosphatase
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **BOLD signal** : Blood-oxygen-level-dependant signal (*signal dépendant du niveau d'oxygène dans le sang*)
- **CAM-ICU** : Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (*méthode d'évaluation de la confusion pour la réanimation*)
- **CPC** : Cerebral Performance Categories (*catégories de performance cérébrale*)
- **CPC-E** : Cerebral Performance Categories-Extended (*catégories de performance cérébrale étendue*)
- **CRS-r** : Coma Recovery Scale revised (*Échelle de récupération des comas révisée*)
- **DMN** : Default Mode Network (*Réseau du mode par défaut*)
- **DTI** : Diffusion Tensor Imaging (*Imagerie en tenseur de diffusion*)
- **DM** : Diffusivité Moyenne
- **ECM** : État de Conscience Minimale
- **EEG** : Electroencéphalogramme
- **ENR** : Eveil Non-Répondant
- **EVC/EPR** : Etat Végétatif Chronique / État Pauci-Relationnel
- **FA** : Fraction d'Anisotropie

- **FLAIR** : Fluid-attenuated inversion recovery
- **FOUR** : Full Outline of Unresponsiveness (*Aperçu complet de la non-réponse*)
- **GCS** : Glasgow Coma Scale (*Échelle de coma de Glasgow*)
- **GOSE** : Glasgow Outcome Scale-Extended (*Échelle pronostique de Glasgow étendue*)
- **HIP** : hématome intra-parenchymateux
- **HSA** : hémorragie sous-arachnoïdienne
- **ICD-SC** : Intensive Care Delirium Screening Checklist (*liste pour le dépistage de la confusion en réanimation*)
- **IIQ** : Intervalle Interquartile
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **LATA** : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives
- **LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien
- **MAS** : Maison d'Accueil Spécialisé
- **mg** : milligramme
- **min** : minutes
- **MMN** : Mismatch Negativity (*Négativité de discordance*)
- **mm** : millimètre
- **mRS** : modified Rankin Scale (*échelle de Rankin modifiée*)
- **ms** : milliseconde
- **NGC** : Noyaux Gris Centraux
- **NSE** : Neuron Specific Enolase (*Énolase spécifique du neurone*)
- **PE** : Potentiels Évoqués
- **PEA** : Potentiel Évoqué Auditif
- **PEAML** : Potentiel Évoqué Auditif de Moyenne Latence
- **PEATC** : Potentiel Évoqué Auditif du Tronc Cérébral
- **PEAT** : Potentiel Évoqué Auditif Tardif
- **PES** : Potentiel Évoqué Somesthésique
- **PEV** : Potentiel Évoqué Visuel
- **RACS** : Récupération d'une Activité Circulatoire Spontanée
- **rTMS** : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (*stimulation magnétique transcrânienne répétée*)

- **ROC** : Receiver Operating Characteristics (*Caractéristiques opérationnelles du récepteur*)
- **SB** : Substance Blanche
- **SG** : Substance Grise
- **SIRPID** : Stimulus-Induced Rythmic, Periodic or Ictal Discharge (*Décharge rythmique, périodique ou critique induite par un stimulus*)
- **TEP** : Tomographie par Émission de Positons
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **VPP** : Valeur Prédictive Positive
- **VPN** : Valeur Prédictive Négative
- **WHIM** : Wessex Head Injury Matrix (*Matrice de traumatisme crânien de Wessex*)

Table des matières

REMERCIEMENTS.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
RESUME ET INDEXATION EN FRANÇAIS.....	3
RESUME ET INDEXATION EN ANGLAIS	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION	12
1. CONSCIENCE.....	12
2. OUTILS DE PRONOSTICATION.....	15
2.1 Outils d'évaluation "fonctionnelle"	18
2.2 Outils d'évaluation "lésionnelle"	37
3. MULTIMODALITE ET DISCORDANCES	45
1 : PRINCIPALES LIMITES ET FACTEURS DE DISCORDANCES ENTRE OUTILS D'EVALUATION PRONOSTIQUE DES COMAS	49
1.1 LES LIMITES PROPRES AUX OUTILS UTILISES	49
1.1.1 Les biais propres aux études de neuropronostication.....	49
1.1.2 Les biais liés à réalisation des tests : inconsistance de délai et de définition du résultat.....	50
1.1.3 Les biais liés à l'interprétation des tests : inconsistance dans la définition du critère de jugement.....	55
1.2 LES LIMITES LIEES AUX FACTEURS SYSTEMIQUES DU PATIENT	56
1.2.1 Sédation et autres facteurs pharmacologiques	57
1.2.2 Hypothermie et autres atteintes systémiques	60
1.3 DISCORDANCES LIEES A LA TOPOGRAPHIE DES LESIONS CEREBRALES.....	62
1.3.1 Lésions cérébrales sur les voies d'intégration du stimulus sensoriel selon une vision hiérarchique des réponses neurophysiologiques	62
1.3.2 Lésions cérébrales affectant spécifiquement certaines modalités d'exploration selon une vision "en parallèle" des réponses neurophysiologiques.....	69
2 : DISCORDANCES ENTRE MMN ET P3 DANS LES COMAS D'ORIGINE ANOXIQUE.....	73
2.1 INTRODUCTION	73
2.2 MATERIEL ET METHODES.....	74
2.2.1 Population étudiée.....	74
2.2.2 Données cliniques.....	75
2.2.3 Données radiologiques.....	75
2.2.4 Données neurophysiologiques.....	76

2.2.5 Analyse statistique	77
2.3 RESULTATS	78
2.3.1 Données cliniques et description de l'échantillon	78
2.3.2 Résultats radiologiques	80
2.3.3 Résultats neurophysiologiques	85
2.3.4 Pronostic à trois mois	86
2.4 DISCUSSION.....	90
3 : DISCORDANCES ENTRE MMN ET P3 DANS LES COMAS D'ORIGINE NON ANOXIQUE	95
3.1 INTRODUCTION	95
3.2 MATERIEL ET METHODES.....	96
3.2.1 Population étudiée.....	96
3.2.2 Données cliniques.....	96
3.2.3 Données radiologiques.....	97
3.2.4 Données neurophysiologiques.....	97
3.2.5 Analyse statistique.....	97
3.3 RESULTATS.....	98
3.3.1 Données cliniques et description de l'échantillon	98
3.3.2 Résultats radiologiques	102
3.3.3 Résultats neurophysiologiques.....	107
3.3.4 Pronostic à trois mois	110
3.4 DISCUSSION.....	122
CONCLUSION	130
BIBLIOGRAPHIE.....	132
TABLE DES FIGURES	173
TABLE DES TABLEAUX	175
ANNEXES	176

Introduction

1. Conscience

La défaillance neurologique est une des principales défaillances vitales prises en charge en unité de soins intensifs. Il existe plusieurs niveaux de défaillance neurologique pouvant aller de la confusion jusqu'au coma. Le coma correspond à l'absence complète d'éveil et de réponse aux stimuli extérieurs, le patient gardant les yeux fermés et ne réagissant pas aux stimulations vigoureuses (1). La défaillance neurologique se décline en différents degrés d'atteinte de la vigilance ou de la conscience. La vigilance correspond au niveau d'éveil, tandis que la conscience traduit la connaissance de soi-même et de son environnement (1–4). La conscience correspond à une activation corticale permettant de percevoir les stimuli extérieurs (conscience de l'environnement) et intérieurs (conscience de soi), et d'en réaliser un traitement cognitif permettant de leur attribuer une signification et d'y apporter une réponse comportementale. Les systèmes d'éveil et de vigilance reposent notamment sur une structure située dans le tronc cérébral, au niveau de la partie postérieure du pont et du mésencéphale, et au niveau du diencephale: la formation réticulée activatrice ascendante. Cette structure émet des projections sur le cortex via un relais thalamique. Il est plus difficile de théoriser le concept de conscience (et de déterminer les structures la sous-tendant) que de théoriser la vigilance. Différents auteurs s'accordent pour proposer une localisation plutôt corticale des structures de la conscience. Il existe plusieurs courants de théorisation et de modélisation des réseaux de la conscience (5), comme celui de la théorie intégrée de l'information (6), décrivant une origine corticale plutôt postérieure aux structures de la conscience, la théorie du réseau fronto-pariétal (7), impliquant une distribution plutôt corticale fronto-pariétale, et la théorie du *hotspot* postérieur (8), supposant un réseau anatomique plutôt postérieur pariéto-occipital aux structures de la conscience. Enfin, selon la théorie la plus largement employée aujourd'hui, celle de "l'espace de travail global" ou "*Global Workspace theory*" (2,9–11), l'état de conscience résulte d'une activité neuronale synchronisée au sein de régions corticales étendues, parmi lesquelles les régions associatives préfrontales et pariétales jouent un rôle clé. Selon cette théorie, la conscience émergerait de la projection sur un espace de travail global de multiples réseaux neuronaux modulaires qui traiteraient l'information en parallèle.

En s'appuyant sur cette dichotomie (vigilance/conscience), on peut séparer les patients présentant un trouble de conscience en deux catégories: d'une part les patients en état d'éveil non-répondant (ENR, anciennement état végétatif (12)), vigilants, pouvant être éveillés mais non conscients, et les patients avec une préservation d'une certaine activité corticale, en état dit de "conscience minimale" (ECM). Les réflexes du tronc cérébral ainsi que les comportements réflexes, comme par exemple les réponses localisatrices aux sons, peuvent être préservés dans les états d'ENR (13), tandis que les patients en ECM sont caractérisés par des comportements nécessitant une intégration corticale des stimuli extérieurs, comme la poursuite visuelle ou la réponse orientée aux stimuli douloureux. Cet état est ainsi également appelé "état médié par le cortex" (13), par opposition aux états d'ENR qui reposent essentiellement sur une fonctionnalité préservée du tronc cérébral. Ces deux états peuvent s'observer dans les suites d'une atteinte cérébrale aiguë, succédant à un état de coma. Les états d'ENR sont qualifiés de "chroniques" au-delà de 3 mois dans le coma d'origine non traumatique et de 12 mois dans les comas d'origine traumatique (14). Dans l'exemple du coma post-anoxique (faisant suite à un arrêt cardiorespiratoire), le cortex et les connexions thalamo-corticales sont plus vulnérables aux lésions induites par l'arrêt cardiaque que le tronc cérébral, ce qui peut mener à un état d'éveil non répondant, avec la persistance des fonctions dites "végétatives", médiées par le tronc cérébral, indispensables à la survie (notamment les centres de la respiration et de la régulation cardiovasculaire), mais sans conscience, car sans intégration cognitive des stimuli extérieurs du fait de l'atteinte corticale étendue. Dans les autres causes de coma, les différentes structures corticales et sous-corticales participant à l'éveil et à la conscience peuvent être atteintes à différents degrés par une lésion cérébrale vasculaire, tumorale, inflammatoire ou encore infectieuse. Enfin, dans les comas de cause toxique ou métabolique au sens large, c'est l'ensemble de l'électrogénèse qui est affectée de façon plus homogène par des molécules perturbant le fonctionnement synaptique. Faire la distinction entre ces deux états est important car le pronostic de récupération neurologique des patients en ECM est meilleur que celui des patients en état d'ENR (15–20). Le gold-standard pour distinguer l'ENR de l'ECM est aujourd'hui l'utilisation d'échelles comportementales, celle recommandée (14,21) étant l'échelle CRSr (18,22, Annexe 1). Ces échelles distinguent les patients en ECM grâce à la présence de comportements orientés vers un but (fixation visuelle soutenue ou poursuite visuelle, réponse à la commande,

reconnaissance d'objets, verbalisation...). Cependant, distinguer les patients en état d'ENR et ECM est une tâche très délicate pour le clinicien, et on considère que 40% des patients en état d'ENR font l'objet d'erreurs de "classification" et correspondent en réalité à des ECM (21). En effet, il s'agit dans les deux cas de patients pouvant être incapables de communiquer, du fait de l'intubation oro-trachéale ou d'une atteinte neurologique sévère (aphasie), ou incapables de réaliser les commandes demandées du fait d'une atteinte motrice. De plus, les évaluations cliniques fluctuent rapidement au cours du temps pour un même patient (23,24). Les évaluations cliniques peuvent ainsi être complétées par des examens neurophysiologiques. La réalisation de potentiels évoqués (PE) consiste à enregistrer au niveau du scalp l'activité électrique corticale produite en réponse à des stimuli sensoriels périphériques et traduisant ainsi l'existence d'une perception corticale, même en l'absence de réponse comportementale objectivable cliniquement. L'analyse de la réactivité aux stimuli sensoriels du rythme de fond à l'électroencéphalogramme (EEG) permet d'apporter des informations proches. Ces outils permettent d'interroger la perception de son environnement par le sujet : certaines réponses traduisent la simple perception sensorielle corticale, et d'autres, comme les potentiels évoqués auditifs de latences tardives, pourraient refléter des phénomènes plus complexes comme une prise de conscience de cet environnement. La notion de conscience de soi reste quant à elle aujourd'hui un concept plus difficilement objectivable par un observateur externe.

La "sortie" de l'état de coma peut être définie de différentes façons. L'émergence du coma vers un état conscient se détermine habituellement par une réponse motrice adaptée sur demande, ou par l'établissement d'une communication intentionnelle (25,26). L'émergence de l'ECM se définit comme l'apparition d'une communication fonctionnelle (verbale ou non verbale) et l'utilisation fonctionnelle d'objets (18).

Notons qu'il existe d'autres concepts décrivant l'altération de la conscience chez les patients de réanimation. L'état confusionnel (ou *delirium* des anglo-saxons) décrit une atteinte aiguë et fluctuante de la conscience pouvant s'associer à une hypo- ou hyperactivité motrice, évaluée par des échelles comme la CAM-ICU, ou l'ICD-SC (27–29). La dissociation cognitivo-motrice correspond à la mesure indirecte par des techniques d'imagerie fonctionnelle ou de neurophysiologie de la réponse du cerveau à une consigne donnée et de l'activité neuronale correspondant à sa réalisation, même si celle-ci ne se traduit pas par une manifestation

comportementale (30,31). Ce concept est également parfois qualifié de “conscience couverte”, avec l’idée qu’une conscience résiduelle peut parfois être “couverte” par un déficit moteur, sensoriel ou phasique en empêchant l’évaluation extérieure.

2. Outils de pronostication

La détermination du pronostic des malades, c’est-à-dire la prédiction de leur devenir et de leurs chances de guérison, a toujours représenté une partie très importante de la Médecine. Dès le Ve siècle avant J.-C., Hippocrate dédie un traité entier à ce sujet. Déterminer un pronostic revêt une importance particulière dans la prise en charge des patients présentant une altération de la conscience. D’une part, cela permet aux proches d’avoir des attentes réalistes et de comprendre la prise en charge en soins intensifs. Un optimisme excessif peut aggraver les traumatismes psychologiques associés à l’annonce d’un mauvais pronostic. D’autre part, cela permet aux équipes médicales de prendre les décisions de poursuite ou de limitation et arrêt des thérapeutiques actives (LATA) de la façon la plus adéquate possible. Les LATA représentent la première cause de décès intra-hospitalière des patients après un arrêt cardio-respiratoire (32).

Différents types de marqueurs sont utilisés comme aide à la prédiction du devenir des patients. Ces marqueurs peuvent être des indicateurs cliniques ou paracliniques. Dans le cadre de la pronostication des comas, il s’agira d’examens d’imagerie, de neurophysiologie et biologiques. Ces marqueurs sont caractérisés par une performance imparfaite. Leur valeur pronostique est déterminée grâce à des études qui évaluent la précision du marqueur étudié à prédire la survenue d’une certaine condition clinique à un délai fixé à partir du recueil de ce marqueur. La capacité informative d’un marqueur pronostique s’évalue au regard de sa capacité à prédire un bon ou un mauvais pronostic. Dans le cadre de la pronostication des comas, les marqueurs ont surtout été développés pour prédire le plus précisément possible un mauvais pronostic neurologique. En effet, ces marqueurs sont utilisés pour appuyer les décisions de LATA, qui reposent sur le degré de certitude que l’on peut avoir dans la prédiction d’une évolution péjorative. La capacité informative d’un marqueur pronostique binaire est représentée par sa sensibilité et sa spécificité. Par convention en pronostication, on parle généralement de “faux positif”, lorsqu’un test fait une prédiction faussement péjorative chez un patient qui aurait eu un bon pronostic. Le taux de faux positif d’un test est le complément

de sa spécificité. Ainsi, lorsque le taux de faux positif est de 0%, la spécificité est de 100%. Ainsi un test spécifique correspond à un test avec un faible taux de faux positifs, qui permet de bien identifier tous les patients avec un bon pronostic neurologique. A l'inverse, un "faux négatif" correspond à un test prédisant à tort un bon pronostic chez un patient ayant un mauvais pronostic. Un test sensible est un test avec un faible taux de faux négatifs, c'est-à-dire, dans le cas présent, permettant de bien identifier tous les patients avec un mauvais pronostic neurologique. Les études pronostiques peuvent également apporter la valeur prédictive positive et négative d'un test. Le tableau de contingence comportant les taux de vrais et de faux positifs et négatifs permet de recalculer ces différents paramètres. La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives d'un test peuvent être calculées pour un marqueur binaire (par exemple, la présence ou l'absence du réflexe photomoteur). Pour les marqueurs dont le résultat s'exprime sous forme d'une variable continue (par exemple, les taux sériques d'un certain biomarqueur), ou d'une variable ordinale (par exemple, les différents niveaux d'une échelle de Glasgow), ceux-ci doivent être dichotomisés par rapport à un seuil déterminé, afin de pouvoir calculer les différents paramètres du test. Dans ce cas, le seuil choisi influencera la sensibilité et la spécificité. Un seuil élevé augmentera la spécificité et diminuera la sensibilité, et inversement. Cette interdépendance entre sensibilité et spécificité s'exprime sous la forme d'une courbe ROC (Receiver-Operating Characteristic), caractérisée par une aire sous la courbe. En plus de la sensibilité et de la spécificité d'un test, il faut considérer sa précision, c'est-à-dire la largeur de l'intervalle de confiance autour de l'estimation du paramètre. Cette précision dépend essentiellement de la taille de l'échantillon de l'étude ayant évalué le marqueur. En général, on considère qu'une borne supérieure de l'intervalle de confiance du taux de faux positif d'un test est acceptable cliniquement si elle ne dépasse pas 5%. La taille de l'échantillon doit être ainsi calculée à l'avance dans la conception de l'étude, grâce à la sensibilité et la spécificité estimées du test et de la prévalence de la condition cible dans la population.

L'évaluation pronostique des patients présentant une altération de l'état de conscience se base sur l'étiologie du coma, sa prise en charge initiale, le "terrain" du patient (âge, comorbidités), l'évaluation clinique et les résultats des différents examens complémentaires permettant d'apprécier la charge et la distribution lésionnelle cérébrale. Les différents outils utilisés couramment en pronostication ont été surtout évalués dans le cadre du coma post-

anoxique (après un arrêt cardiorespiratoire), probablement car il représente une proportion significative des causes de coma en réanimation, pour laquelle la question des LATA se pose souvent, et car il représente une entité homogène, avec la possibilité de mettre en place une prise en charge très codifiée, algorithmique (Nolan *et al.*, 2021, (25)). Par extrapolation, ces outils sont également utilisés dans les comas de cause non-anoxique, mais leur valeur pronostique est en générale moins bonne et moins étudiée. On peut distinguer deux catégories d'outils de pronostication : d'une part les outils d'évaluation "fonctionnelle", représentés par l'examen clinique neurologique, les outils de neurophysiologie (EEG et potentiels évoqués), et certaines modalités d'imagerie comme l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) et la Tomographie par Émission de Positons couplée à la Tomodensitométrie (TEP-TDM) couplée à des stimulations sensorielles. Ces outils évaluent la réactivité du système nerveux central à des stimuli sensoriels, ils sont donc au plus proche de la définition de la conscience dans sa dimension extérieure (conscience de l'environnement). D'autre part, il existe des outils d'évaluation "lésionnelle", comme l'imagerie cérébrale et les biomarqueurs sanguins, qui présentent plutôt une capture à un moment donné de l'étendue du dégât neuronal, sans renseigner sur le degré d'atteinte fonctionnelle. Nous allons présenter ci-après les principaux outils utilisés en pratique clinique dans la neuropronostication des états de conscience altérée.

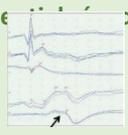
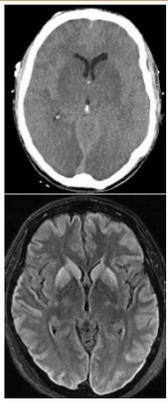
Fonctionnel				Lésionnel	
	Audition	Sensibilité	Vision	Imagerie TDM IRM DTI IRMf Spectroscopie	Biomarqueurs NSE
Examen clinique 	Réaction à l'appel, réflexe aux sons	Nociception : Réaction à la douleur	Réflexe photomoteur, poursuite visuelle		
Etat de mal myoclonique (ACR) ? Autres réflexes du TC ?					
Potentiels évocés 	PEA : PEATC PEAML N100 MMN P300 propre prénom	PES : Amplitude et latence de la N20	PEV	 	
EEG 	Réactivité aux bruits, à l'appel	Réactivité à la douleur (nociception)			
Amplitude, continuité du rythme de fond, motifs rythmiques et périodiques, état de mal EEG					

Figure 1 - Les outils de pronostication des troubles de conscience.

Partie gauche : outils d'évaluation « fonctionnelle » : illustration de l'évaluation du réflexe photomoteur (examen clinique), exemple de tracés de PES avec enregistrement d'une onde N20 (flèche), exemple de tracé EEG avec évaluation de la réactivité aux stimulations.

Partie droite : outils d'évaluation « lésionnelle » : TDM cérébrale montrant un œdème cérébral avec dédifférenciation substance grise / substance blanche, et IRM cérébrale montrant un hypersignal FLAIR cortical et des noyaux gris centraux.

Abréviations : DTI = Diffusion Tensor Imaging, FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery, IRM = Imagerie par Résonance Magnétique, IRMf = IRM fonctionnel, MMN = Mismatch Negativity, PEA = Potentiels Evoqués auditifs, PEATC = PEA du tronc cérébral, PEAML = PEA de moyenne latence, PES = Potentiels Evoqués Somesthésiques, PEV = Potentiels Evoqués Visuels, TDM = Tomodensitométrie.

2.1 Outils d'évaluation «fonctionnelle»

2.1.1 Examen clinique neurologique

L'évaluation clinique au lit du patient est le premier axe majeur de la pronostication. L'examen neurologique (à visée pronostique) d'un patient en état de conscience altérée évalue essentiellement la réactivité aux différentes modalités sensorielles (tactile, douloureuse, auditive et visuelle), les réflexes du tronc cérébral, et enfin la présence de crises épileptiques et de myoclonies. Lors de l'examen, la présence de sédations, de curares, la température, les paramètres hémodynamiques ainsi que les perturbations métaboliques sont des éléments clés à prendre en compte.

La réactivité aux stimuli sensoriels permet d'évaluer l'état d'éveil et de conscience. Elle est appréciée par des échelles neuro-comportementales telles que le score de Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS (33)), le score de FOUR (Full Outline of Unresponsiveness (34), développé notamment pour compenser les limites du GCS chez les patients intubés - impossibilité d'évaluer le score verbal du GCS – et la non prise en compte des réflexes du tronc cérébral), le score de WHIM (Wessex Head Injury Matrix (35), qui est plus complet que le GCS notamment sur des critères de communication, cognition et comportements sociaux), et de nombreux autres. Un groupe de travail américain sur les troubles de conscience (36) a comparé en 2010 plusieurs échelles neurocomportementales d'évaluation des comas et a retenu la CRSr comme étant l'échelle rassemblant la meilleure validité, reproductibilité inter-observateurs et inter-tests pour distinguer les patients ECM et ENR aux phases subaiguës et chroniques. Le score FOUR, plus facile d'utilisation, est plus adapté au contexte aigu (21). La CRS-R (18,22,37–39, Annexe 1) est une échelle neurocomportementale comprenant six sous-échelles évaluant l'éveil, les fonctions auditives, visuelles, motrices, oro-motrices, verbales et de communication. Pour chaque sous-échelle, les items apportant le nombre de points le plus faible correspondent aux comportements réflexes, tandis que les items à scores plus élevés sont supposés traduire une intégration corticale du stimulus sensoriel. Cette échelle a pour objectif de distinguer les patients en état d'ENR de ceux en ECM. La catégorisation des patients entre état d'ENR et ECM a également une valeur pronostique car elle est corrélée à la survie (18) et au statut fonctionnel, quelque soit la cause du coma (40). Dans le coma post-arrêt cardio-respiratoire (ACR), les réponses motrices à la douleur en flexion, en extension ou l'absence de réponse à la douleur (score GCS moteur ≤ 3) sont corrélés à un pronostic neurologique défavorable avec une très bonne sensibilité mais avec une faible spécificité, et sont donc aujourd'hui plutôt utilisés comme "porte d'entrée" dans l'algorithme de pronostication (25).

L'évaluation des réflexes du tronc cérébral permet de situer le niveau lésionnel. Plus l'atteinte se situe à la partie inférieure du tronc cérébral, plus le pronostic associé est sévère. Dans le contexte post-ACR par exemple, le tronc cérébral est la structure la moins sensible aux lésions anoxo-ischémiques, avec un gradient rostro-caudal du mésencéphale au bulbe (les structures les plus robustes sont les plus caudales). On considère donc que l'atteinte du tronc cérébral et en particulier l'atteinte bulbaire traduisent systématiquement des lésions corticales

étendues et sont donc associées à un mauvais pronostic neurologique. Plus généralement dans le cadre des comas associés à des lésions cérébrales sévères, cette gradation de sévérité selon un axe rostro-caudal reste valable car elle suit le phénomène d'engagement central du diencephale à travers la tente du cervelet en cas d'augmentation de la pression intracrânienne (1).

Les différents réflexes évalués, du plus caudal au plus rostral, sont la présence d'une respiration spontanée (les centres respiratoires se situent dans le bulbe), le réflexe oculo-cardiaque (impliquant la III^e et la X^e paire crânienne dont les noyaux se trouvent respectivement dans le mésencéphale et dans le bulbe), la présence d'un réflexe de toux et le réflexe pharyngé (qui impliquent la IX^e et la X^e paires crâniennes, dont les noyaux se trouvent dans le bulbe), le réflexe cornéen (qui implique la V^e et la VII^e paires crâniennes, dont les noyaux se trouvent dans le pont), les réflexes oculo-céphalogyres et oculo-vestibulaires (impliquant les paires crâniennes III, IV, VI et VIII, dont les noyaux se trouvent dans le mésencéphale et le pont), et enfin le réflexe photomoteur (impliquant la II^e et la III^e paires crâniennes, dont les noyaux se trouvent dans le mésencéphale) (41,42). L'évaluation des réflexes du tronc cérébral peut être sujette à une variabilité inter-observateur lorsqu'elle n'est pas standardisée. Récemment, la pupillométrie automatisée a permis de quantifier la contraction pupillaire en réponse à la lumière et ainsi d'améliorer la reproductibilité de ce critère et d'augmenter sa spécificité. Ainsi, dans le contexte post-ACR, l'absence de réflexe photomoteur à la pupillométrie à 72 heures de la récupération d'une activité circulatoire spontanée (RACS) est associée à un mauvais pronostic neurologique avec une sensibilité de 4.9% et une spécificité de 100% (43). Elle permet de plus un suivi évolutif de la quantification de ce réflexe pupillaire (43–47). Enfin, certains auteurs suggèrent que le réflexe photomoteur refléterait des fonctions plus larges que la simple boucle entre la II^e et la III^e paires crâniennes. En effet, il impliquerait également une participation du système nerveux autonome, régulée par l'hypothalamus, et qui peut à son tour moduler l'activation de la formation réticulée ascendante impliquée dans l'éveil. L'évaluation de la fonction hypothalamique pourrait ainsi être pertinente dans le domaine de la neuropronostication (48). Le score de Liège permet de standardiser l'évaluation des réflexes du tronc cérébral. Son résultat est corrélé au pronostic dans les comas d'origine post-anoxique ou secondaires à des traumatismes crâniens (49), mais

sa spécificité semble insuffisante et il n'est pas mentionné dans les recommandations européennes de pronostication (25).

Enfin, le dernier versant de l'évaluation clinique pronostique comprend la recherche de crises épileptiques et de myoclonies. Ces deux manifestations n'ont été associées à un mauvais pronostic neurologique que dans le cadre du coma post-anoxique. Les crises épileptiques se voient chez 20 à 30% des patients en réanimation pour un coma post-anoxique. Dans ce contexte, les crises épileptiques, voire les états de mal épileptiques, peuvent revêtir différentes formes, de la crise généralisée tonico-clonique à de subtiles clonies palpébrales, des mâchoires ou des extrémités, voire à l'absence complète de manifestations motrices (état de mal non convulsivant). La valeur pronostique associée aux crises épileptiques a été beaucoup débattue dans la littérature (50–52). La définition d'une crise épileptique étant électro-clinique, cette partie sera détaillée dans le paragraphe "Electroencéphalogramme". Les myoclonies sont définies comme des secousses musculaires brèves et brusques, involontaires, rythmiques ou non, focales ou généralisées. Elles peuvent être limitées aux paupières ou à la face, mais aussi toucher les extrémités, l'abdomen, voire être généralisées (impliquant la face, le tronc et les extrémités). L'état de mal myoclonique se définit selon des critères cliniques comme des secousses myocloniques continues et généralisées sur plus de trente minutes. Il est néanmoins recommandé de réaliser systématiquement un EEG en cas de myoclonies (25), afin d'une part de rechercher une activité épileptiforme associée, et d'autre part de détecter des motifs EEG associés à un mauvais pronostic. L'état de mal myoclonique survenant dans les 72 heures suivant la RACS est à bien distinguer du syndrome de Lance-Adams (53) qui correspond à la présence de myoclonies d'attitude et d'intention ou réflexes apparaissant à distance de l'arrêt cardiaque chez des patients ayant généralement une bonne récupération neurologique.

Parmi toutes ces modalités d'évaluation clinique, seuls deux critères ont été retenus dans l'algorithme d'évaluation pronostique préconisé par les recommandations européennes dans le cadre du post-ACR (25). Il s'agit de l'abolition combinée du réflexe photomoteur et cornéen au-delà de 72 heures après la RACS, et la présence d'un état de mal myoclonique dans les 72h suivant la RACS. En effet, ces deux critères sont ceux ayant la meilleure spécificité pour prédire un mauvais pronostic neurologique dans le cadre du coma post-ACR. L'abolition du réflexe pupillaire au-delà de 72 heures après la RACS prédit un mauvais pronostic neurologique avec

une sensibilité de 48.6 à 63.1% et une spécificité de 97.8 à 100% (54–58). L’absence de réflexe cornéen au-delà de 72 heures après RACS a une sensibilité de 25 à 40 % et une spécificité de 98.8% pour prédire un mauvais pronostic neurologique (25,57). La présence d’un état de mal myoclonique dans les 72 heures après la RACS prédit un mauvais pronostic neurologique avec une sensibilité de 5.7% et une spécificité de 98.2% (50). Les autres critères cliniques et notamment les autres réflexes du tronc cérébral ont une spécificité insuffisante ou ont été évalués sur des études de trop faible niveau de preuve pour être retenus dans l’algorithme des recommandations de pronostication post-ACR.

2.1.2 Electroencéphalogramme

L’EEG est le principal outil neurophysiologique permettant d’évaluer les changements d’activité électrique cérébrale et joue ainsi un grand rôle dans l’évaluation fonctionnelle des patients en état de conscience altérée. Le signal EEG résulte de la somme des activités post-synaptiques excitatrices et inhibitrices de réseaux de neurones qui génèrent des champs électriques dans l’espace extracellulaire (59,60). C’est également l’outil d’évaluation neurophysiologique le plus répandu à travers le monde, et accessible au lit du patient dans la plupart des services de réanimation. Il peut être répété au fil du temps voire même être réalisé de façon continue dans la surveillance des patients dans le coma. Deux informations essentielles sont à rechercher dans le cadre d’une altération de la conscience : les caractéristiques du rythme de fond et la présence d’éventuels grapho-éléments surajoutés. Cette analyse permet de rechercher une activité épileptique (parfois infraclinique) et la présence de “motifs” associés à un mauvais pronostic neurologique.

Les recommandations actuelles (61) préconisent dans le cadre de l’évaluation d’un trouble de conscience la réalisation d’au moins deux EEG standards de 20 minutes, avec 20 dérivations si possible, comprenant une évaluation de la réactivité au bruit (appeler le patient ou taper dans ses mains) et à la douleur (de préférence par pression unguéale). Ces examens doivent être réalisés pour le premier à 24 heures de l’atteinte cérébrale et le second après 48 à 72 heures, idéalement en l’absence de traitements sédatifs ou myorelaxants, sauf en cas de mouvements intempestifs perturbant son interprétation.

D’une part, la réalisation de l’EEG permet de rechercher une activité épileptique pouvant dans certains cas traduire la présence d’un état de mal infraclinique expliquant l’altération de la

conscience. Cette information est capitale car elle permet d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement antiépileptique. Le pronostic associé aux états de mal infracliniques est incertain, notamment du fait des difficultés à standardiser leur définition (52). Une étude rapporte que la présence de crises épileptiques est associée à une moindre charge lésionnelle cérébrale évaluée par les séquences de diffusion de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (62). En effet, on peut supposer que la génération de crises épileptiques nécessite une certaine fonctionnalité neuronale corticale résiduelle. Cependant, la présence d'un état de mal électrographique réfractaire (persistant malgré deux traitements antiépileptiques dont une benzodiazépine), voire super-réfractaire (persistant plus de 24 heures après l'initiation d'une sédation thérapeutique) sont des éléments aggravant le pronostic. La classification de Salzbourg de 2015 (63) a apporté une actualisation de la définition de l'état de mal épileptique non-convulsivant. Celui-ci se définit comme tout motif rythmique ou périodique à une fréquence > 2.5 Hz, ou avec une organisation spatio-temporelle, ou avec une manifestation clinique concomitante des décharges épileptiformes, ou enfin pour lequel l'administration d'un traitement antiépileptique intraveineux permet une amélioration électrique et clinique. Le pronostic associé à l'état de mal non-convulsivant est incertain mais un traitement antiépileptique doit être mis en œuvre et peut améliorer significativement l'état clinique dans cette situation. La classification ACNS 2021 (64) a apporté une définition très légèrement différente de la crise électroencéphalographique. Celle-ci se définit comme un motif rythmique ou périodique à une fréquence > 2.5 Hz pendant au moins 10 secondes, ou tout motif présentant une organisation spatio-temporelle sur au moins 10 secondes, ou enfin une crise électrographique d'une durée de plus de 10 minutes consécutives ou de plus de 20% d'une période d'enregistrement de 60 minutes. La crise électrographique est considérée comme un motif "malin", avec une spécificité supérieure à 90% dans la prédiction d'un mauvais pronostic dans le contexte d'un trouble de conscience post-anoxique, voire même proche de 100% lorsqu'elle est constatée précocément dans les 48 heures suivant la RACS (52, 57).

En dehors des crises électrographiques, d'autres motifs de tracés EEG sont associés à un mauvais pronostic neurologique. La classification de Synek (65) a été une des premières utilisées dans le cadre du coma post-ACR. Les tracés associés à un mauvais pronostic étaient les tracés en "burst-suppression", les décharges "épileptiformes", les tracés aréactifs de faible

amplitude, les aspects d'“alpha coma” et de “theta coma”, et enfin les tracés isoélectriques. Cependant, des études ultérieures ont rapporté que la spécificité associée à ces tracés était insuffisante (66–68), à l'exception du tracé isoélectrique, qui était invariablement associé à un mauvais pronostic neurologique. D'autres classifications spécifiques aux comas post-anoxiques, comme celle de Westhall en 2016 (69) ont par la suite permis d'améliorer la précision de l'évaluation EEG en répertoriant différents motifs EEG associés à un bon ou à un mauvais pronostic. Par la suite, les recommandations ACNS 2021 (64) précisent la classification de Westhall dans un objectif de standardisation de la définition des différents tracés et motifs EEG, dans le contexte plus large des patients de réanimation. Ces définitions ont été reprises dans les études et recommandations ultérieures, notamment dans le contexte post-anoxique (25), et sont les plus utilisées aujourd'hui à travers le monde. On y retrouve trois catégories de tracés EEG : les motifs hautement malins, les motifs malins, et les motifs bénins. Seule la présence d'un motif hautement malin à au moins 24 heures de l'arrêt cardiaque est retenue comme un critère de mauvais pronostic dans l'algorithme des recommandations de pronostication post-anoxique (25), du fait de sa spécificité proche de 100%. La classification ACNS 2021 préconise l'analyse de quatre déterminants lors de la lecture de l'EEG en réanimation : le rythme de fond, la réactivité, les motifs épileptiformes (ou motifs rythmiques et périodiques) et les crises électroencéphalographiques.

Concernant le rythme de fond, sa fréquence et son amplitude sont inversement corrélées au pronostic neurologique. Le tracé de “suppression”, défini par une amplitude inférieure à 10 microvolts (μV) sur plus de 99% de l'ensemble du tracé est considéré comme “hautement malin” selon la classification de Westhall 2016 (69). Il est associé à un mauvais pronostic neurologique avec une sensibilité de 25% et une spécificité de 100% (57,69–73). Cependant, une étude rapporte deux cas de faux positifs à 48-72h après l'arrêt cardiaque (74). Il peut s'y associer des décharges périodiques, définissant alors les tracés en suppression avec décharges périodiques, également considérés comme “hautement malins”. Le tracé de “burst-suppression” correspond à un rythme de fond en suppression (amplitude $< 10 \mu\text{V}$) pendant 50 à 99% de l'enregistrement alternant avec des périodes d'activité de plus haut voltage (les “bursts”) (identiques ou non identiques). Lorsqu'ils sont retrouvés dans le contexte d'un trouble de conscience post-anoxique à au moins 24 heures de l'arrêt cardiaque, ils sont associés à un mauvais pronostic avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 47 à 97%

(57,69,75). L'analyse de l'EEG comprend également la recherche de motifs épileptiformes (ou motifs rythmiques et périodiques). Lorsqu'ils sont enregistrés sur un rythme de fond continu, ils sont considérés comme "malins" dans le contexte post-ACR. Ils se définissent comme des décharges rythmiques ou périodiques de pointes ou pointe-ondes, lentes (à une fréquence < 2.5 Hz), sans organisation spatio-temporelle, et abondantes (retrouvés sur >50% du tracé). Lorsqu'ils sont retrouvés dans le coma post-anoxique, ils sont associés à un mauvais pronostic neurologique avec une spécificité de 97% lorsqu'ils sont retrouvés entre 12 et 24 heures après l'arrêt cardiaque, et de 66.6% lorsqu'ils sont retrouvés au-delà de 24 heures après l'arrêt cardiaque (52,71–73,76). Les tracés de faible amplitude (< 20 μ V sur tout le tracé) sont classés comme "malins". Leur spécificité dans la prédiction d'un mauvais pronostic varie de 88 à 100% (71–73,77). Concernant la continuité du tracé, un rythme de fond discontinu, défini par des périodes de suppression (d'amplitude < 10 μ V) sur 10 à 49% de l'enregistrement, est considéré "malin", avec une spécificité dans la prédiction d'une évolution défavorable de 87 à 100% (71–73,77). Les tracés ralentis mais d'amplitude > 20 μ V n'ont pas une spécificité suffisante pour être retenus dans cette classification. Les tracés d' "alpha coma" ou de "thêta coma" sont classiquement associés à un pronostic péjoratif (78) dans le trouble de conscience post-anoxique, mais de façon inconstante, et cette association est beaucoup plus incertaine dans les autres causes de coma (61,79). Ces notions ne sont donc plus utilisées dans les algorithmes de pronostication actuels.

La réactivité se définit comme "toute modification transitoire et reproductible du tracé, en fréquence ou en amplitude, lors des stimulations sensorielles quelque soit la modalité (auditive, visuelle ou sensitive)" (64). L'absence de réactivité EEG est associée à un mauvais pronostic neurologique avec une spécificité de 50 à 100%. Elle suffit pour classer un EEG comme "malin" dans la classification ACNS 2021 (80–82). Cette observation a été abondamment rapportée dans le cadre du trouble de conscience post-anoxique (où sa sensibilité est de 88% et sa spécificité de 70%), mais également dans les troubles de conscience d'autres étiologies, comme par exemple dans les suites d'un traumatisme crânien (83). Cette notion est cependant de moins en moins utilisée dans les algorithmes de pronostication du fait de sa difficulté de standardisation et de la mauvaise reproductibilité inter-observateurs qui explique le large intervalle de confiance de sa spécificité (76). La présence d'une réactivité de type SIRPID (Stimulus-Induced Rhythmic, periodic or ictal

discharges) semble être associée à un mauvais pronostic (84), mais avec une mauvaise spécificité et n'est donc pas utilisée comme critère d'évaluation pronostique. Des études récentes rapportent l'intérêt de l'analyse quantitative de la réactivité EEG pour améliorer la reproductibilité de son évaluation et ainsi sa performance pronostique (85,86) comparativement à l'analyse visuelle.

Même s'il est surtout utilisé pour sa valeur pronostique péjorative, certains motifs EEG sont associés à l'inverse à un bon pronostic neurologique, comme par exemple les tracés continus ou presque continus (discontinuités < 10% du tracé), d'amplitude normale (spécificité de 56.5 à 100% pour prédire un bon pronostic neurologique dans le contexte post-anoxique (69,76,87,88)) et réactifs aux stimulations (spécificité de 57.1 à 85% (72,76,88,89)). L'identification d'un rythme de fond postérieur et de fréquence normale par simple analyse visuelle du tracé EEG est un critère très robuste et ayant une excellente spécificité pour identifier les patients en ECM, mais il est peu sensible (90). Enfin, la présence d'une structure normale du sommeil avec une bonne représentation de ses figures physiologiques serait également en faveur d'un bon pronostic, en particulier pour la représentation du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal (21,91–94).

Des études récentes rapportent une amélioration de la valeur pronostique de l'EEG par l'analyse quantitative de son tracé, notamment via des analyses spectrales (puissance par bandes de fréquences) (95–97) ou encore des analyses de connectivité fonctionnelle (98) ou des mesures d'entropie (99). Des techniques d'intelligence artificielle peuvent également être employées pour mettre au point des algorithmes permettant d'identifier les patients avec une bonne évolution neurologique, comme dans l'étude récente de Aellen et al., 2023 (100), qui s'appuie sur une analyse de signal EEG en réponse à des stimuli auditifs, lors des premiers jours du coma. Enfin, Haveman et al., 2019 (101) développent un score plus complexe appelé IMPACT, dans le contexte post-traumatique, incluant différents paramètres d'analyse quantitative de l'EEG continu, comme la puissance et la variabilité du signal dans certaines sous-bandes de fréquence ainsi que le niveau de cohérence du signal. Ce type d'approche est particulièrement intéressante pour rechercher la présence d'une dissociation cognitivo-motrice au cours de tâches où une consigne est donnée au patient. On distingue habituellement les paradigmes neurophysiologiques actifs et passifs. Dans les tâches actives, on évalue la capacité du patient à interagir et à répondre à une consigne, comme par exemple

une commande motrice. Les paradigmes passifs sont ceux où aucune consigne spécifique n'est donnée au patient, mais où des stimuli sensoriels peuvent lui être présentés (102). Les tâches "actives" permettent de rechercher un état de dissociation cognitivo-motrice, c'est à dire avec une activité cérébrale volontaire en réponse à une commande verbale motrice mise en évidence par l'EEG quantitatif, l'IRMf ou la TEP-TDM, alors même que le patient n'a pas présenté de réponse comportementale. Ce concept a émergé en 2006 suite à un article princeps (103) montrant qu'une patiente considérée en état d'ENR (végétatif) suite à un accident de la route pouvait pourtant moduler l'activité métabolique de ses aires motrices supplémentaires à l'IRMf en réponse à une commande motrice (imaginer jouer au tennis). Cruse et al., 2012 (104) rapportent que cet état de dissociation cognitivo-motrice intéresserait en premier lieu les comas de cause traumatique. Selon cette étude, les échelles comportementales cliniques semblent avoir de meilleures performances pour discerner les patients conscients dans les étiologies non-traumatiques comparativement aux causes traumatiques. Au cours de paradigmes passifs, des stimuli auditifs comme de la musique, du langage ou encore le propre prénom du patient peuvent être présentés (105–107). La mise en évidence d'une activation des cortex associatifs de haut-degré en l'absence de réponse comportementale représente un autre type de dissociation cognitivo-comportementale (appelée en anglais HMD pour *Higher order cortex motor dissociation*, par opposition à la CMD, *Cognitive motor dissociation* des paradigmes actifs). Cette activation est assimilée à une expérience consciente et associée à un meilleur pronostic de récupération (105,106,108). Pour aller encore plus loin dans la mise en évidence d'une activité corticale témoignant d'un état de conscience chez un patient non seulement incapable de produire une réponse comportementale, mais présentant en plus une atteinte sensorielle l'empêchant de comprendre une consigne, l'étude quantitative du signal EEG en réponse à une stimulation magnétique transcrânienne (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) s'est développée plus récemment (109–111). Une analyse quantitative de l'EEG permet de calculer un "index de complexité perturbationnelle" (PCI en anglais) qui reflète la complexité du signal EEG enregistré juste après une stimulation par rTMS de régions corticales impliquées dans les réseaux de la conscience. Un seuil de cet index a été déterminé, permettant d'identifier les patients en ECM avec une sensibilité de 95% et une spécificité d'environ 50%. Cette nouvelle approche constitue une avancée considérable dans l'évaluation des troubles de conscience car il s'agit de la première technique permettant d'apprécier l'état de conscience d'un patient

de façon entièrement indépendante de toute entrée sensorielle, directement “de l’intérieur”. L’utilisation de paradigmes actifs est ainsi très prometteuse dans l’identification de patients avec un état de conscience résiduel, et la recherche d’une dissociation cognitivo-motrice par les techniques d’EEG quantitatif et d’imagerie fonctionnelle a ainsi fait l’objet d’un essor considérable ces dernières années (21). La mise en évidence d’une dissociation cognitivo-motrice est associée à un meilleur pronostic fonctionnel à un an (112). Ce type d’approche par EEG quantitatif ou imagerie fonctionnelle permet également d’établir une véritable communication fonctionnelle avec le patient, et prend toute sa place actuellement avec le développement des interfaces cerveau-machine (105).

2.1.3 Potentiels évoqués somesthésiques

Les potentiels évoqués (PE) traduisent la réponse synchronisée de larges populations neuronales à un stimulus sensoriel. Ils sont le résultat d’un moyennage de l’activité électrique sur plusieurs centaines de stimulations sensorielles, et ils sont caractérisés par leur latence d’obtention par rapport au stimulus et par leur polarité. Les deux modalités de potentiels évoqués les plus utilisées au lit du patient en réanimation sont les potentiels évoqués somesthésiques et auditifs. Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) ont été les premiers PE utilisés dans le cadre de la neuroprotection des comas. Ce sont les PE les mieux étudiés dans ce contexte et les seuls à avoir un niveau de preuve suffisamment fort pour figurer dans les recommandations internationales (25). Ils permettent l’obtention de réponses à différents niveaux sur les voies somesthésiques depuis la réponse périphérique N9 jusqu’à la réponse corticale N20. Il est recommandé de réaliser les PES au moins 24 heures après le début du coma et après l’arrêt des sédations. Comparativement à l’EEG, ils présentent l’avantage d’être moins évaluateur-dépendant et plus reproductibles. Les recommandations de l’American Academy of Neurology de 2006 (58) lui donnent ainsi un niveau de preuve de grade B dans l’évaluation du pronostic des patients en situation post-anoxique, alors que l’EEG a un grade C dans ces recommandations.

L’absence bilatérale de l’onde N20 est un des marqueurs de mauvais pronostic les plus spécifiques et les plus robustes dans le contexte post-anoxique. La spécificité est en effet de 100% sur plusieurs séries de malades, y compris certaines issues de pays ne pratiquant pas de limitation thérapeutique, permettant ainsi de s’affranchir du biais de prophétie auto-

réalisatrice (31,57,73,73,113–116). Du fait de cette excellente spécificité, l'abolition bilatérale des ondes N20 fait partie des critères de l'algorithme de pronostication des comas post-anoxiques recommandé par les sociétés européennes (25). Cependant, la sensibilité de ce marqueur est mauvaise, autour de 30%. Pour améliorer la sensibilité des PES, des études récentes se sont intéressées à l'amplitude de l'onde N20 ou du complexe N20-P25. L'onde P25 est une autre réponse corticale obtenue à la suite de la N20, et définie comme une positivité survenant environ 25 ms après la stimulation. Ces études ont montré que la faible amplitude du complexe N20-P25, entre 0.40 et 1 μ V, permettait d'augmenter jusqu'à 50% la sensibilité des PES pour identifier les patients avec un mauvais pronostic neurologique (73,117–120). La spécificité reste bonne autour de 93-100%. Une amplitude N20-P25 importante, supérieure à 2.30 à 4 μ V selon les études, est également intéressante pour identifier les patients avec un bon pronostic neurologique avec une spécificité entre 85 et 96% et une sensibilité entre 30 et 61% (31,118). La préservation bilatérale de l'onde N20 a une mauvaise spécificité pour prédire un bon pronostic neurologique, quelque soit l'étiologie du coma, et n'est donc pas utilisée dans ce contexte. D'autres articles rapportent qu'un allongement de la latence entre la P14, une composante des PES générée au niveau de la jonction cervico-bulbaire, et la N20 serait également un marqueur pronostique d'une évolution neurologique péjorative, quelque soit son étiologie, chez des patients profondément sédatisés (121). La valeur pronostique des PES a été moins bien étudiée dans les comas d'étiologie non post-anoxique, mais il semblerait que leur spécificité soit plus faible (61,122–127). Une étude réalisée dans le contexte post-traumatique rapporte une spécificité de seulement 90% de l'absence bilatérale des réponses N20 (123). Une autre différence notable est l'intérêt potentiel de la répétition des PES dans ce contexte ; il semble en effet que les N20 puissent réapparaître jusqu'à 10 jours après un traumatisme crânien (128).

2.1.4 Potentiels évoqués auditifs

Les potentiels évoqués auditifs (PEA) fonctionnent selon le même principe que les PES, mais avec un stimulus de nature sonore. Ils sont composés des PEA du tronc cérébral (PEATC), des PEA de moyenne latence (PEAML) et enfin des PEA tardifs, comprenant la réponse N100, la MMN, et la P3. Les PEA tardifs étant très sensibles aux traitements sédatifs, ils sont réalisés au moins 24 à 48h après leur arrêt, si besoin en s'aidant de curares pour limiter les artefacts musculaires. Leur valeur pronostique est définie avec un niveau de preuve moindre que les

PES, et leur place est ainsi moins bien déterminée dans les algorithmes de neuropronostication. Ils trouvent principalement leur intérêt pour compléter un bilan pronostique classé comme “intermédiaire” ou “discordant” (61).

Les PEATC sont des réponses de champ lointain, c'est-à-dire enregistrées à distance de leur générateur, grâce à une électrode active placée sur le scalp et une électrode de référence placée sur l'oreille. Leur latence est inférieure à 10 millisecondes (ms). On distingue habituellement cinq ondes par ordre de latence d'enregistrement : l'onde I correspond à une réponse du nerf auditif dans sa portion extra-axiale, l'onde II à une réponse du nerf auditif intra-axial et du noyau cochléaire ipsilatéral (au niveau du bulbe), l'onde III à une réponse du complexe olivaire supérieur ipsilatéral (au niveau du pont), l'onde IV à une réponse du lemnisque latéral controlatéral (au niveau du pont) et enfin l'onde V est générée au niveau du colliculus inférieur controlatéral, dans le mésencéphale (129). L'abolition de l'onde I et/ou III ne devrait pas être utilisée à visée pronostique car elle peut refléter une dysfonction auditive préexistante, la toxicité des thérapies mises en œuvre en réanimation (à minosides par exemple), ou encore une sensibilité spécifique des cochlées à l'atteinte anoxique, rapportée par certaines études (130,131). Les PEATC sont surtout utilisés en pronostication pour s'assurer de l'intégrité des voies auditives périphériques afin de pouvoir interpréter les PEA de latences plus tardives. La préservation bilatérale de l'onde V est un mauvais critère pour prédire un bon pronostic neurologique (124). Lorsque l'onde V est abolie de façon bilatérale, les PEATC sont corrélés à un pronostic fonctionnel défavorable avec une bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité (57,131,132). Dans le contexte post-anoxique, où l'atteinte est d'abord corticale, l'onde V est très rarement abolie de façon bilatérale (5% des patients dans la série de De Santis et al., 2017 (131)). Dans ce contexte, ils ont ainsi une sensibilité excellente, de 100% sur de petites séries, pour prédire une évolution défavorable, mais leur sensibilité est très faible. Ils pourraient être plus intéressants dans les comas associés à des lésions cérébrales focales, où leur valeur pronostique semble meilleure (133). Par ailleurs, l'allongement de la latence III-V est associée à une évolution neurologique défavorable, quelque soit l'étiologie du coma, chez des patients profondément sédatisés (121). Enfin, une étude récente suggère que l'information apportée par les PEATC pourrait être redondante avec l'évaluation pupillométrique du réflexe photomoteur qui est également une mesure quantifiée de la fonction du tronc cérébral. La valeur pronostique de la pupillométrie

automatisée serait même meilleure, avec une spécificité de l'absence de réflexe photomoteur de 100% et une sensibilité de la vitesse de constriction pupillaire de 81% pour prédire un mauvais pronostic neurologique (48).

Les PEAML sont des réponses de champ proche traduisant l'intégration du stimulus auditif au niveau sous-cortical, depuis les corps géniculés médiaux jusqu'au cortex auditif primaire. Leur latence est inférieure à 100 ms. L'abolition bilatérale des PEAML serait associée à un pronostic défavorable avec une excellente spécificité (100%), mais avec une sensibilité faible autour de 37% (31,124,134). Ainsi, leur valeur pronostique pourrait être proche de celle de l'onde N20 des PES. Ceci pourrait être lié au fait que les deux méthodes explorent une activité corticale survenant à des latences similaires (environ 20 à 30 ms après le stimulus). Comme pour les PEATC, la préservation des PEAML ne permet pas de prédire un bon pronostic neurologique.

La réponse N100 est générée au niveau du cortex auditif primaire. Son absence serait prédictive d'un mauvais pronostic neurologique, mais elle est surtout utilisée pour confirmer l'intégrité des voies auditives sous-corticales afin d'interpréter la MMN et la P3 (cf. infra). Elle est très sensible pour identifier un patient avec un bon pronostic neurologique (73.7%), mais peu spécifique (autour de 50%) (61).

Les réponses MMN et P3 au propre prénom sont surtout utiles en neuropronostication pour leur valeur prédictive positive d'une bonne évolution neurologique (61). En effet, les autres marqueurs précédemment décrits sont surtout intéressants dans la prédiction d'une évolution défavorable. Comme pour les autres PE, ils peuvent être réalisés au lit du patient en réanimation, et peuvent être répétés au cours du temps. Leurs paradigmes tels que définis dans la littérature (135,136) sont dits passifs, ils n'impliquent pas nécessairement une participation active du patient à la tâche. Ces potentiels sont également appelés PEA tardifs, PEA cognitifs, ou encore PEA endogènes. En effet, à la différence des autres PE "exogènes", on considère qu'ils reflètent une intégration cognitive du stimulus sensoriel extérieur. Ils seraient générés par l'activité cérébrale correspondant à des fonctions cognitives comme l'attention et la mémoire de travail, et reflètent ainsi un traitement cortical de l'information auditive qui peut être conscient ou non. On considère que les composantes ayant une latence inférieure à 200 ms correspondent à une intégration perceptuelle précoce et peuvent ainsi persister dans les perceptions inconscientes. A l'inverse, les composantes plus tardives

reposeraient sur un mécanisme attentionnel, qui pourrait être plus proche de la notion de perception consciente d'un stimulus environnemental, même s'il peut exister une dissociation entre les mécanismes de l'attention et de la conscience (11,137). Ces réponses pourraient ainsi être utiles pour distinguer les patients en état d'ENR de ceux en ECM.

La MMN est une réponse générée lors de la détection automatique, pré-attentionnelle, d'un changement de propriété physique dans une séquence de stimuli sonores (différence d'intensité, de fréquence ou encore de durée). Cette réponse implique donc un premier niveau d'intégration cognitive du stimulus sonore mettant en jeu la mémoire de travail. Cette réponse s'obtient au cours d'un paradigme auditif appelé « *oddball* », qui consiste en une séquence de sons répétitifs dits « standards » parmi lesquels sont introduits des sons dits « déviants » (environ 14% des stimuli), qui diffèrent le plus souvent par leur fréquence et parfois par leur durée. La MMN s'obtient par la soustraction des PEA aux sons déviants aux PEA aux sons standards, à une latence entre 100 et 250 ms après le stimulus, sous l'électrode frontale et/ou centrale principalement. La MMN est surtout intéressante pour sa spécificité et sa valeur prédictive positive pour l'éveil (134,136,138–143). Sa spécificité est autour de 100% et sa VPP peut aller de 91% (136) à 100% dans le coma post-anoxique (134), lorsqu'elle est évaluée à un délai moyen de 8,7 jours après le début du coma (136). Toutes causes de coma confondues, Naccache et al., 2005 (143) montrent que la VPP de la MMN évaluée entre le 4^e et le 96^e jour après le début du coma approche les 90% pour prédire le retour à la conscience. L'absence de MMN a une meilleure spécificité dans le contexte post-anoxique que dans les autres étiologies de coma. Dans la prédiction d'une évolution favorable, sa sensibilité est moins bonne que sa spécificité, elle varie entre 32 (136) et 90% (140) dans les études. Sa valeur prédictive négative (pour une évolution favorable) se situe autour de 45% (134,135,144–146). La présence d'une MMN est très spécifique d'une évolution vers un éveil (défini comme une ouverture spontanée des yeux ou une réponse motrice normale). Cependant certains articles soulignent que ce marqueur distingue mal les patients en état d'ENR et ECM et rapportent plusieurs cas de patients avec une MMN "présente" évoluant vers un état d'ENR (végétatif) (30,92,147–151).

La P3 (ou P300) au propre prénom est une réponse reflétant une intégration cognitive de l'information auditive plus élaborée que la MMN, impliquant notamment des processus attentionnels et un réseau neuronal plus étendu que la MMN. Il s'agit d'une réponse plus

tardive, obtenue environ 300 ms après la survenue d'un stimulus auditif rare au cours d'un paradigme *oddball* (135). La génération de la réponse P3 est influencée par la pertinence et la saillance du stimulus pour le sujet. Ainsi, le fait d'utiliser comme stimulus rare la musique préférée du patient (152) ou encore son propre prénom (135) permettent d'augmenter l'amplitude et la probabilité d'obtention de la réponse P3 chez des patients dans le coma. Cet effet serait associé à un état d'éveil cortical global. La P3 serait constituée de plusieurs composantes : une précoce entre 220 et 300 ms appelée P3a, de topographie plutôt fronto-centrale, associée à la saillance du stimulus et indépendante de l'attention, et une composante plus tardive entre 300 et 380 ms, appelée P3b, de topographie plutôt pariétale et reflétant l'orientation attentionnelle du sujet vers le stimulus. La valeur prédictive positive de la P3 pour l'éveil est similaire à celle de la MMN (selon les études, elle varie de 81% (135) à 94% (140)), avec une spécificité de 85% environ ; mais elle semble avoir une bien meilleure valeur prédictive négative que la MMN (selon les études : 79% (140), ou encore 76% (135)), et également une sensibilité meilleure, autour de 70%. Les performances pronostiques de la P3 semblent homogènes dans les comas post-anoxiques ou d'autres étiologies (147,150,153–155).

D'autres paradigmes de PEA ont été évalués dans la pronostication des troubles de conscience. Par exemple, dans le paradigme "local-global" (30,156), les patients écoutent une séquence auditive comprenant des violations locales (alternance entre des séries de 5 sons purs tous identiques ou des séries avec le dernier son différent) et de violations globales (une régularité globale est respectée sur un enchaînement de séries, qui est par la suite perturbé sur les séries suivantes). La détection des violations locales serait proche de l'obtention d'une MMN aux PEA tardifs tandis que l'identification de violations globales correspondrait plutôt à une réponse de type P3. Lors du paradigme, il est demandé au patient de compter les "violations globales", et l'on recherche un "effet global", c'est-à-dire une réponse cérébrale étendue qui serait un équivalent de P3b et pourrait être un marqueur de conscience permettant de distinguer les patients en état d'ENR et ECM. En effet, la détection d'un effet global requiert un maintien actif de l'information auditive en mémoire de travail, ce qui traduit une forme d'état de conscience de la représentation mentale de cette séquence auditive (156). La valeur prédictive positive de l'effet global pour un bon pronostic neurologique est proche de 100%, mais sa valeur prédictive négative est plus mauvaise (16). La sensibilité

semble également moins bonne (157). D'autres paradigmes reposent sur le paradigme *oddball* avec une tâche de comptage des sons déviants, certains montrent un apport pronostique intéressant (158) mais d'autres n'ont pas permis de distinguer précisément les patients en état d'ENR et ECM (159).

2.1.5 Potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués visuels (PEV) correspondent à la réponse corticale occipitale à une stimulation rétinienne, essentiellement par flashes ou grâce à des lumières montées sur des lunettes dans le contexte réanimatoire. Ces dispositifs permettent de stimuler les patients même s'ils sont incapables de fixer du regard ou de garder les yeux ouverts (stimulation visuelle à travers les paupières). Ils évaluent l'intégrité des voies visuelles depuis la rétine jusqu'au cortex visuel primaire. Leur intérêt principal est de permettre une évaluation corticale indépendante de l'intégrité du tronc cérébral, les voies visuelles ne comportant pas de relais à ce niveau. Par exemple, en cas de lésion étendue du tronc cérébral menant à un état de "locked-in syndrome", les PES ainsi que les PEAML et PEAT seront abolis, et seuls les PEV et l'EEG pourraient montrer la préservation d'une activité corticale. Le premier pic, avec une latence d'environ 50 ms, traduit la réponse rétinienne. L'évaluation porte principalement sur l'amplitude et la latence du troisième pic, d'origine corticale occipitale et dont la latence est d'environ 75 à 95 ms (61,66,160). Les PEV par flashes ou par lunettes ont l'inconvénient de n'avoir pas de spécificité de stimulation fovéolaire : ils stimulent largement les cônes et les bâtonnets et apportent ainsi une évaluation grossière de l'intégrité des voies visuelles. L'autre limite est que le pic III est une réponse du cortex visuel primaire, il ne reflète donc pas l'intégration cognitive secondaire de l'information visuelle, qui pourrait apporter des informations sur le degré de conscience. La valeur pronostique des PEV a finalement été peu étudiée, et leur réalisation ne figure pas dans les recommandations de pronostication post-ACR. Ils sont plutôt utilisés au cas par cas, dans des situations très spécifiques comme les lésions étendues du tronc cérébral ou les lésions périphériques et corticales étendues touchant à la fois les voies somesthésiques et auditives.

2.1.6 Imagerie fonctionnelle

Nous abordons dans cette sous-partie regroupant les outils d'évaluation "fonctionnelle" deux modalités d'imagerie que sont la tomographie par émission de positons couplée à la TDM

(TEP-TDM) et l'IRM fonctionnelle (IRMf). Elles permettent d'évaluer l'activité métabolique et ainsi la fonctionnalité d'une région cérébrale, à la différence des modalités d'imagerie morphologique qui apportent un aperçu de la charge lésionnelle régionale.

La TEP-TDM repose sur l'évaluation du métabolisme du glucose et de l'oxygène au niveau cérébral. Elle peut être utilisée en neuro-pronostication avec deux objectifs. D'une part, elle permet d'apprécier la consommation métabolique du cerveau au repos, de façon globale ou régionale, et elle se rapproche alors d'une évaluation radiologique de type "lésionnel" (mesure du degré de lésion d'une région cérébrale, se traduisant par une diminution de sa consommation métabolique au repos). D'autre part, de façon plus intéressante encore, elle peut être utilisée pour apprécier la modulation de l'activité cérébrale régionale en réponse à des stimuli environnementaux, et c'est en cela que nous l'associons aux modalités d'évaluation "fonctionnelles". Peu d'études ont utilisé la TEP-TDM "lésionnelle" (mesure du métabolisme cérébral au repos) dans le domaine de la neuropronostication. Deux études de faible niveau de preuve évaluent la valeur pronostique de la TEP-TDM dans l'atteinte anoxo-ischémique (161,162). Elles s'appuient sur la mesure de cinq paramètres qui diminuent dans ce contexte : le débit sanguin cérébral, le métabolisme en oxygène, la fraction d'excrétion de l'oxygène (du fait de la diminution de l'activité neuronale), le volume sanguin cérébral et la consommation en glucose). La première étude retrouve une diminution de la consommation de glucose cérébrale dès le premier jour après l'arrêt cardiaque chez huit patients qui ont tous eu une évolution péjorative. La deuxième étude révèle que la réduction du métabolisme cérébral de l'oxygène à moins de 30% des valeurs normales, au-delà de la première semaine après l'arrêt cardiaque, est associée à un état d'ENR persistant. Plus récemment, l'utilisation de la TEP-TDM a été élargie au contexte plus général des troubles de conscience toutes causes confondues (163–165). Il a été montré que le métabolisme cérébral est réduit d'environ 50% dans différentes situations d'altération de la conscience comme l'anesthésie, le sommeil ou chez le patient cérébro-lésé (166). Ces résultats s'appuient sur une technique de mesure un peu différente, en prenant comme référence le métabolisme d'une cible extra-cérébrale plutôt que celle d'une autre région cérébrale, ce qui permet d'avoir une approche quantitative du métabolisme cérébral comparable d'un patient à un autre, indépendante de la charge lésionnelle cérébrale de chaque patient. L'analyse permet d'obtenir un index métabolique de l'hémisphère le mieux préservé, c'est-à-dire la plus haute activité métabolique moyenne des

deux hémisphères cérébraux. Une étude récente (167) montre ainsi qu'une réduction de 50% du métabolisme cérébral selon cet index permet de distinguer les patients ECM et ENR, et d'identifier les patients ECM avec une sensibilité de 79% et une spécificité de 78%. Les cartes d'activité métabolique obtenues au repos par TEP-TDM chez les patients avec une altération de la conscience montrent une diminution du métabolisme dans les régions associatives et semblent bien corrélées aux cartes de connectivité fonctionnelle au repos estimées par IRMf (168) ou par analyse EEG quantitative (169). Enfin, la TEP-TDM peut être utilisée de façon "fonctionnelle", comme l'EEG quantitatif et l'IRMf, pour évaluer l'activation cérébrale régionale en réponse à des stimuli extérieurs, et ainsi identifier les patients en dissociation cognitivo-comportementale (170–172). Plusieurs auteurs ont ainsi montré que les patients en état d'ENR présentaient une activation du cortex auditif primaire en réponse à des stimuli sonores (173–175) ou du cortex somesthésique primaire en réponse à une stimulation du nerf médian (173,176,177), mais qu'ils ne présentaient pas d'augmentation du métabolisme des régions associatives de plus haut degré, à la différence des patients en ECM ou des sujets contrôles.

Les techniques d'IRM fonctionnelle sont également utilisées en neuropronostication. Ce type d'imagerie évalue les changements d'activité et de débits cérébraux régionaux reflétés par des variations locales de la quantité d'oxygène transportée dans le sang (signal BOLD pour *Blood-Oxygen-Level Dependent*). L'étude des régions cérébrales qui s'activent de façon synchrone permet d'analyser la connectivité fonctionnelle cérébrale (178–183). La réalisation d'une IRMf sans tâche assignée permet de caractériser différents réseaux de régions qui s'activent de façon synchrone au repos. Certains de ces réseaux correspondent à une activité corticale de haut degré, comme le réseau du "mode par défaut" (DMN, Default Mode Network) et de la saillance, ou de bas degré, comme les réseaux auditifs, visuels, ou sensori-moteurs. Le réseau le plus étudié est celui du mode par défaut, il comprend les régions du cortex cingulaire postérieur, du précuneus, du cortex préfrontal médial, et des cortex temporo-pariétaux bilatéraux (184–188). Plusieurs auteurs rapportent que l'activité neuronale synchronisée au sein de ce réseau joue un rôle majeur dans la conscience et dans certaines fonctions cognitives. Dans trois études, la connectivité fonctionnelle entre les différentes régions du DMN était diminuée chez les patients avec un mauvais pronostic neurologique (189–191). L'IRMf couplée à des paradigmes actifs est également utile, au même

titre que l'EEG quantitatif et la TEP-TDM, pour identifier les patients présentant une dissociation cognitivo-motrice (ou consciente couverte) (165,192–199).

2.2 Outils d'évaluation "lésionnelle"

2.2.1 Imagerie

L'imagerie cérébrale permet de visualiser l'étendue et le degré des lésions cérébrales mais ne permet pas d'évaluer la fonctionnalité de la zone atteinte ni en quoi ces lésions altèrent le rapport de l'individu à son environnement ou à son vécu conscient interne. La réalisation d'une imagerie morphologique apporte des informations utiles à visée étiologique et pronostique dans l'évaluation d'un coma, comme souligné dans les recommandations (25). L'imagerie permet une estimation quantitative des lésions cérébrales ainsi qu'une évaluation qualitative permettant d'établir un pronostic fonctionnel à partir du site des lésions. Dans le contexte post-ACR, la présence de lésions anoxiques extensives et diffuses sur une imagerie morphologique (IRM ou TDM) est un des critères de limitation selon l'algorithme de neuropronostication. Cependant, dans les recommandations ILCOR 2020 (200), il est suggéré de ne s'appuyer sur l'imagerie cérébrale que dans les centres ayant une expérience spécifique dans ce domaine. En dehors du contexte post-anoxique, l'imagerie cérébrale peut également être utilisée à visée pronostique, même si la corrélation avec le pronostic neurologique est moins bien définie dans ces contextes. Par exemple, dans les comas liés à une hémorragie méningée, la TDM cérébrale permet de donner le score de Fisher (basé sur l'abondance et la topographie du saignement), qui a montré une corrélation avec le pronostic neurologique à 6 mois (201). De façon similaire, dans le coma lié à un traumatisme crânien, le score de Marshall est corrélé au pronostic (202). Il existe également une échelle pronostique scannographique basée sur la présence d'hémorragies pétéchiales, sur la diminution du volume du troisième ventricule ou des citernes de la base, sur la présence d'un saignement sous-arachnoïdien, d'un engagement sous-falcarien ou d'un hématome non évacué (203,204).

Dans le coma post-anoxique, les conséquences les plus précoces du bas débit cérébral sont un dysfonctionnement synaptique, puis des altérations des pompes Na-K ATPase menant à une perte du gradient ionique transmembranaire ainsi qu'une augmentation de l'osmolarité intracellulaire. Ceci conduit à un oedème intracellulaire, dit cytotoxique (180,205). L'oedème cytotoxique intéresse le corps cellulaire des neurones. Il est lié principalement à un

déséquilibre métabolique et prédomine dans la substance grise (SG), du fait de sa plus grande activité métabolique. S'y associent ensuite des lésions de nature inflammatoire, microvasculaire, et enfin des lésions associées aux fluctuations de tension artérielle, à l'hypoxémie, l'hypercapnie, l'hyperthermie et les troubles ioniques fréquents dans ce contexte. Ce type de lésions entraîne plus tardivement un oedème vasogénique lié à l'atteinte de la barrière hémato-encéphalique, résultant en une accumulation d'eau et de substances osmotiquement actives dans le milieu extracellulaire. On distingue habituellement les lésions neurologiques primaires, associées à l'arrêt circulatoire ("no flow"), les lésions secondaires, survenant lors de la réanimation cardiopulmonaire avec reprise d'une activité circulatoire peu efficace ("low flow"), et enfin les lésions de reperfusion, après la RACS (26). La topographie des lésions cérébrales anoxo-ischémiques après un arrêt cardiaque a été beaucoup étudiée sur des modèles animaux (206). Les parties du cerveau les plus vulnérables sont les régions corticales, en particulier les régions occipitales, les territoires jonctionnels (62,207) et le cortex cérébelleux, puis les structures sous-corticales comme le thalamus et les noyaux gris centraux (NGC). Le tronc cérébral est beaucoup plus robuste vis-à-vis de l'anoxo-ischémie (42,208). Cette distribution lésionnelle est très spécifique à la situation anoxo-ischémique et s'explique par des différences interrégionales en termes de perfusion cérébrale et de consommation métabolique. Il semblerait en effet que le cortex visuel, au niveau du lobe occipital, soit la région cérébrale avec la plus forte demande métabolique au repos (209).

La TDM cérébrale non injectée est parfois la seule évaluation morphologique réalisée dans certaines causes de coma, comme par exemple les troubles de conscience en lien avec un traumatisme crânien. Dans le contexte post-anoxique, l'oedème cytotoxique se manifeste à la TDM cérébrale par une diminution de la densité de la substance grise (SG), qui peut aller jusqu'à la dédifférenciation substance blanche (SB) / substance grise (SG), tandis que l'oedème vasogénique sera plutôt reflété par un effacement des sillons corticaux et une réduction de la taille des ventricules (oedème cérébral) (180,210). Le calcul du ratio entre les densités de la SB et de la SG est une façon de quantifier l'oedème cytotoxique. La baisse de ce ratio est très spécifique (proche de 100%) d'une évolution neurologique péjorative, et ce très précocement, dès la première heure après la RACS (57), et jusqu'à 72 heures après. La sensibilité est par contre beaucoup plus basse, autour de 33% (211). Ce ratio, lorsqu'il est haut, n'est pas un bon marqueur d'un bon pronostic neurologique (25% de sensibilité et 77% de

spécificité). Le seuil de différenciation SB/SG ayant une spécificité maximale varie beaucoup entre les études, probablement à cause de différences liées aux appareils de TDM utilisés, aux logiciels ou encore aux méthodes de calculs. Une autre étude (212) utilise une évaluation visuelle des lésions anoxo-ischémiques selon le score ASPECT (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography), et montre une bonne corrélation avec le pronostic neurologique à un mois. De façon plus anecdotique, l'évaluation scannographique du diamètre du nerf optique à 1h de la RACS a été étudiée dans deux articles retrouvant une spécificité de 100% pour prédire un mauvais pronostic (213,214). L'augmentation du diamètre du nerf optique reflète l'augmentation de la pression intracrânienne en cas d'oedème cérébral vasogénique.

L'IRM cérébrale est réalisée en cas de coma d'origine indéterminée, ou dans des étiologies particulières, comme les AVC ischémiques ou hémorragiques. Elle est également souvent réalisée dans le contexte post-anoxique car elle permet de mieux identifier l'étendue des lésions anoxo-ischémiques que la TDM. Elle est plus délicate à réaliser chez des patients en réanimation sous ventilation mécanique, elle est ainsi souvent réalisée plus tardivement que la TDM, une fois que le patient est stabilisé sur le plan hémodynamique. L'oedème cytotoxique se traduit initialement par une restriction de la diffusion des molécules d'eau, reflétée par un hypersignal en séquence de diffusion et une baisse du coefficient apparent de diffusion (ADC, Apparent Diffusion Coefficient), plus prononcée au niveau du cortex cérébral avec une prédominance pariéto-occipitale, du cervelet et des NGC dans les 24 à 48 heures suivant la RACS. Ensuite, 10 à 14 jours après la RACS, on observe un oedème vasogénique touchant la substance blanche sous-corticale, et se traduisant par un hypersignal en séquence FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) (42,215,216). La mesure de l'ADC permet une approche semi-quantitative de la sévérité de ces lésions. Là encore, il existe un défaut de standardisation entre centres dans la méthode de calcul de l'ADC. En fonction du seuil choisi, la spécificité peut atteindre 100% pour prédire une évolution péjorative, tandis que la sensibilité est plutôt autour de 50% (217–219). L'IRM en séquence de diffusion est sensible pour détecter les lésions anoxo-ischémiques, ainsi l'absence de lésion en séquence de diffusion autour de 72 heures après l'arrêt est un des marqueurs ayant les meilleures valeurs pronostiques pour l'évolution neurologique favorable, avec une spécificité de 93% et une sensibilité de 92-100% (220,221). L'absence de lésion corticale ou des noyaux gris centraux aurait une meilleure spécificité pour l'évolution favorable que l'absence de lésions du cervelet et du tronc cérébral.

De façon plus anecdotique, une étude a retrouvé de très bonnes valeurs pronostiques d'une évolution défavorable (spécificité de 100% et sensibilité de 81.5%) de l'IRM en pondération T2 écho de gradient, utilisée comme marqueur de l'oxygénation veineuse cérébrale (222).

L'imagerie cérébrale est généralement réalisée dans les 72 heures après le début du coma pour la TDM, et plutôt 2 à 7 jours après pour l'IRM, quelle qu'en soit l'étiologie. La majorité des études sur la valeur pronostique de la TDM dans le coma post-anoxique ont été réalisées dans les 2 heures suivant la RACS (57). La TDM est souvent réalisée précocement dans les comas, y compris au décours d'un arrêt cardiaque, afin d'éliminer une cause neurologique à l'arrêt cardiaque, comme une hémorragie cérébrale. La valeur pronostique du ratio de densités SB/SG est maximale dans les premières heures suivant l'arrêt. L'IRM est souvent différée après stabilisation des patients. Certains auteurs rapportent un délai nécessaire d'au moins 3 à 7 jours pour atteindre les meilleurs paramètres pronostiques (sensibilité et spécificité) de l'IRM cérébrale dans la prédiction d'une évolution défavorable (211,216,223–230). Une étude montre que l'évaluation visuelle des lésions anoxo-ischémique a de meilleures performances pronostiques lorsqu'elle est réalisée entre 24 heures et 7 jours après l'arrêt que quand elle est réalisée dans les 24 premières heures (211). Une revue récente recommande donc le délai de 2 à 7 jours après l'arrêt cardiaque pour la réalisation de l'IRM cérébrale (88). Au-delà de 7 à 10 jours, il y a un risque de négativation des lésions en hypersignal diffusion (217,231), tandis que les hypersignaux en séquence FLAIR persistent plusieurs semaines (232).

Les deux marqueurs radiologiques les plus utilisés, la baisse de l'ADC à l'IRM et la baisse du ratio de densité entre la substance blanche et la substance grise à la TDM permettent une mesure semi-quantitative de l'oedème cytotoxique, et semblent être les paramètres les mieux corrélés au pronostic neurologique. De façon générale, l'imagerie cérébrale présente l'avantage d'être un marqueur lésionnel robuste et insensible aux sédations ou à la température du patient, avec de très bons coefficients de corrélation inter-observateurs. Elle souffre cependant généralement d'un défaut de standardisation des techniques d'analyse et des seuils utilisés entre les différents centres ; et sur le plan technique, sa réalisation peut être rendue difficile en contexte réanimatoire du fait de la nécessité de transporter des patients parfois instables.

Depuis 10 ans environ, des études se sont intéressées à l'analyse de l'architecture de la substance blanche à visée de neuropronostication. Celle-ci peut être évaluée grâce à l'imagerie en tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) qui permet une quantification de l'atteinte de la substance blanche (233–235). En effet, à la différence de la séquence de diffusion classique, la DTI permet de mesurer s'il existe une préférence directionnelle dans la diffusion des molécules d'eau, et ainsi d'en déduire la préservation de la microarchitecture tissulaire sous-jacente. Cette séquence permet d'extraire la fraction d'anisotropie (FA) qui décrit le degré de directionnalité des molécules d'eau dans le tissu. Ces mesures permettent d'estimer la désorganisation structurale de la substance blanche cérébrale. En effet, l'anisotropie correspond à la restriction des mouvements aléatoires des molécules d'eau par l'architecture des fibres de substance blanche. Les lésions de démyélinisation de la substance blanche responsables d'une baisse de la fraction d'anisotropie apparaissent de façon retardée après l'arrêt cardiaque (236,237). Ainsi, ce marqueur, à la différence des lésions en séquence de diffusion et du coefficient ADC, pourrait être intéressant non seulement à la phase aiguë mais également au-delà du 7^e jour après l'arrêt cardiaque, à la phase subaiguë voire chronique. Le développement de marqueurs ayant une valeur pronostique à la phase subaiguë est intéressant car la grande majorité des outils cliniques, neurophysiologiques et biologiques ont été étudiés à la phase aiguë, dans la première semaine suivant l'arrêt cardiaque. Ainsi, Velly et al., 2018 (235) ont identifié que des valeurs de FA globale inférieures à 0.91 avaient une spécificité de 100% et une sensibilité de 89% pour la prédiction d'une évolution péjorative (Cerebral Performance Categories (CPC) 3-5 à six mois). Des valeurs supérieures à 0.95 sont prédictives d'une évolution favorable dans plus de 95% des cas. L'article de Luyt et al., 2012 (238) rapporte qu'un score appelé le "FA selected" score, intégrant les valeurs de FA dans différentes régions cérébrales d'intérêt, prédit un mauvais pronostic avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 94% lorsqu'il est supérieur à 0.44 à deux semaines de l'arrêt cardiaque. Ce "FA selected" score sélectionne les régions dans lesquelles les valeurs de FA permettent le mieux de discriminer entre les patients de bon et de mauvais pronostic : sur 20 régions étudiées, les trois qui semblent les mieux corrélées au pronostic sont la partie antérieure de la capsule interne, le genou et le corps du corps calleux. D'autres études se sont également intéressées aux changements des mesures de diffusion régionale, au moyen de différents paramètres : la FA évalue l'intégrité des fibres de SB, tandis que la diffusivité moyenne (DM) reflète plutôt le contenu en eau dans

l'espace extracellulaire, sans notion directionnelle (234,239–241). Cependant, la mesure de la FA présente des limites : des faux négatifs ont été rapportés, avec une FA faussement préservée en situation d'oedème cytotoxique diffus de la substance blanche (avec baisse du coefficient ADC de la SB < 0.91). Une autre limite de la mesure de la FA est qu'elle nécessite une calibration au sein de chaque centre avec un groupe de sujets sains contrôles afin d'établir des valeurs de référence, rendant les comparaisons entre centres délicates. Par ailleurs, presque 15% de la cohorte initiale de Velly et al., 2018 (235) a finalement été exclue du fait d'une qualité d'acquisition d'IRM suboptimale pour le calcul des FA, ce qui représente une autre limite de la technique. Les études initiales sur la fraction d'anisotropie ont été conduites dans le contexte du coma post-anoxique, mais d'autres recherches ont étudié la valeur pronostique de la FA globale dans les comas secondaires à des traumatismes crâniens, à la phase subaiguë (240–243). Dans ce contexte également, il existe peu de marqueurs pronostiques à la phase subaiguë. Les traumatismes crâniens entraînent des lésions axonales diffuses liées à des forces d'accélération-décélération et de cisaillement. L'article de van der Eerden et al., 2014 (243) compare l'altération des mesures de diffusivité axiale et radiale entre les lésions post-anoxiques et post-traumatiques. Il révèle que les patients en situation post-anoxique présentent surtout une diminution de la diffusivité axiale, traduisant une atteinte primitivement axonale, tandis que les patients en situation post-traumatique ont une augmentation de la diffusivité radiale, ce qui reflète plutôt une atteinte de la myéline. Dans l'étude de Puybasset et al., 2022 (242), un score combinant l'âge des patients et des mesures issues des séquences DTI permettait de prédire un pronostic défavorable à 1 an avec une spécificité proche de 97% et une sensibilité de 49%, et de prédire un pronostic favorable avec une spécificité de 97% et une sensibilité de 58.5%. Cependant, les mesures de FA sont d'interprétation plus difficile dans les étiologies non anoxiques où coexistent un oedème vasogénique, qui augmente les coefficients de diffusion, et un oedème cytotoxique, qui les diminue.

Enfin, des études plus récentes se sont intéressées à l'étude du métabolisme cérébral au décours d'un arrêt cardiaque grâce à la spectroscopie par résonance magnétique. Les patients avec une évolution neurologique défavorable présentaient une diminution du pic de N-acétylaspartate, un marqueur de bon fonctionnement énergétique neuronal, et une

augmentation du pic de Lactate, traduisant une atteinte du métabolisme aérobie, notamment dans les régions corticales postérieures (244).

2.2.2 Biomarqueurs

Différents composés sont libérés par les cellules du système nerveux lorsqu'elles souffrent d'un déséquilibre entre leurs apports et leurs besoins. Certains de ces composés peuvent être dosés dans le sang ou dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) et pourraient permettre de quantifier la souffrance neuronale. Le biomarqueur le plus utilisé dans le contexte post-anoxique est la NSE (Neuron Specific Enolase), libérée par les neurones (42,57,200,245–248). La protéine S-100B, plutôt libérée par les cellules gliales (astrocytes), a également été beaucoup étudiée (249,250). Plusieurs autres composés sont également à l'étude (créatine kinase-BB, myelin basic protein, glial fibrillary acidic protein)... Des taux élevés de NSE prédisent un mauvais pronostic avec une spécificité de 100% à 24, 48 et 72 heures après la RACS dans la grande majorité des études (251–254). Les seuils retenus dans les différentes études vont de 33 à 172 microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$). La grande variabilité de ce seuil est liée à la présence dans certaines séries de patients avec un bon pronostic neurologique et des valeurs très hautes de NSE, probablement en lien avec une libération extra-cérébrale du marqueur (en situation d'hémolyse par exemple). Il semblerait que la spécificité reste excellente même à des délais plus avancés (jusqu'au 7^e jour), mais les études sont de moindre niveau de preuve. La sensibilité de ce marqueur pour prédire une évolution péjorative est par contre plus médiocre, pouvant aller de 7.6% (essentiellement dans l'évaluation à 24 heures de la RACS) à 60.2% en fonction des études. Il ressort globalement des courbes ROC que le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité est obtenu pour une évaluation de la NSE à 48 et 72 heures comparativement à 24 heures. Les valeurs de NSE semblent augmenter dans cette fenêtre temporelle chez les patients avec un mauvais pronostic neurologique, tandis qu'elles stagnent voire diminuent chez les patients avec un bon pronostic. La NSE est également un des meilleurs marqueurs de bon pronostic dans le coma post-ACR. En effet, des valeurs basses autour de 17-18 $\mu\text{g/L}$ à 24, 48 ou 72 heures après la RACS prédisent un bon pronostic neurologique à 6 mois avec une spécificité entre 80.4% et 97% et une sensibilité entre 26 et 75% (255–257). Il semblerait que pour la prédiction d'un bon pronostic neurologique, le dosage de la NSE à 24 heures ait une meilleure valeur pronostique que les évaluations à 48 et 72 heures. La protéine S-100B a également dans les différentes études une

spécificité de 100% pour prédire un mauvais pronostic neurologique jusqu'au 3^e jour après la RACS. Les autres marqueurs évalués ont également une spécificité de 100% pour prédire une mauvaise évolution neurologique. Cependant, le niveau de preuve est moindre que pour la NSE, qui a été plus étudiée, et les valeurs pronostiques ne semblent pas meilleures. L'étude du neurofilament pourrait avoir l'avantage d'une meilleure sensibilité dans la prédiction d'un pronostic péjoratif comparativement aux autres marqueurs (255,258), ainsi qu'une très bonne valeur pronostique d'une évolution favorable (spécificité 100% et sensibilité > 50%) (259). Son dosage nécessite cependant pour l'instant des techniques peu disponibles en pratique clinique.

Les recommandations actuelles de neuropronostication en situation post-ACR (25) retiennent un seuil de NSE > 60 µg/L à 48 et 72 heures après la RACS pour prédire un mauvais pronostic neurologique. Il est précisé également qu'une augmentation de sa valeur entre 24 et 48h ou bien entre 24/48h et 72 heures est un argument supplémentaire en faveur d'un mauvais pronostic. Il est ainsi recommandé plusieurs dosages de NSE, à 24, 48 et 72 heures après la RACS. Le dosage des biomarqueurs a également été corrélé à un pronostic neurologique défavorable dans d'autres étiologies de coma, comme les traumatismes crâniens (260–262), les AVC (263), les HSA (264), ou encore les comas en contexte septique (265,266). Les biomarqueurs ont l'avantage de ne pas être influencés par les sédations ou la température. Leur évaluation est quantitative et objective, et peut se faire en aveugle du reste du bilan de pronostication. Une des limites de cet outil est qu'il n'existe pas de marqueurs spécifiques d'une région cérébrale donnée. Ainsi le dosage du composé n'est qu'un reflet de la souffrance cérébrale globale, sans information sur le retentissement fonctionnel. L'autre limitation majeure est l'existence de faux positifs liés à la libération du composé par des cellules d'origine non nerveuse, comme par exemple les globules rouges pour la NSE en situation d'hémolyse, fréquente en contexte post-anoxique, ou encore la libération par le tissu musculaire et adipeux pour la protéine S-100B. La réalisation du dosage dans le LCR permettrait de surmonter cette limitation, mais la ponction lombaire n'est que rarement réalisée en routine dans cette situation. Les valeurs de référence varient beaucoup d'un laboratoire à l'autre. Il faudrait également prendre en compte l'âge des patients dans l'interprétation des valeurs, car les concentrations de ces substances pourraient augmenter avec l'âge. Ainsi, pour un même individu, l'augmentation des concentrations des biomarqueurs au cours du temps serait plus évocatrice d'un mauvais pronostic qu'une valeur élevée isolée.

3. Multimodalité et discordances

La multimodalité est un principe clé dans la démarche de neuropronostication des patients présentant une altération de la conscience. La multimodalité correspond à la combinaison de différentes techniques d'exploration cliniques et paracliniques reposant sur des principes d'évaluation lésionnelle ou fonctionnelle différents, ou explorant des circuits neurologiques distincts. Ainsi, la multimodalité correspond à la fois i) au fait de combiner des techniques permettant des approches différentes de l'évaluation de la charge lésionnelle, comme par exemple les techniques cliniques, neurophysiologiques, radiologiques et biochimiques et également ii) au sein d'une même technique, à la combinaison de méthodes évaluant des voies neurologiques fonctionnelles différentes. De cette multimodalité peuvent émerger des discordances, soit entre techniques d'évaluation différentes, soit au sein d'une même technique, entre les différentes modalités évaluées. Par exemple, lors de la réalisation de potentiels évoqués, on peut observer des discordances entre l'évaluation de la voie auditive (PEA), somesthésique (PES), ou encore visuelle (PEV). L'électroencéphalogramme peut montrer des discordances de réactivité du rythme de fond entre les stimulations auditives et nociceptives.

On retrouve depuis le début des années 2000 des publications rapportant l'amélioration de la spécificité d'une évaluation pronostique multimodale comparativement à unimodale (267). En 2014, Oddo et al., 2014 (80) démontrent l'amélioration des paramètres pronostiques d'une évaluation combinant l'examen clinique, la réactivité à l'EEG et le dosage des NSE comparativement aux évaluations unimodales. La combinaison de ces trois modalités était celle qui permettait d'atteindre la plus grande aire sous la courbe de la courbe ROC, permettant donc de maximiser à la fois la sensibilité et la spécificité de l'évaluation pronostique. Ce principe essentiel de multimodalité dans la pronostication des comas vise avant tout à diminuer le risque de faux positifs dans la prédiction d'un mauvais pronostic neurologique, et ainsi à diminuer le risque, jugé inacceptable dans nos sociétés, de décider à tort de la mise en place de limitations thérapeutiques chez un patient ayant un espoir de récupération. L'algorithme de pronostication proposé dans les recommandations émises par les sociétés occidentales cherche ainsi avant tout à maximiser sa spécificité. En effet, aucun des outils présentés n'a individuellement une spécificité de 100%, même si certains s'en

approchent. Par exemple, l'absence bilatérale d'onde N20 aux PES des nerfs médians ou encore l'absence de réflexe photomoteur ont longtemps été considérés comme des éléments ayant une spécificité de 100% pour prédire un mauvais pronostic neurologique dans le coma post-anoxique (43,55,72,131,268). Se basant sur ces données, l'ancien algorithme de pronostication proposé par l'ERC-ESICM en 2015 (269) précisait que chez un patient avec une réponse motrice selon le score de Glasgow Coma Scale (GCS) de 1 ou 2, un réflexe photomoteur absent de façon bilatérale ou une absence bilatérale d'onde N20 aux PES étaient suffisants pour statuer sur le mauvais pronostic probable du patient. Ce mode de pronostication était ainsi unimodal puisqu'une décision de limitation thérapeutique pouvait être prise sur la présence d'un seul critère de mauvais pronostic, selon une seule modalité d'étude (clinique ou neurophysiologique). Cependant, des études plus récentes (43,55,73,270) ont rapporté des cas exceptionnels de patients récupérant un état de conscience malgré l'absence initiale d'onde N20 ou de réflexe photomoteur. Il a ainsi été décidé, dans la mise à jour 2021 (25) de l'ERC-ESICM, d'adopter une attitude multimodale systématique dans la pronostication des comas post-anoxiques, afin de tendre vers un risque nul de faux positifs. En effet, il est désormais nécessaire d'avoir au moins deux éléments prédictifs d'un mauvais pronostic, selon deux modalités d'étude différentes, pour décider de limitations thérapeutiques sur un critère neurologique. Les différentes modalités recommandées dans l'algorithme ERC-ESICM 2021 sont la clinique, l'imagerie, le biomarqueur NSE et la neurophysiologie, avec l'EEG et les PES. Le fait de combiner deux critères ayant chacun un taux de faux positifs proche de zéro permet d'accroître encore la spécificité de la pronostication et d'annuler virtuellement le risque de prédiction faussement péjorative. Ainsi, selon une étude rétrospective (210) évaluant les performances de l'algorithme ERC-ESICM 2015, 3% des patients avec un bon pronostic avaient au moins un critère de mauvais pronostic, le plus souvent des NSE élevés ; mais aucun patient avec un bon pronostic n'avait plus d'un critère de mauvais pronostic.

Selon l'étude de Scarpino et al., 2021 (271), qui est une analyse rétrospective de 210 patients avec une altération de la conscience d'étiologie post-anoxique, seulement 3 patients (soit 1.4% de l'échantillon) ont des résultats anormaux sur les quatre modalités explorées (réflexes pupillaires, scanner cérébral, PES et EEG). 75 patients ont des résultats normaux aux quatre modalités, soit 35.7% de l'échantillon. Ainsi 62.9% des patients évalués, soit la grande majorité

de la cohorte, ont un bilan intermédiaire avec certains arguments en faveur d'un mauvais pronostic et d'autres plutôt en faveur d'un bon pronostic. Dans cette situation, les recommandations ERC-ESICM 2021, qui sont les premières à introduire la notion de discordance et de concordance dans l'algorithme pronostique, suggèrent une attitude très conservatrice. En effet, on peut y lire que lorsque des marqueurs suggérant un bon potentiel de récupération coexistent avec d'autres en faveur d'un mauvais pronostic, il faut plutôt envisager l'hypothèse que ce dernier résultat soit un faux positif. L'évaluateur est alors encouragé à répéter l'évaluation avant de prendre des décisions impactant le devenir du patient. Le fait de multiplier les évaluations pronostiques, au-delà de celles recommandées par les sociétés savantes, avec la réalisation par exemple des PEA, des PEV, de l'imagerie fonctionnelle ou de nouveaux biomarqueurs augmente encore le risque de discordances entre modalités.

Ainsi, cette approche multimodale, même si elle a l'avantage de limiter le taux de faux positifs dans la prédiction d'un mauvais pronostic en rattrapant le défaut de spécificité de certains outils, amène à la délicate situation d'un bilan pronostic discordant, "en zone grise" ; pour lequel il est très difficile de se positionner. Ceci conduit à la répétition des examens, à différer les décisions de limitation des thérapeutiques actives, et ainsi possiblement à avoir un effet négatif sur le vécu des familles et des soignants lors de la prise en charge réanimatoire. Utiliser des techniques invasives pour maintenir en vie un patient n'ayant pas d'espoir de récupération neurologique peut se rapprocher du concept d' "obstination déraisonnable" tel qu'il est décrit dans la loi Leonetti de 2016 (Article 2 - R.4127-37 du Code de la Santé Publique). Ce gain en spécificité se fait donc au prix d'une plus faible sensibilité pour détecter les patients de mauvais pronostic. Ainsi, l'étude de Scarpino et al., 2021 (271), qui a comparé les performances pronostiques de l'algorithme ERC-ESICM de 2015 et de 2021 en les appliquant rétrospectivement sur une cohorte de patients non soumis aux LATA, montre que la version 2021 est plus spécifique (le taux de faux positifs passe de 1.4% à 0%), mais moins sensible que celle de 2015 (49% vs 63%).

Une des questions soulevées est celle de savoir si cette multimodalité induit simplement une redondance entre les différents outils pronostiques utilisés ou bien si ceux-ci pourraient être plutôt complémentaires, en identifiant chacun un sous-type différent de patients avec un mauvais pronostic neurologique en lien avec des mécanismes lésionnels différents. On

pourrait ainsi imaginer qu'une part des discordances entre modalités puisse être expliquée par des différences de topographie de lésion cérébrale ou de mécanisme physiopathologique mis en jeu, qui affecterait certains des outils étudiés mais pas d'autres. Dans ce travail, nous nous intéresserons aux discordances entre les différentes modalités de pronostication des patients présentant une altération de la conscience. Dans une première partie, nous allons passer en revue les différentes causes susceptibles de conduire à des discordances d'évaluation pronostique, afin d'apporter des clés pour interpréter ce type de bilans qui représentent, comme nous l'avons vu, la majorité des évaluations réalisées. Nous aborderons d'abord les limites des tests utilisés, liées à leurs caractéristiques intrinsèques et à leurs conditions d'utilisation (sédation, hypothermie par exemple). Nous verrons que ces limites sont à bien connaître car elles peuvent générer des discordances entre les modalités d'évaluation. Nous considérerons ces discordances comme de "fausses discordances" car une bonne connaissance des tests et de leurs limites permettra de les reconnaître et de les interpréter en conséquence. Nous verrons enfin que la topographie des lésions cérébrales ainsi que les mécanismes physiopathologiques en cause peuvent également être responsables de discordances entre modalités. Nous présenterons les résultats d'une étude menée au GHU Paris Psychiatrie Neurosciences sur les discordances entre potentiels évoqués auditifs tardifs sur une cohorte de patients présentant une altération de la conscience d'origine post-anoxique, dans une deuxième partie, puis en dehors du cadre de l'arrêt cardiaque, dans la troisième partie.

1 : Principales limites et facteurs de discordances entre outils d'évaluation pronostique des comas

1.1 Les limites propres aux outils utilisés

Tout d'abord, face à un bilan discordant, il faut considérer que chacune des évaluations pronostiques réalisées souffre d'une sensibilité et d'une spécificité imparfaites. Ainsi, une partie des discordances s'expliquent simplement par la part d'inexactitude liée à ces tests, et il est important de connaître globalement la sensibilité et la spécificité des outils utilisés afin d'interpréter au mieux leurs résultats. La situation d'un défaut de sensibilité est beaucoup plus fréquente que celle d'un défaut de spécificité, car les différents outils sont avant tout choisis pour minimiser le risque de faux positifs. Ainsi, par exemple, la sensibilité des potentiels évoqués somesthésiques pour identifier un mauvais pronostic neurologique est très faible, autour de 50% (57). Autrement dit, 50% des patients avec un pronostic neurologique défavorable auront quand même au moins une N20 présente. Sachant cela, un bilan pronostic entièrement concordant sur le plan radiologique, clinique, électroencéphalographique et des biomarqueurs pour prédire un mauvais pronostic neurologique, mais avec une onde N20 préservée ne fera pas forcément remettre en question le pronostic globalement très défavorable de l'évaluation (116,210,272,273). Dans un premier paragraphe, nous aborderons les limites des outils utilisés liées aux biais inhérents aux études de pronostication ou à une mauvaise définition de leurs résultats ou des critères qu'ils évaluent. Ces limites, si elles sont méconnues, peuvent mener à des discordances entre les différentes modalités du bilan de neuropronostication. Nous les considérons comme de "fausses discordances" car une bonne connaissance des outils utilisés permettra de les identifier et de les anticiper.

1.1.1 Les biais propres aux études de neuropronostication

Une première limite des tests de pronostication est le biais de prophétie auto-réalisatrice. Dans les études évaluant la valeur pronostique d'un marqueur, le test évalué peut être lui-même utilisé comme élément pour poser des limitations thérapeutiques, de façon consciente ou non, par l'équipe médicale en charge du patient. Ceci augmentera donc le taux de décès

chez les patients présentant le critère de mauvais pronostic évalué. Il existe ainsi un risque de sous-estimation du taux de faux positifs (patients présentant le critère de mauvais pronostic mais qui auraient pu avoir une évolution favorable si des limitations thérapeutiques n'avaient pas été décidées suite au bilan), et donc une surestimation de la spécificité de ces tests. Il faudrait idéalement que l'équipe en charge du patient soit en aveugle du marqueur étudié, mais cela n'est pas toujours réalisable pour certains marqueurs cliniques ou pas toujours désirable, comme par exemple pour l'EEG, qui peut révéler des crises épileptiques potentiellement accessibles à un traitement. Une autre solution serait d'évaluer les différents marqueurs dans des pays ou des communautés ne pratiquant pas de LATA pour des raisons religieuses ou culturelles.

Un autre biais est celui lié aux décès de causes non neurologiques. En effet, certains patients avec une bonne évolution neurologique prévisible peuvent décéder d'une cause non-neurologique, comme par exemple un choc septique réfractaire, une récurrence d'ACR, ou encore une défaillance multi-viscérale. Ces patients décédés seront comptabilisés dans les évolutions défavorables alors même que leur charge lésionnelle cérébrale n'était pas forcément très importante et que les marqueurs pronostiques pouvaient prédire une bonne évolution neurologique. Ceci peut augmenter artificiellement le taux de faux négatifs et ainsi diminuer faussement la sensibilité de ces tests. Il est donc recommandé de toujours préciser la cause du décès lors d'une étude neuro-pronostique (décès par défaillance multiviscérale, décès par récurrence d'arrêt cardiaque, décès suite à des LATA décidées du fait de la prédiction d'une évolution neurologique péjorative, ou encore décès par mort encéphalique) (42).

1.1.2 Les biais liés à réalisation des tests : inconsistance de délai et de définition du résultat

Nous allons maintenant aborder les biais liés à l'application des différents outils pronostiques. Un des biais fréquemment retrouvés est le biais d'inconsistance. Il correspond à une mauvaise définition du résultat du test utilisé, ou à une mauvaise définition des conditions dans lesquelles il doit être appliqué, et en particulier le délai de réalisation par rapport à l'installation du coma. En effet, certains paramètres sont amenés à fluctuer avec le temps, et il est primordial d'interpréter le résultat d'un test pronostic au même délai où sa valeur pronostique a été évaluée dans les études correspondantes. Dans la mise au point des différents outils de pronostication, un délai spécifique de réalisation est déterminé afin

d'optimiser la valeur pronostique du test (42). L'utilisation d'un résultat pronostique à un délai trop précoce ou trop tardif mènera à une erreur d'interprétation, et ce résultat peut ainsi se retrouver en discordance avec le reste du bilan de neuropronostication. Il est donc primordial de planifier les différents examens réalisés afin de pouvoir respecter scrupuleusement ces délais. La revue de Sandroni et al., 2020 (57) présente ainsi des tableaux résumant la valeur pronostique des différents tests pronostiques dans le coma post-anoxique en précisant toujours le délai auquel le test a été réalisé dans l'étude correspondante. Les délais choisis ne seront pas forcément les mêmes en fonction de l'étiologie du coma ; un paramètre est associé à une valeur pronostique dans des conditions de réalisation données et pour une situation clinique et une étiologie de coma précises. A titre d'exemple, dans le contexte post-traumatique, on considère qu'il peut être intéressant de répéter les PES "à distance" car il a été montré que les réponses N20 peuvent réapparaître jusqu'à 10 jours après le début du coma (128), ce qui n'est pas le cas après un ACR.

Donnons quelques exemples dans les différentes modalités évaluées. Tout d'abord, à l'examen clinique, on considère que l'abolition des réflexes du tronc cérébral, en particulier du réflexe photomoteur ou du réflexe cornéen, a une valeur pronostique (et notamment une spécificité) qui augmente avec le temps à partir du début du coma. En effet, dans les trois premiers jours, il existe souvent des facteurs confondants, comme un résidu de sédation ou une hypothermie, qui peut induire des faux positifs sur ce paramètre. Ainsi, il est recommandé dans le contexte post-anoxique de ne prendre en compte l'abolition des réflexes qu'à partir de la 72^e heure après la RACS (25). A l'inverse, la présence d'un état de mal myoclonique aura une meilleure valeur pronostique lorsqu'elle est observée précocément après l'ACR. L'état de mal myoclonique est un bon exemple d'un critère souffrant d'un taux important de faux positif (jusqu'à 22% (274)) du fait d'un biais d'inconsistance important. En effet, il existe une grande variabilité dans la définition de l'état de mal myoclonique et sa valeur pronostique change en fonction du délai auquel ce critère est évalué. La présence de myoclonies à la phase plus tardive peut par exemple refléter un syndrome de Lance-Adams (53), qui n'est pas associé à un mauvais pronostic neurologique. Les recommandations récentes (25,275) ont tenté de réduire ce biais en proposant une définition standardisée de ce concept (myoclonies généralisées et continues persistantes durant plus de 30 minutes).

L'EEG fait également l'objet d'importants biais d'inconsistance. En effet, la définition des différents motifs associés à un "mauvais pronostic" souffre d'un défaut de standardisation entre les études. L'exemple le plus parlant est probablement la réactivité du rythme de fond, qui est définie comme toute modification transitoire et reproductible du tracé, en fréquence ou en amplitude, lors des stimulations sensorielles (64). Cette définition laisse beaucoup de place à la subjectivité du neurophysiologiste, à la variabilité des modalités et du nombre de stimulations sensorielles, et la variabilité inter-évaluateurs est assez importante (74,276). Les recommandations ACNS 2021 (64) ont tenté de pallier ce problème en proposant une définition standardisée des différents motifs EEG, comme le tracé de burst-suppression, les motifs rythmiques et périodiques ou encore l'état de mal électrographique. Les techniques d'analyse quantifiée de l'EEG en cours de développement pourraient permettre de répondre à ces limitations mais leur valeur pronostique est encore en cours de validation. Enfin, le délai d'apparition des différents motifs est également très important (277). Par exemple, la présence d'un tracé en suppression voire isoélectrique est presque systématique au décours immédiat de l'ACR et n'a aucune valeur pronostique sur la récupération neurologique (278–281). Ainsi, il a longtemps été considéré que la valeur pronostique d'un motif EEG dans le contexte post-ACR était meilleure à au moins 24 heures après la RACS, à distance de facteurs confondants comme la sédation ou l'hypothermie. Cependant, cette notion a un peu évolué depuis que des articles ont rapporté que l'EEG réalisé précocement, à 12 à 24 heures de la RACS, avait une meilleure sensibilité et spécificité (86 à 95%) pour détecter les patients avec un bon pronostic. En effet, l'évolution favorable serait corrélée au délai de récupération d'un tracé continu et d'amplitude normale (75,87,282,283). Un EEG précoce serait également plus sensible pour détecter les patients avec un mauvais pronostic car certains motifs EEG prédictifs d'une évolution défavorable peuvent disparaître avec le temps (284). Les recommandations des sociétés savantes (61) préconisent donc de réaliser un premier EEG à 24 heures, puis de le répéter à 48 - 72 heures de la RACS (87). A 24 heures après la RACS, la question de la neuropronostication ne se pose pas encore, mais réaliser un EEG à titre systématique à ce délai permettra d'intégrer *a posteriori* ces informations dans la démarche de neuropronostication.

Les PES doivent être réalisés au moins 24 heures après le début du coma en contexte postanoxique (25,61). Selon les recommandations ERC/ESICM 2021 (25), seule l'absence bilatérale

d'onde N20 est retenue comme critère de mauvais pronostic, mais d'autres auteurs considèrent également l'amplitude de cette dernière (117–120). La question du biais d'inconsistance peut se poser dans l'amplitude minimale permettant de définir "l'absence" d'onde N20. Les sociétés savantes préconisent de retenir le seuil de 0.2 μ V (61). Cependant, l'amplitude du potentiel peut être mesurée de la ligne de base au pic de la réponse ou encore de pic à pic (N20-P25), et cette définition n'est pas bien standardisée dans la littérature.

Les PEA sont réalisés 24 à 48 heures après l'arrêt des traitements sédatifs (61). Les PEA tardifs étant le reflet d'un processus cognitif, ils sont sujets à une grande variabilité intra-individuelle, nyctémérale mais également d'un jour à l'autre (61,285). Il peut être ainsi intéressant de les répéter. Les sociétés savantes ont tenté d'homogénéiser et standardiser les critères permettant de retenir la présence d'une MMN ou d'une P3, mais il existe encore d'importantes divergences entre les équipes (286,287). Certains articles rapportent l'intérêt d'une analyse automatisée avec validation statistique comparativement à l'analyse visuelle des courbes, mais une étude qui a comparé différentes méthodes n'a pas démontré la supériorité de l'analyse statistique sur l'analyse visuelle (287). Il est aujourd'hui recommandé de combiner une analyse visuelle et une analyse statistique lors de l'évaluation de ces potentiels (21). Ces modalités, bien que discutées, ne font pas à ce jour l'objet de recommandations internationales claires pour l'évaluation du pronostic en post-ACR.

La présence de lésions anoxo-ischémiques à l'imagerie cérébrale est également très influencée par le délai de réalisation. Par exemple, les lésions anoxo-ischémiques en séquence FLAIR apparaissent progressivement au cours des premières heures suivant l'ACR puis disparaissent au bout de plusieurs semaines. Pour les analyses de signal semi-quantitatives pour lesquelles des seuils sont utilisés, il est fondamental de réaliser l'analyse au même délai que celui auquel le seuil a été évalué.

Enfin, les biomarqueurs ont des taux qui fluctuent considérablement au cours du temps. Il est là encore essentiel de les interpréter dans des délais bien déterminés. Par exemple, le dosage de NSE doit être réalisé très précisément à 24, 48 et 72 heures après la RACS. Les seuils utilisés pour interpréter la valeur pronostique du dosage de NSE ne seront pas les mêmes à ces différents délais

Délais de réalisation des différents tests neuropronostiques dans le coma post-anoxique

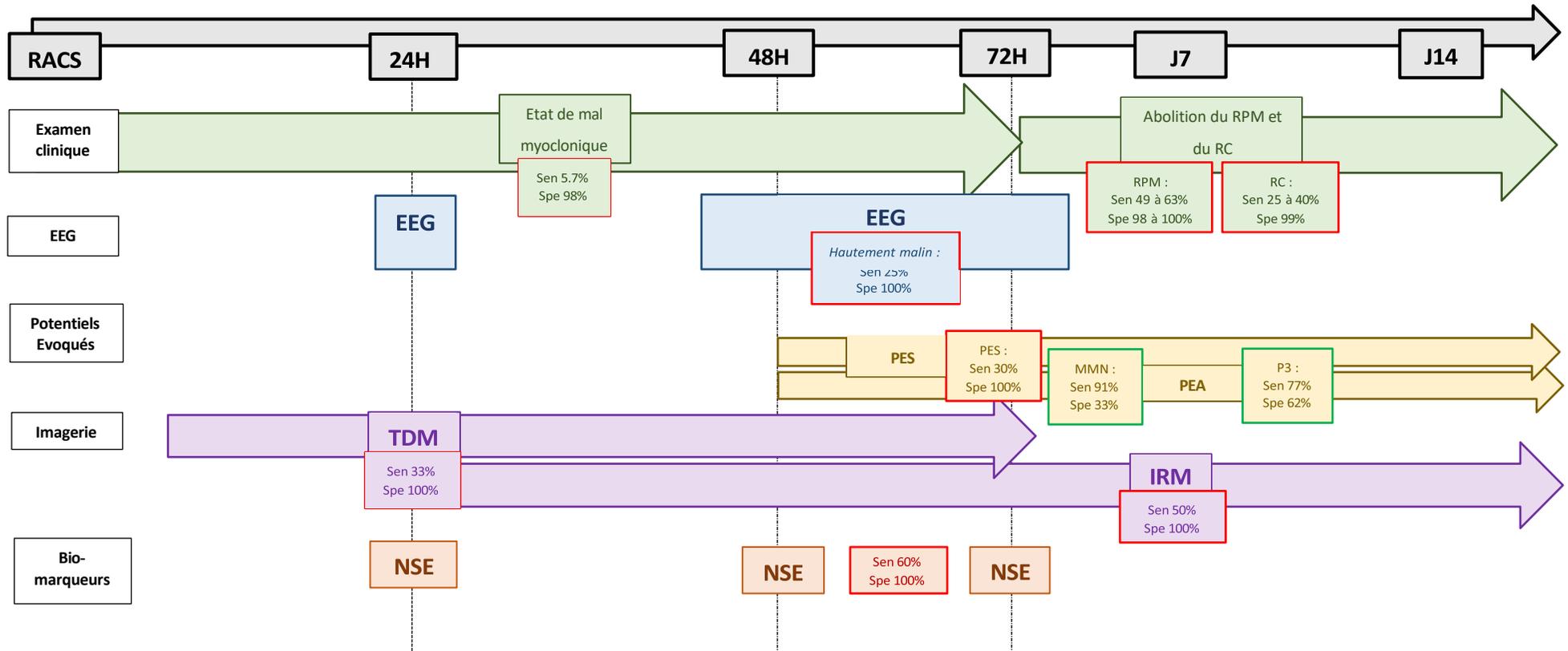


Figure 2 - Délais de réalisation recommandés pour les différents tests neuropronostiques dans le coma post-anoxique et valeurs pronostiques associées. Les encadrés rouges indiquent que les valeurs pronostiques sont données pour la prédiction d'une évolution défavorable et les encadrés verts pour la prédiction d'une évolution favorable. Tous les tests ne seront pas systématiquement réalisés, en fonction de leur disponibilité et des résultats des premiers examens du bilan. Abréviations : EEG = Electroencéphalogramme, IRM = Imagerie par Résonance Magnétique, NSE = Neuron Specific Enolase, PEA = Potentiels Evoqués Auditifs, PES = Potentiels Evoqués Somesthésiques, RACS = Récupération d'une Activité Circulatoire Spontanée, RC = Réflexe Cornéen, RPM = Réflexe Photomoteur, Sen = Sensibilité, Spe = Spécificité, TDM = Tomodensitométrie

1.1.3 Les biais liés à l'interprétation des tests : inconsistance dans la définition du critère de jugement

Une autre forme de biais d'inconsistance correspond à une mauvaise définition du critère de jugement permettant de définir le pronostic du patient. Les outils ont une valeur pronostique évaluée pour la prédiction d'une certaine condition. Il faut donc être vigilant au critère de jugement pronostique utilisé dans les études ainsi qu'au délai auquel ce critère est évalué. L'exemple le plus emblématique est celui de la définition d'une évolution "favorable" dans les études. En effet, certains tests auront une valeur pronostique démontrée pour prédire "l'éveil" du patient, défini par l'ouverture des yeux, mais n'auront pas d'intérêt pour prédire le retour à un état de conscience minimale ni, *a fortiori*, pour estimer le niveau de handicap fonctionnel à distance. Il existe ainsi plusieurs échelles permettant d'évaluer l'état neurologique du patient après un ACR, un traumatisme crânien, un AVC ou toute autre défaillance neurologique. Les quatre échelles principalement utilisées dans ces contextes sont la mRS (modified Rankin Scale) (288), la CPC (Cerebral Performance Categories) (289), la CPC-E (CPC-Extended) (290), et la GOSE (Glasgow Outcome Scale-Extended, Annexe 2) (291). La GOS(E) a été initialement développée dans le contexte du traumatisme crânien, et la CPC a été adaptée pour une application au contexte post-ACR. Ces deux échelles permettent de distinguer les états d'ENR persistants des états avec récupération d'un état de conscience. La GOSE comporte 8 niveaux, elle est plus détaillée que la CPC qui n'en comporte que 5, et permet d'évaluer la reprise des activités sociales et du travail. L'échelle mRS a été initialement développée dans le contexte de l'AVC et comprend 7 niveaux. Elle évalue essentiellement les capacités physiques, alors que la CPC et la GOSE permettent également de détailler le fonctionnement cognitif. Cependant, il est parfois reproché à la CPC de ne pas assez évaluer le handicap physique. Probablement du fait de son manque de précision, elle est mal corrélée à la qualité de vie rapportée par les patients et permet mal de discriminer un handicap léger de modéré (292,293). La mRS est notamment adaptée pour une évaluation hospitalière, avant la sortie de l'hôpital, alors que la GOSE et la CPC évaluent des activités comme la reprise du travail ou la possibilité d'assurer ses propres besoins vitaux, et sont donc plutôt adaptées à une évaluation après la sortie de l'hôpital. Le groupe de travail international COSCA (294) préconise d'utiliser une échelle mRS dans l'évaluation pronostique post-ACR du fait d'une meilleure distinction entre handicap léger et modéré et d'une meilleure reproductibilité inter-

évaluateurs. Cependant, la majorité des études dans ce contexte continue d'utiliser l'échelle CPC (25,295). Enfin, d'autres types d'échelles subjectives évaluent la qualité de vie rapportée par les patients.

Le critère de jugement du pronostic neurologique est en général dichotomisé grâce à un seuil pour en faire un critère binaire séparant les bons et les mauvais pronostics. Cependant, le choix du seuil de dichotomisation varie entre les études. Certaines études considèrent comme de mauvais pronostic les patients décédés ou en état d'ENR persistant, alors que d'autres, et notamment les recommandations internationales d'Utstein (296), englobent dans le mauvais pronostic les patients conscients mais avec un handicap sévère (patients grabataires, CPC 3). Cette hétérogénéité dans le choix du seuil limite la comparabilité des études dans le cadre de méta-analyses.

Enfin, la question du délai idéal pour l'évaluation du pronostic fait également l'objet de débats. Il faut trouver un délai suffisamment tardif pour que les déficits neurologiques ne risquent plus de s'aggraver, mais suffisamment précoce pour éviter de biaiser le résultat avec des déficiences liées à des comorbidités intercurrentes. Les recommandations internationales d'Utstein (296) préconisent un délai minimal de 30 jours pour l'évaluation du pronostic. Cependant, certaines études ont montré que le pronostic neurologique peut encore évoluer entre un et six mois après l'ACR (297,298). Un délai de trois mois pourrait être un bon compromis (299).

1.2 Les limites liées aux facteurs systémiques du patient

Une autre limite des outils de neuro-pronostication correspond à la présence de facteurs propres au patient qui peuvent influencer les résultats des tests. Il s'agit par exemple de substances pharmacologiques, comme les médicaments sédatifs, ou encore de paramètres comme la température ou les paramètres vitaux du patient qui peuvent rendre faussement positifs ou négatifs certains des tests utilisés, et ainsi induire des discordances dans le bilan de pronostication. Nous considérerons également ces discordances comme de "fausses discordances", étant donné qu'une bonne connaissance de ces paramètres et de l'effet qu'ils peuvent avoir sur les tests utilisés permettra de les anticiper.

1.2.1 Sédation et autres facteurs pharmacologiques

Tout d'abord, le fait de réaliser les tests pronostiques dans des conditions de sédation résiduelle peut rendre faussement positifs certains marqueurs de mauvais pronostic neurologique. Sur le plan de l'évaluation clinique, une sédation par opioïdes diminue la taille des pupilles et peut ainsi rendre faussement négative l'évaluation du réflexe photomoteur. Dans l'article de Oddo et al., 2018 (43), l'évaluation du réflexe pupillaire sous sédation par opioïdes induisait un changement de 0.25 mm de la taille des pupilles à la lumière, ce qui est trop petit pour être perceptible à l'œil. De façon plus générale, toutes les molécules à effet sédatif ou hypnotique, et notamment le propofol et le midazolam, pourraient également modifier la taille des pupilles et l'amplitude du réflexe photomoteur. S'appuyant sur ce principe, le pupillomètre automatisé a été évalué dans plusieurs études (45,46) pour mesurer la profondeur de la sédation. Les molécules ayant uniquement un effet myorelaxant sans effet sédatif, comme les curares, n'affectent pas le réflexe pupillaire (300). Le réflexe cornéen, lui, peut être affecté par les traitements sédatifs et par les myorelaxants. Cependant, même si la spécificité de l'évaluation des réflexes du tronc cérébral est réduite en condition de sédation, un article rapporte que ceux-ci peuvent quand même être utilisés et qu'ils gardent une valeur pronostique intéressante chez le patient sédaté (297) Dans les recommandations ERC-ESICM (25), il est recommandé de réaliser l'examen clinique après au moins cinq demi-vies d'élimination de la molécule sédatrice utilisée ayant la demi-vie la plus longue (302). Ainsi, même en utilisant des drogues à demi-vie courte comme le propofol (2.3 à 4.7 heures), il faut différer l'examen clinique d'au moins 24 heures dans la plupart des cas. Pour ce qui est de l'état de mal myoclonique, au-delà des traitements sédatifs et surtout des curares qui pourraient masquer les myoclonies, il faut être vigilant à l'inverse aux médicaments pouvant déclencher des myoclonies. En effet, un état de mal myoclonique induit n'aura bien sûr pas la même valeur pronostique qu'un état de mal myoclonique spontané après un ACR. Ainsi, les opiacés, et notamment le fentanyl (303,304), certains antidépresseurs (notamment les ISRS (305)), le lithium (306), l'aciclovir (307), l'etomidate (308,309), certains antibiotiques comme les bêta-lactamines, les fluoroquinolones, la gentamicine (310–312), les neuroleptiques (313) et la flécaïne (314,315) peuvent induire des myoclonies ; même si la littérature ne rapporte pas d'authentiques cas d'états de mal myocloniques secondaires à l'administration de ces substances. La réalisation d'un EEG peut aider à identifier les états de mal myocloniques de

mauvais pronostic neurologique, qui s'accompagnent presque toujours d'un tracé de type "malin" (316).

Un autre point ayant fait l'objet d'une abondante littérature est l'impact de la sédation sur le tracé EEG. Les traitements sédatifs peuvent induire des rythmes EEG "hautement malins" selon la classification ACNS 2021, comme par exemple un tracé de burst-suppression induit par le propofol (317,318) ou le midazolam (319). Cependant, il semble peu probable que les drogues sédatives, à posologies habituelles dans la prise en charge post-ACR puissent induire ce type de tracés (31,72,89,97,320). Par contre, une large étude rétrospective réalisée dans ce contexte (72) rapporte que l'utilisation d'une seule molécule sédatrice à des doses modérées, c'est-à-dire au maximum 3.5 mg/kg/h pour le propofol et 68 µg/kg/h pour le midazolam, peut induire une diminution de la fréquence et de l'amplitude du rythme de fond, ainsi qu'une aréactivité aux stimulations (321), soit des tracés considérés comme "malins". Ainsi, les recommandations ERC-ESICM 2021 préconisent d'interpréter l'EEG au moins 24 heures après la RACS et hors sédation. Des doses beaucoup plus importantes de sédatifs ou des combinaisons de deux molécules peuvent être utilisées dans d'autres contextes réanimatoires, comme les défaillances respiratoires sévères pour faciliter la ventilation mécanique ou encore dans certains troubles de conscience d'origine neurologique pour aider au contrôle d'une hypertension intracrânienne. Leur impact sur le tracé EEG peut alors devenir significatif, avec le risque d'induire des motifs malins et de masquer des motifs bénins (75). A l'inverse, en cas d'agitation importante du patient, l'utilisation de molécules sédatives voire de myorelaxants peut aider à s'affranchir de certains artefacts musculaires, comme par exemple ceux liés aux mouvements oculaires, pouvant être interprétés à tort comme des décharges périodiques épileptiformes (322).

Les PES ne sont que très marginalement modifiés par la sédation (92,113,119,122). Celle-ci peut même améliorer les performances de l'examen en réduisant les artefacts d'origine musculaire. Plusieurs auteurs décrivent des N20 préservées chez des patients avec une profondeur de sédation telle que leur tracé EEG était isoélectrique ou en burst suppression (323). Par ailleurs, le monitoring peropératoire des PES dans le cadre des chirurgies du rachis est rendu possible par la préservation des ondes N20 en condition d'anesthésie générale sous propofol et sufentanyl (115). Cependant, dans ce contexte, l'amplitude de la N20 pourrait être réduite (324,325). On retrouve également dans la littérature plusieurs cas de patients pour

lesquels la N20 réapparaît après arrêt des traitements sédatifs, alors qu'elle était absente sous sédation (326,327). Ainsi, les recommandations d'experts préconisent de réaliser les PES au moins 48 heures après la RACS et au moins 6 heures après l'arrêt des sédatifs (61), et il semble raisonnable de ne pas interpréter l'amplitude de la N20 en cas de doute sur une sédation résiduelle. Les curares, eux, ne modifient pas l'électrogénèse des PES, et au contraire améliorent la performance de l'examen en réduisant les artefacts musculaires (328).

Les modifications des PEA avec la sédation ont été moins étudiées. Les PEATC semblent préservés chez les patients profondément sédatisés (121). Dans cet article (121), les latences des PEATC ne semblent pas corrélées aux doses de sédatifs utilisées, leur amplitude paraît préservée, et ils gardent leur valeur pronostique défavorable lorsqu'ils sont abolis. La sédation peut globalement allonger les latences et diminuer les amplitudes des PEAML, sauf les opiacés qui auraient un effet négligeable sur les PEAML (329) et les barbituriques qui pourraient plutôt diminuer leurs latences (330). Les PEA tardifs, eux, semblent beaucoup plus sensibles aux conditions de sédation. Certains auteurs rapportent une réponse MMN de plus faible amplitude (331), une réponse P3 d'amplitude réduite voire abolie (332–334) et de latence allongée (335) chez les patients sédatisés. Une autre étude (336), réalisée chez le primate avec un paradigme "local global" retrouve de façon similaire que la sédation préserve l'intégration auditive initiale mais perturbe les mécanismes d'encodage prédictif auditif à court et long terme permettant la détection d'une différence de stimuli sonores. Une étude montre toutefois que la réponse MMN peut être enregistrée chez des patients profondément sédatisés, et qu'elle garde sa valeur prédictive de l'éveil (286). Les recommandations d'experts (61) recommandent par prudence au moins 48 heures d'arrêt des traitements sédatifs avant l'évaluation des PEA.

A l'inverse, l'imagerie cérébrale morphologique et le dosage des biomarqueurs ne seront pas affectés par une sédation résiduelle. Celle-ci peut par contre influencer les modalités d'imagerie basées sur la fonctionnalité cérébrale, comme la TEP-TDM avec une réduction de la consommation cérébrale en glucose et l'IRMf avec une diminution de la connectivité du DMN (189). Il semble cependant que l'IRMf ne soit que marginalement affectée par les sédatifs employés à doses usuelles (337).

On peut finalement séparer les tests pronostiques en trois catégories : les tests significativement influencés par la sédation, et dont la réalisation nécessite leur arrêt impératif (EEG, PEA tardifs), les tests qui ne sont que très marginalement modifiés par les sédatifs à doses légères à modérées (PES, PEATC), et enfin les tests non modifiés par la sédation (biomarqueurs et imagerie morphologique). Ainsi, un bilan pronostique réalisé sous sédation résiduelle peut comporter des discordances entre modalités, avec par exemple une abolition du réflexe photomoteur, un EEG de faible amplitude et aréactif, une MMN et une P3 absentes, alors que les réponses N20 sont préservées, les PEATC présents, et l'imagerie et les biomarqueurs plutôt en faveur d'un bon pronostic neurologique. Ce type de bilans doit faire évoquer la présence d'un résidu de sédation, notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique et/ou en cas d'utilisation de molécules sédatives à demi-vie longue.

1.2.2 Hypothermie et autres atteintes systémiques

Plusieurs paramètres systémiques peuvent perturber les résultats des différents marqueurs pronostiques. La plus étudiée est probablement l'hypothermie, puisqu'elle a été longtemps utilisée à visée thérapeutique dans le cadre de la prise en charge après un ACR. La diminution de la température corporelle affecte les vitesses de conduction nerveuse et peut ainsi perturber les données de l'examen clinique et l'obtention des réponses neurophysiologiques. De plus, l'hypothermie pourrait prolonger la demi-vie d'élimination des opioïdes (338) et des curares (339). Ainsi, les recommandations ERC-ESICM 2021 préconisent de réaliser l'évaluation pronostique après réchauffement du patient (25). Les recommandations d'experts (61) préconisent de réaliser les explorations neurophysiologiques au moins 24 à 48h après le réchauffement du patient, et donc au moins 72h après la RACS. Cependant, les dernières recommandations de prise en charge post-ACR (340,341) ne préconisent plus la mise en œuvre d'une hypothermie systématique mais plutôt d'une prévention active de l'hyperthermie > 37.7°C pendant 72 heures après la RACS. En cas de nécessité de mise en place d'un dispositif de refroidissement, la température ciblée est de 37.5°C. En cas de survenue d'une hypothermie modérée après un ACR, il est recommandé de ne pas réchauffer activement le patient. La question de l'impact d'une hypothermie marquée sur les résultats des tests cliniques et neurophysiologiques se pose donc moins que par le passé.

En cas d'hypothermie modérée, le réflexe photomoteur et le réflexe cornéen semblent non affectés (302), y compris en pupillométrie automatisée (48). Une hypothermie peut entraîner une diminution de l'amplitude (275) et de la fréquence du rythme de fond à l'EEG, surtout démontrée en cas d'hypothermie profonde < 28°C (342). Un tracé isoélectrique apparaît pour des températures allant de 12.8°C à 28.6°C selon les individus (342), températures qui étaient appliquées dans le passé à visée de neuroprotection dans des chirurgies à cœur ouvert. Dans le coma post-anoxique, Crepeau et al., 2013 (343) montrent une diminution de l'amplitude et de la fréquence du rythme de fond autour de 33°C environ, des tracés de type burst-suppression entre 31 et 33°C et des tracés isoélectriques à 22°C. D'autres auteurs rapportent l'apparition de motifs périodiques en cas d'hypothermie profonde (344). La réactivité EEG semble préservée en cas d'hypothermie modérée, ainsi que sa valeur pronostique (77,82,343). La réactivité de type SIRPID aurait une valeur pronostique plus péjorative lorsqu'elle est enregistrée pendant la période d'hypothermie que lorsqu'elle survient après le réchauffement (84). Les PES sont globalement non modifiés par l'hypothermie (345,346). L'effet principal d'une baisse modérée de température (autour de 32°C) est une diminution des vitesses de conduction centrales menant à un allongement de la latence de l'onde N20, avec une amplitude préservée voire augmentée (347,348). Une méta-analyse (113) retrouve un taux de faux positif de l'absence de l'onde N20 pour prédire une évolution défavorable de 1/152 chez des patients en hypothermie, soit comparable aux taux obtenus en situation de normothermie. Cependant, du fait de quelques cas rapportés de patients avec une onde N20 absente qui réapparaît à la normalisation de la température (326,349,350), il est préconisé d'attendre 24 à 48 heures après le réchauffement du patient pour réaliser les PES (351,352). Les PEATC semblent également peu modifiés par une hypothermie modérée : leur latence peut être légèrement allongée (48), mais leur amplitude est non modifiée (132). L'impact de la température sur les PEAML et les PEA tardifs a été moins bien étudié : en effet, ces examens sont exceptionnellement réalisés à la phase hyper-aiguë après un ACR. Il semblerait que la MMN puisse être préservée dans ces conditions (146). Les modifications de la P3 avec la baisse de la température corporelle n'ont à notre connaissance pas encore été évaluées. La température corporelle n'altère pas la mesure des biomarqueurs ni l'interprétation de l'imagerie morphologique. Les autres facteurs confondants systémiques pouvant interférer avec l'électrogénèse sont l'hypotension artérielle, les désordres métaboliques ioniques,

glycémiques et respiratoires notamment. Ce sont des paramètres à bien contrôler avant de réaliser un bilan pronostique.

1.3 Discordances liées à la topographie des lésions cérébrales

Nous verrons enfin dans une troisième partie que certaines discordances dans l'évaluation neurophysiologique des comas peuvent s'expliquer par la topographie des lésions cérébrales impliquées. En effet, la présence d'une lésion cérébrale peut entraver l'obtention de certaines réponses neurophysiologiques ou cliniques. Nous aborderons dans une première partie les conséquences possibles de ces lésions en suivant la traditionnelle vision hiérarchique de l'organisation du système nerveux comme une intégration successive "en série" des réponses neuronales, de la périphérie vers le cortex. Nous verrons ensuite les limites de ce modèle et en quoi les différentes modalités d'explorations neurophysiologiques sont complémentaires plutôt que redondantes.

1.3.1 Lésions cérébrales sur les voies d'intégration du stimulus sensoriel selon une vision hiérarchique des réponses neurophysiologiques

L'obtention des réponses neurophysiologiques peut se concevoir selon une vision hiérarchique, ou un schéma "en série". Celui-ci consiste à visualiser l'obtention des réponses à un stimulus sensoriel selon un axe vertical allant de la stimulation des systèmes sensoriels périphériques vers la génération de la réponse de détection du stimulus au niveau du cortex sensoriel primaire puis vers son intégration cognitive au niveau des cortex associatifs en vue de lui donner un sens et de produire une réponse comportementale. Ce dernier processus, au plus haut niveau de la voie d'intégration sensorielle, pourrait se rapprocher de la définition de "l'état de conscience de son environnement" présentée dans l'introduction. Le premier niveau d'intégration du stimulus sensoriel est le niveau périphérique, avec la conduction du message nerveux le long des nerfs périphériques depuis les récepteurs sensoriels. Les voies de la sensibilité lemniscale et extra-lemniscale comprennent également un niveau de conduction central médullaire. Nous ne détaillerons pas ces niveaux car leur évaluation a moins d'intérêt neuropronostique et elle est plutôt considérée comme un prérequis pour l'interprétation des réponses de plus haut niveau d'intégration. Au niveau central cérébral, nous considérerons trois niveaux d'intégration neurophysiologique de l'information sensorielle : un niveau sous-

cortical, un niveau cortical primaire et un niveau cortical associatif. Selon cette vision, représentée schématiquement à la Figure 3, la présence d'une lésion à un niveau donné perturbera l'obtention des réponses de plus haut niveau d'intégration.

Le premier niveau sous-cortical correspond à des lésions intéressant le tronc cérébral, les noyaux gris centraux, le thalamus ou les projections thalamo-corticales. Dans le cadre de l'évaluation clinique, ce premier niveau correspond par exemple à l'évaluation des réflexes du tronc cérébral ou à l'obtention d'une réponse en extension des membres à la douleur (réponse dite de "décérébration" au score moteur de la GCS). A l'étude de l'EEG, l'atteinte sous-corticale peut mener à l'émergence de motifs de type "burst-suppression" ou à certains motifs périodiques et rythmiques (353). Enfin, pour les PES, les réponses générées au niveau sous-cortical sont la réponse P14, générée au niveau de la jonction cervico-médullaire et de la partie basse du tronc cérébral et la réponse N18 qui a une source sous-corticale, plutôt thalamique (61). Les réponses du PEATC évaluent le bulbe (noyau cochléaire, réponse II), le pont (complexe olivaire supérieur, réponse III, lemnisque latéral, réponse IV) et le mésencéphale (colliculus inférieur, réponse V). La réponse Na des PEAML a un générateur méso-diencephalique et thalamique (corps genouillé médian). Ce niveau sous-cortical correspond à des indicateurs neurophysiologiques utilisés pour prédire, lorsque les réponses sont absentes, un mauvais pronostic neurologique avec une très bonne spécificité. L'abolition de ces réponses précoces est en effet généralement associée à une valeur pronostique péjorative car elle est le reflet de l'étendue de l'atteinte cérébrale et peut révéler la présence de lésions touchant des régions indispensables à la survie. Par exemple, l'abolition du réflexe photomoteur s'accompagne souvent de lésions extensives du tronc cérébral qui sont le plus souvent incompatibles avec la vie (atteinte des centres bulbaires de la respiration, des centres neurovégétatifs contrôlant le système cardiocirculatoire...). De plus, dans le contexte post-anoxique spécifiquement, la présence de lésions sous-corticales est généralement associée à des lésions corticales étendues étant donné que le cortex est plus vulnérable à l'anoxo-ischémie que la substance blanche. A l'inverse, ces réponses précoces sous-corticales n'ont pas une très bonne valeur pronostique dans la prédiction d'une évolution favorable lorsqu'elles sont présentes.

Le deuxième niveau d'intégration correspond aux réponses des cortex sensoriels primaires. Ce terme désigne les structures impliquées dans le traitement initial et élémentaire de

l'information sensorielle. Pour la modalité sensitive, le cortex somesthésique primaire se situe au niveau du gyrus post-central, à la partie antérieure des lobes pariétaux. Le cortex auditif primaire se situe au niveau du gyrus de Heschl, ou gyrus temporal supérieur, au niveau des lobes temporaux. Enfin le cortex visuel primaire se situe de part et d'autre de la scissure calcarine, à la face interne des lobes occipitaux. La fonctionnalité des cortex primaires est évaluée principalement par les potentiels évoqués : les réponses N20 et P25 des PES, issues du cortex somesthésique primaire controlatéral à la stimulation, la réponse Pa des PEAML dont le générateur se situe dans les radiations auditives thalamo-corticales et le cortex auditif primaire, et la réponse N100 des PEA tardifs, générée au niveau du cortex auditif primaire (61). Ces réponses neurophysiologiques sont surtout utilisées pour prédire avec une très bonne spécificité une évolution défavorable lorsqu'elles sont absentes. Elles n'ont pas une très bonne valeur indicative d'une évolution favorable lorsqu'elles sont présentes. La situation avec disparition des réponses de niveau cortical mais préservation des réponses de niveau sous-cortical peut traduire des lésions corticales étendues correspondant cliniquement à un état d'éveil non-répondant, avec préservation des fonctions du tronc cérébral assurant la survie, mais sans intégration cognitive corticale des stimuli de l'environnement, et donc sans conscience.

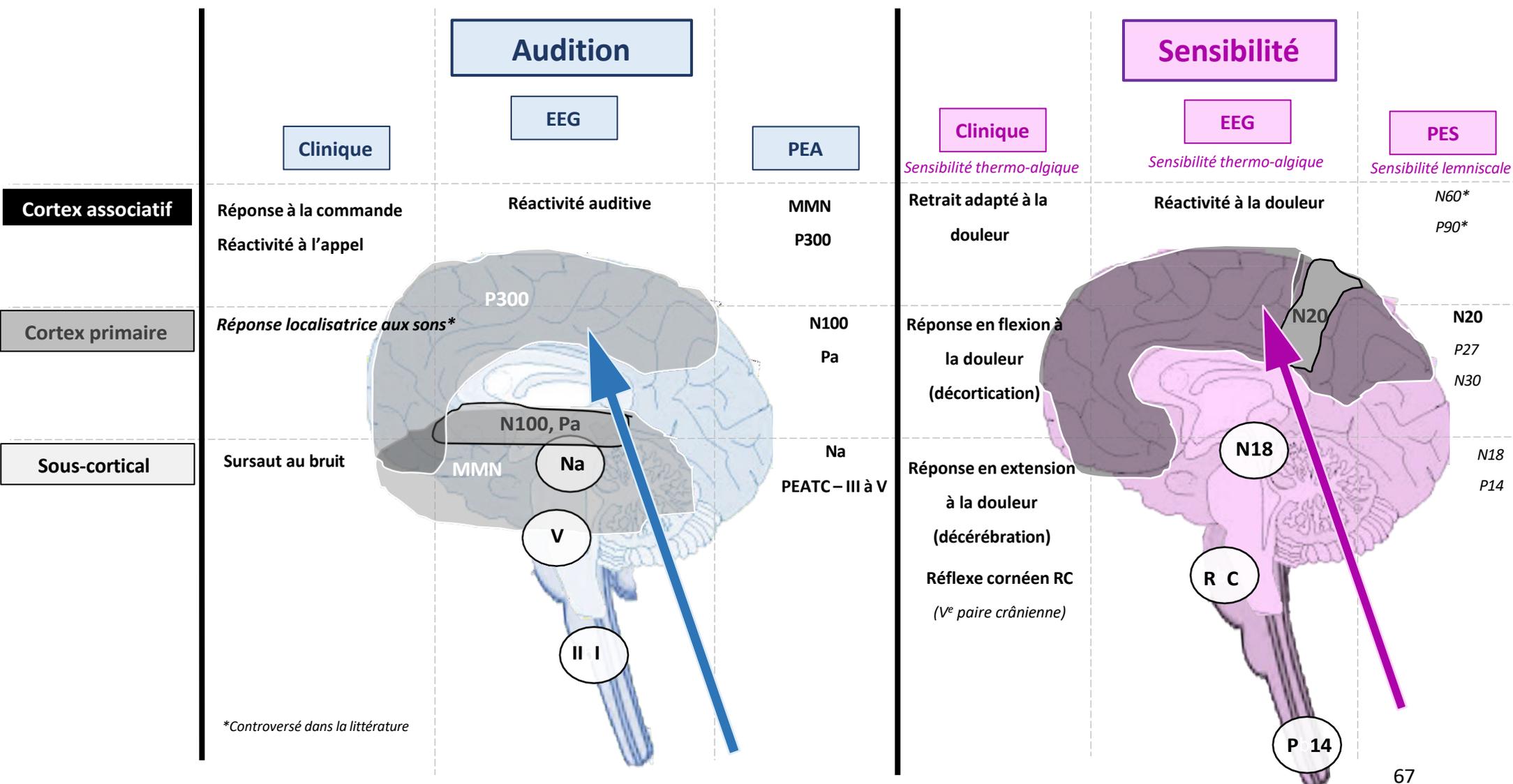
Enfin, un troisième niveau décrit les réponses des cortex sensoriels secondaires ou associatifs. Ceux-ci correspondent à l'intégration cognitive de l'information sensorielle. Ils permettent un traitement complexe de l'information en vue par exemple de lui donner un sens, de la mémoriser ou d'aboutir à une réponse comportementale. Le cortex associatif représente la majeure partie du cortex humain et se situe notamment au niveau des lobes frontaux, pariétaux, temporaux et des structures limbiques. Ces aires dites "associatives" se distinguent des autres aires car elles ne sont pas spécifiques d'un type d'information, elles reçoivent des afférences de différentes entrées sensorielles, et permettent donc l'intégration globale des différentes modalités perceptives de notre environnement. En cela, l'obtention de ces réponses de plus haut niveau pourrait être au plus proche de la notion de conscience de notre environnement que nous avons présentée dans l'introduction. La fonctionnalité de ces aires peut être évaluée par des réponses comportementales complexes comme la réponse localisatrice ou adaptée à la douleur, la réponse aux commandes, la poursuite visuelle (même si ce point est contesté) ou encore la reconnaissance d'objets. La réactivité EEG aux stimuli

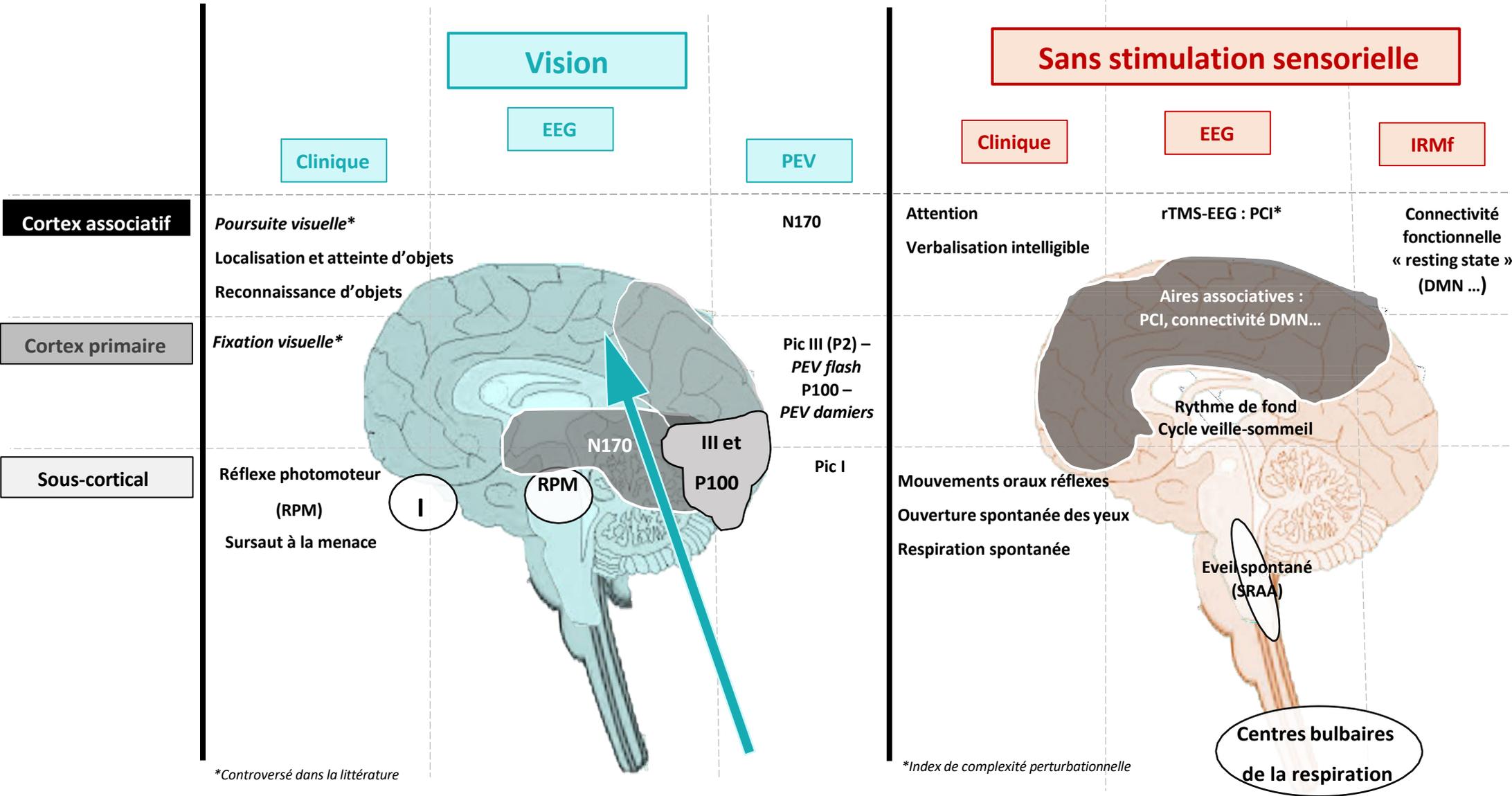
auditifs ou douloureux, évaluée de façon visuelle ou quantitative, repose sur une connectivité corticale étendue qui implique un traitement de l'information sensorielle au-delà des cortex sensoriels primaires (76,354,355), avec probablement également une implication thalamique (356). Les réponses tardives des potentiels évoqués sont générées par des aires corticales associatives, il s'agit des potentiels N60 et P90 pour les PES (357), difficiles à recueillir, et dont la valeur pronostique n'a pas été étudiée, et des réponses MMN et P3 pour les PEA. Le générateur de la MMN se trouve principalement dans le lobe temporal, au niveau du gyrus temporal supérieur (358–364). Selon certains auteurs, son générateur aurait également une composante frontale, en lien avec une direction involontaire de l'attention vers le changement dans la séquence sonore. D'autres auteurs ont également établi un lien entre le faisceau arqué et la génération de la MMN (365). Les générateurs de la P3 ont été identifiés dans les régions associatives frontales et pariétales (363,366–370). Cette réponse met en jeu des réseaux neuronaux plus étendus que la MMN. La réponse P3 regroupe plusieurs composantes d'origines différentes (5,371). On distingue ainsi une P3a, plus précoce, plutôt frontale et une P3b, plus tardive et plutôt pariétale. La P3b est enregistrée au cours de paradigmes où l'on demande au sujet de se concentrer activement sur une séquence sonore, par exemple le paradigme « local global » (30). A l'inverse, la P3a est générée au cours de paradigmes passifs, où aucune tâche cognitive n'est demandée au patient, et qu'un stimulus auditif particulièrement saillant pour le sujet, par exemple son propre prénom, fait irruption dans une séquence sonore. Elle est alors appelée « novelty P3 » et reflèterait la détection de la nouveauté par le patient, avant toute réaction comportementale (135). Selon les auteurs, cette « novelty P3 » a une distribution plutôt frontale (135), ou plus diffuse fronto-pariétale (371). Il existe d'autres PEA tardifs générés par les aires associatives, comme la réponse N400 et la composante positive tardive (“late positive component” en anglais), qui reflèterait un traitement sémantique de l'information auditive présentée sous forme de phrases plus ou moins congruentes sur le plan sémantique (372). Enfin, l'imagerie fonctionnelle (IRMf ou TEP-TDM) permet de rechercher l'activation des aires associatives en réponse à une stimulation. L'obtention de ces réponses des aires associatives est associée à un bon pronostic neurologique lorsqu'elles sont présentes, et pourraient notamment permettre de prédire un retour à la conscience. A l'inverse, ce sont des réponses peu reproductibles, fluctuantes et sensibles au niveau d'éveil et d'attention du patient. Leur absence a ainsi une mauvaise valeur prédictive d'une évolution défavorable. La présence d'une dissociation des réponses

neurophysiologiques, avec préservation des réponses de niveau sous-cortical et cortical primaire mais disparition des réponses des aires associatives, si elle est mise en évidence de façon reproductible et robuste sur plusieurs modalités d'examen différentes, pourrait correspondre à un état qui a été récemment qualifié d' "état médié par le cortex" (13). Cet article souligne en effet que les comportements ou les réponses médiés par une activité corticale ne sont pas spécifiques des états conscients. En effet, la conscience ne repose pas sur l'activité d'une seule aire corticale mais plutôt sur une connectivité complexe et différenciée entre différentes régions du cerveau, en particulier les aires associatives (3). De façon similaire, certains comportements comme la poursuite visuelle ou les réponses localisatrices à la douleur permettent de classer le patient comme étant en état de conscience minimale selon l'échelle CRS-r car ils sont médiés par une activité corticale, mais ne traduisent pourtant pas systématiquement un état conscient. Le terme d'"état de conscience minimale" (ECM) serait ainsi impropre pour ce type d'états. Des auteurs ont ainsi proposé une séparation entre un état d'ECM "moins", ne traduisant pas forcément un état conscient, et un état d'ECM "plus" caractérisé par la possibilité d'une communication (verbalisation intelligible, communication intentionnelle) (373,374).

Cette vision schématique et simplifiée s'appuie donc sur une gradation de la valeur pronostique des différents potentiels reposant essentiellement sur une hiérarchie présumée entre ces réponses et sur le niveau d'où elles émergent selon un axe vertical. Il s'agit d'une vision "en série" de l'organisation des voies neurophysiologiques, et on considère ainsi que l'obtention des réponses à un certain niveau sur la voie d'intégration dépend de l'obtention de la réponse au niveau d'intégration inférieur. Cette vision accorde la plus grande importance au niveau de la lésion sur un axe vertical et implique donc une certaine redondance entre les différentes modalités sensorielles explorées (par exemple entre les réponses obtenues par stimulation sensitive versus auditive).

Figure 3 - Représentation schématique des différents outils utilisés dans la neuropronostication des comas, en fonction de la voie sensorielle évaluée et du niveau neurologique de génération de la réponse mesurée.





*Controversé dans la littérature

*Index de complexité perturbacionnelle

Les flèches indiquent le sens d'intégration "vertical" du stimulus sensoriel, depuis les structures sous-corticales vers les cortex primaires puis associatifs.
 Abréviations : DMN = Default Mode Network, EEG = Electroencéphalogramme, IRMf = Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, MMN = Mismatch Negativity, PCI = Perturbational Complexity Index, PEA = Potentiels Evoqués Auditifs, PES = Potentiels Evoqués Somesthésiques, PEV = Potentiels Evoqués Visuels, RPM = Réflexe Photomoteur, rTMS-EEG : repetitive Transcranial Magnetic Stimulation couplée à l'EEG, SRAA = Substance Réticulée Ascendante Activatrice

1.3.2 Lésions cérébrales affectant spécifiquement certaines modalités d'exploration selon une vision "en parallèle" des réponses neurophysiologiques

L'approche schématique présentée au paragraphe précédent correspond à une vision simplifiée de l'obtention des réponses neurophysiologiques et présente ainsi de nombreuses limites. Tout d'abord, l'idée que l'obtention d'une réponse à un certain niveau d'intégration dépend de la présence d'une réponse au niveau d'intégration inférieur peut être remise en question par le phénomène dit de "resynchronisation" des réponses neuronales. En effet, il est possible d'observer des réponses corticales aux potentiels évoqués alors même que les réponses de niveau d'intégration inférieur ne sont pas représentées du fait d'une atteinte sous-jacente. Ceci est lié à un mécanisme de resynchronisation des réponses neuronales en aval de la lésion. On sait par ailleurs que des lésions des voies de conduction centrales sous-corticales, notamment en dehors du contexte post-anoxique, n'empêchent par une fonctionnalité corticale préservée et ainsi la présence d'un état de conscience résiduel. Cet exemple peut être poussé jusqu'à la situation extrême du "locked-in syndrome", état associé à des lésions extensives du tronc cérébral qui entraînent une paralysie diffuse des quatre membres et de la face à l'exception des mouvements de verticalité du regard. Ces patients ont une conscience préservée et il est possible d'établir une communication fonctionnelle avec eux grâce à un code élémentaire (375). L'étude neurophysiologique montrera un profil dissocié avec une absence de réponses de niveau sous-cortical mais une préservation des réponses corticales primaires et secondaires.

Ensuite, cette vision hiérarchique centrée essentiellement sur le niveau lésionnel selon un axe vertical est surtout adaptée au contexte post-anoxique où il existe une homogénéité de l'atteinte lésionnelle pour un niveau donné : la mise en évidence d'une atteinte corticale aux PES reflètera une atteinte étendue de toute la surface corticale. Il existe également une gradation dans la sévérité des lésions selon un axe vertical, ce qui fera conclure en cas d'atteinte sous-corticale à la présence de lésions corticales étendues associées, du fait de la plus grande vulnérabilité du cortex aux lésions anoxo-ischémiques. Cette vision est moins adaptée aux étiologies de comas où des lésions cérébrales focales peuvent exister de façon indépendante de l'atteinte cérébrale globale, par exemple dans les comas d'origine traumatique ou associés à des AVC ischémiques ou hémorragiques. Cette approche

hiérarchique laisse peu de place à l'importance de la combinaison de différentes modalités d'évaluation sensorielle, qui peut s'avérer cruciale dans ces situations avec présence de lésions focales. En effet, il peut arriver qu'une lésion cérébrale focale affecte spécifiquement une voie sous-corticale spécifique d'une modalité sensorielle, ou bien touche électivement le cortex sensoriel primaire propre à une des voies évaluées : par exemple, le cortex auditif primaire ou le cortex somesthésique primaire. Ce type de lésions entraînera une atteinte sélective de la réponse corticale primaire de cette modalité sans pour autant traduire la présence de lésions corticales étendues associées à un pronostic neurologique défavorable. Cette situation est particulièrement vraie dans le cadre des comas d'origine traumatique, où certaines zones corticales ou sous-corticales peuvent être touchées par une lésion focale telle qu'un hématome intraparenchymateux. Ainsi, un saignement localisé au cortex somesthésique primaire entraînera une abolition de la réponse corticale N20 aux PES alors que le pronostic neurologique global du patient n'est pas compromis. On a vu ainsi que la spécificité des PES pour prédire une évolution défavorable est beaucoup moins bonne dans le contexte post-traumatique que post-anoxique, du fait de lésions focales pouvant toucher le tronc cérébral, le thalamus ou encore les régions pariétales bilatérales et entraîner ainsi une disparition bilatérale de l'onde N20. L'évaluation combinée de plusieurs modalités sensorielles s'avère alors indispensable, et la normalité des réponses corticales aux PEA permettrait dans cette situation de nuancer les résultats "défavorables" des PES. Par ailleurs, l'approche hiérarchique ne permet pas d'apprécier la différence de valeur pronostique que peut avoir l'absence de deux réponses situées à un même niveau d'atteinte. Par exemple, pour une même cause de coma, l'abolition des réponses corticales primaires auditives et somesthésiques n'ont probablement pas la même valeur pronostique. Snider et al., 2022 (62) rapportent sur une série de cas évalués après un ACR que les patients présentant une altération de la conscience avaient significativement plus de lésions corticales de topographie occipitale que ceux ayant récupéré la conscience. Cette association ne se retrouvait pas pour les autres topographies lésionnelles, suggérant une implication particulière de certaines localisations cérébrales dans les réseaux et mécanismes de la conscience.

Enfin, on relève dans la littérature plusieurs exemples de discordances entre techniques d'évaluation pronostique, qui montrent que ces dernières sont complémentaires plutôt que redondantes. Nous allons donner deux exemples de discordances observées entre l'EEG et les

PES et entre l'EEG et l'IRM cérébrale. Tout d'abord, Glimmerveen et al., 2019 (376) rapportent l'existence de discordances entre les résultats de l'EEG et des PES sur une série de patients dans le coma après un ACR. Dans leur étude, les patients avec un tracé EEG hautement malin (rythme de fond en suppression ou en burst-suppression) avaient toujours une onde N20 présente aux PES et inversement les patients avec disparition de l'onde N20 ne présentaient jamais de tracé EEG hautement malin. Il existait ainsi une absence complète de corrélation entre les résultats de ces deux examens. Selon ces auteurs, l'obtention de potentiels évoqués corticaux repose essentiellement sur l'intégrité des voies de projection thalamo-corticales (377). Une étude de corrélation anatomopathologique (378) montre des résultats similaires sur une petite série d'autopsies réalisées chez des patients décédés des suites d'un coma post-anoxique et ayant bénéficié d'un bilan de neuropronostication. Ces auteurs décrivent que l'absence de réponses corticales aux PES s'accompagnait toujours de lésions thalamiques sévères, alors que les patients avec des tracés en burst-suppression présentaient plutôt des lésions cérébrales et cérébelleuses étendues. Ainsi, ces différents résultats suggèrent que la continuité du rythme de fond de l'EEG reflète principalement un dysfonctionnement cortical, tandis que l'obtention de potentiels évoqués repose principalement sur la synchronisation entre les cellules pyramidales du cortex médiée par le thalamus (59). Snider et al., 2022 (62) corroborent ces résultats en établissant des corrélations entre la topographie des lésions à l'IRM cérébrale et le tracé EEG sur une série de patients avec un trouble de conscience d'origine post-anoxique. Ils retrouvent une association entre le rythme de fond en suppression à l'EEG et la présence de lésions corticales occipitales et cérébelleuses. Contrairement à ce qui était jusqu'alors supposé, il semblerait donc que les lésions anoxo-ischémiques puissent affecter de façon sélective certaines régions cérébrales ou certains réseaux neuronaux. Selon la topographie de l'atteinte lésionnelle, on pourrait ainsi obtenir différents profils neurophysiologiques, avec des discordances entre les différentes modalités d'évaluation. Ainsi, l'EEG et les PES sont complémentaires pour identifier deux catégories différentes de patients avec un mauvais pronostic neurologique, probablement du fait de mécanismes physiopathologiques distincts. Un autre exemple de discordance entre outils de pronostication est apporté par Mettenburg et al., 2016 (379), qui comparent l'IRM cérébrale et l'EEG dans l'évaluation de patients dans le coma après un ACR. Ils rapportent que les patients avec un oedème cytotoxique diffus à l'IRM cérébrale, et dont l'évolution avait été défavorable, présentaient moins souvent un motif "malin" à l'EEG que ceux dont l'IRM était considérée

normale. A l'inverse, les patients avec des tracés EEG de type "malin" et avec une évolution défavorable ne présentaient pas de lésion significative à l'IRM cérébrale. Cette étude suggère là encore que l'IRM cérébrale et l'EEG sont deux modalités d'étude complémentaires pour identifier des profils de patients associés à un mauvais pronostic neurologique.

Ainsi, au-delà de la vision simplifiée "verticale", ou "en série", de l'obtention des réponses neurophysiologiques, il pourrait être intéressant d'adopter également une vision "horizontale" ou "en parallèle" consistant à conjuguer différentes modalités sensorielles d'étude et différentes techniques d'exploration afin d'aborder sous des angles distincts la fonctionnalité des différentes voies d'intégration neurophysiologiques. Ce type d'approche multimodale permet d'obtenir une cartographie plus complète des fonctionnalités cérébrales. Ceci permet de s'affranchir d'une part du risque de conclure à tort à un mauvais pronostic du fait de l'extinction sélective d'une voie d'intégration sensorielle par une lésion cérébrale focale, et permet d'autre part d'explorer différents mécanismes physiopathologiques lésionnels pouvant mener à un pronostic défavorable. Les différentes techniques et modalités d'étude semblent en effet complémentaires plutôt que redondantes dans l'évaluation pronostique des patients. Les discordances entre modalités sont fréquentes, il est fondamental de les identifier car elles apportent des informations cruciales en révélant des profils d'atteinte particuliers, associés à des pronostics spécifiques. Enfin, ce type d'approche multimodale, en explorant différentes voies neurologiques, permet également de se prononcer plus précisément sur les déficits et séquelles neurologiques attendus chez le patient.

2 : Discordances entre MMN et P3 dans les comas d'origine anoxique

Les résultats présentés dans cette partie sont une version adaptée et traduite en français d'un article accepté pour publication dans la revue *Resuscitation* le 11 avril 2023 (article sous presse au moment de la rédaction de cette thèse (380)).

2.1 Introduction

Nous avons vu à la section précédente qu'une approche multimodale pouvait apporter de précieuses informations dans le cadre de la pronostication des comas. Cette multimodalité peut faire émerger des discordances entre modalités, établissant un profil associé à un pronostic particulier. Ces profils discordants ont pourtant été peu étudiés, et leur implication en termes de physiopathologie lésionnelle et de valeur pronostique est ainsi mal connue. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à un type de discordances qui n'avait, à notre connaissance, encore jamais été étudiées : les discordances de PEA tardifs (MMN et P3).

Comme exposé dans la Partie 1 (paragraphe 1.3.1), les générateurs de la MMN se situent principalement dans le lobe temporal, le faisceau arqué, et dans une moindre mesure le lobe frontal. La réponse P3 repose sur des réseaux neuronaux plus vastes situés dans les lobes frontaux et pariétaux, avec une distribution plutôt fronto-centrale pour la composante P3a qui est obtenue au cours de paradigmes passifs, où aucune tâche n'est demandée au patient. C'est le cas de la "P3 propre prénom", recueillie au cours d'un paradigme *oddball* où le propre prénom du patient est utilisé comme stimulus rare entrecoupant une séquence de stimuli élémentaires fréquents et rares.

Comme nous l'avons vu dans l'Introduction (paragraphe 2.1.4), la MMN reflète la détection automatique d'un nouveau stimulus auditif par rapport au bruit de fond, ce qui implique des processus cognitifs tels que la mémoire de travail et la détection de la nouveauté. En plus du processus de discrimination auditive, la réponse P3 est censée refléter une réaction d'orientation de l'attention vers un stimulus saillant inattendu, et s'appuie donc sur des

réseaux neuronaux plus larges. Une vision hiérarchique des PEA place la réponse P3 à un niveau d'intégration cognitive plus élevé que la MMN, et implique donc que l'obtention d'une MMN est une condition préalable à l'obtention d'une réponse P3. La situation avec une réponse MMN absente et une P3 présente est cependant fréquente (22% de la cohorte de Fischer et al., 2008 (134)), et particulièrement déroutante compte tenu de cette considération.

Nous avons ainsi mené une étude centrée sur les patients présentant une MMN absente et une P3 présente (appelés " patients discordants " ou " MMN-/P3+ " dans ce qui suit). Dans cette partie, nous avons limité notre population d'étude aux patients présentant une altération de la conscience dans les suites d'un ACR, afin d'avoir une cohorte homogène et des patients comparables. Nous avons cherché à déterminer si ces patients pouvaient refléter un profil d'atteinte cérébrale particulier, notamment en termes de topographie lésionnelle à l'imagerie cérébrale, et si ce profil était associé à un pronostic particulier. Notre hypothèse était que les patients MMN-/P3+ puissent avoir plus de lésions que les patients MMN+/P3+ dans les régions génératrices de la MMN, en particulier les lobes temporaux et les faisceaux arqués. L'objectif principal de cette étude rétrospective était de corrélérer les résultats neurophysiologiques avec la topographie des lésions cérébrales, et de comparer les patients discordants (MMN-/P3+) aux patients concordants (MMN-/P3- et MMN+/P3+) en termes d'évaluations cliniques, radiologiques et neurophysiologiques. L'objectif secondaire a été de comparer les trois groupes en termes de pronostic neurologique à trois mois.

2.2 Matériel et méthodes

2.2.1 Population étudiée

Les patients inclus ont été adressés au service de neuroréanimation du GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, site Sainte-Anne entre octobre 2019 et février 2022. Notre hôpital est un centre de référence apportant une évaluation neuropronostique multimodale d'une altération de la conscience définie par l'absence de réponse à des commandes simples après un arrêt cardiaque. Suite à cette évaluation, les centres adressant les patients pouvaient prendre des décisions de LATA ou non en fonction des résultats de notre bilan. Tous les

patients ont bénéficié d'une évaluation neurophysiologique au lit du malade comprenant un EEG prolongé (> 12 heures), des PES, des PEA précoces et tardifs, réalisés au moins 24 heures après l'interruption des traitements sédatifs. Une IRM cérébrale a également été réalisée chez tous les patients. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de notre institution et enregistrée sous le numéro de protocole D22-R002. Elle a été réalisée conformément aux directives éthiques internationales et a suivi les principes éthiques de notre institution tels qu'établis par la Commission Nationale Ethique et Liberté (CNIL). Le projet a été enregistré sur le site Internet Health Data Hub. Une note d'information a été envoyée à chaque patient ou à ses proches pour confirmer leur non-opposition à l'utilisation de leurs données personnelles.

2.2.2 Données cliniques

Les données collectées ont été la date de l'arrêt cardiaque, la date de l'évaluation pronostique, les durées de "now flow" et de "low flow", et les principaux critères d'Utstein (381) : l'étiologie de l'ACR, la localisation intra- ou extra-hospitalière et le rythme initial de l'arrêt cardiaque, la présence d'un témoin, l'initiation d'une réanimation par un témoin, la dose initiale d'adrénaline utilisée pour la réanimation, la date d'interruption des traitements sédatifs, la présence d'un état de mal myoclonique ≤ 72 heures après la RACS, l'abolition combinée des réflexes pupillaires et cornéens ≥ 72 heures après la RACS, le score GCS et CRSr (Annexe 1) au moment de l'évaluation pronostique. Le pronostic a été évalué trois mois après l'évaluation à l'aide de l'échelle de GOSE (291) lors d'un entretien téléphonique avec un proche parent ou avec les médecins des patients, à l'aide d'un questionnaire structuré (382, Annexe 2). L'échelle GOSE a été dichotomisée en bon (GOSE 3-8) et mauvais pronostic (GOSE 1-2 : état d'ENR (végétatif) persistant ou décès).

2.2.3 Données radiologiques

Des IRM cérébrales 3.0 Tesla (General Electric Health Care Discovery MR750) ont été réalisées dans les 48 heures suivant l'évaluation neurophysiologique. Le protocole d'IRM comprenait : une séquence 3D T1, une séquence 3D FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), une imagerie par tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging, DTI) et des séquences de susceptibilité. Les cartographies de fractions d'anisotropie (FA) ont été calculées à l'aide du logiciel AW Server, version 3.2 (General Electric, Buc).

La FA du faisceau arqué a été calculée par des radiologues experts (Ghazi Hmeydia, Joseph Benzakoun) en aveugle du reste du bilan. Les FA ont été calculées chez les patients et chez un échantillon de dix sujets sains (groupe témoin). Les régions d'intérêt (Region of Interest, ROI) pour la segmentation du faisceau arqué ont été placées manuellement sur les cartes de FA en couleur, en référence croisée avec les imageries anatomiques pondérées en T1, à l'emplacement attendu du faisceau arqué. La position du faisceau arqué a été déduite grâce à un ROI unique placé latéralement au carrefour ventriculaire sur une vue axiale. Les fibres aberrantes par rapport à l'anatomie connue du faisceau ont été éliminées. La diffusivité moyenne, la FA moyenne et le volume du faisceau ont ensuite été calculés pour chaque faisceau arqué identifiable. La FA moyenne entre le faisceau arqué gauche et droit a été calculée. Les séquences morphologiques de l'IRM ont été relues pour les besoins de l'étude, en aveugle de l'interprétation initiale de l'IRM, des résultats de l'évaluation neurophysiologique et du devenir des patients à trois mois. Une région cérébrale (temporale, frontale ou NGC) était considérée comme affectée lorsque les modifications de signal touchaient plus d'un tiers de la région, dans un hémisphère, sur les séquences morphologiques.

2.2.4 Données neurophysiologiques

Les données recueillies ont été : l'analyse de l'EEG selon la classification de Westhall (69) basée sur la terminologie de l'American Clinical Neurophysiology Society (ACNS) : tracé bénin, malin ou hautement malin (64), la présence d'une onde N20 aux PES, et les PEA tardifs (N100, MMN, P3). Les PEA ont été enregistrés au lit du patient dans le service de soins intensifs, avec le logiciel Micromed® (Treviso, Italie). Les potentiels ont été enregistrés en utilisant Fz, Cz et Pz comme électrodes actives et le nez comme électrode de référence. L'électrode de terre était positionnée au niveau d'une épaule. Des électrodes aiguilles ont été utilisées. Les paradigmes MMN et P3 utilisaient des sons purs à 800 Hz et 80 dB, délivrés de manière binaurale par des écouteurs placés dans le conduit auditif. Pour le paradigme "oddball" de la MMN, 85 % des sons étaient des stimuli " standards ", d'une durée de 75 ms et 15 % étaient des stimuli " déviants ", d'une durée de 35 ms. Le paradigme P3 comprenait 78 % de stimuli " standards " de tonalité pure à 800 Hz et d'une durée de 75ms ; 15 % de stimuli " déviants " de tonalité pure à 800 Hz et d'une durée de 35 ms ; et 6 % de stimuli " propre-prénom ", d'une durée maximale de 1200 ms. Le signal a été filtré avec une bande passante analogique de 0.1-30 Hz.

Les réponses standards et déviantes ont été moyennées pour chaque sujet, et une courbe de différence “déviant moins standard” a été calculée pour les électrodes Fz, Cz et Pz. La réponse MMN était définie comme une négativité se détachant du bruit de fond à une latence de 100-250 ms à partir du début du stimulus, au niveau de Fz et/ou Cz, et la P3 comme une positivité se détachant du bruit de fond, à une latence > 200 ms après le stimulus “propre-prénom”, sous Fz, Cz et/ou Pz. La présence d'une réponse N100 pour les stimuli déviants et standards était requise pour pouvoir évaluer les réponses MMN et P3. L'amplitude était définie comme l'amplitude pic à pic. La latence était définie comme la latence du pic de la réponse P3. Ces analyses qualitatives ont été réalisées par deux neurophysiologistes expertes (Martine Gavaret et Estelle Pruvost-Robieux pour les PE (MMN et P3) et Estelle Pruvost-Robieux pour les EEG), en aveugle de l'interprétation initiale des PE, des lésions présentes à l'IRM cérébrale et du devenir à trois mois.

2.2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R version 4.1.3 (2022-03-10), en utilisant des tests non paramétriques, en aveugle des données cliniques et paracliniques. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables quantitatives et un test de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives. Un ajustement pour le risque d'inflation du risque *alpha* du fait des comparaisons multiples a été réalisé avec la méthode de Holm. Un test de tendance de Cochran-Armitage a été utilisé pour les comparaisons des variables qualitatives entre les trois groupes. Un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre les trois groupes.

2.3 Résultats

2.3.1 Données cliniques et description de l'échantillon

Trente-huit patients âgés de 22 à 75 ans (médiane : 60.5 ans, intervalle interquartile (IIQ) [48.7 - 67.4]) ont été inclus. Le délai entre l'ACR et l'évaluation pronostique variait de 9 à 45 jours (médiane : 20.5 jours, [15.8 - 29.3]). Après l'évaluation neurophysiologique, 8 patients étaient MMN-/P3+ (patients discordants), 7 patients étaient MMN+/P3+, 21 patients étaient MMN-/P3-, et 2 patients étaient MMN+/P3-. Nous n'avons pas inclus les deux patients MMN+/P3- dans cette étude en raison du petit effectif de ce sous-groupe, et parce qu'il représente un type de discordance différent de celui des patients MMN-/P3+. Le temps médian entre l'interruption des traitements sédatifs et l'évaluation pronostique était similaire dans les trois groupes (Tableau 1). Les caractéristiques de l'ACR n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes (en termes de réanimation initiale et d'examens cliniques dans les 72 premières heures). Les variables d'Utstein (381) n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes (Tableau 1). L'évaluation neurologique clinique dans le cadre de l'évaluation pronostique des patients post-ACR a été réalisée à l'aide de l'échelle de Glasgow (GCS) et de l'échelle CRSr, et a montré des résultats similaires dans les trois groupes (Tableau 1). Le score GCS médian sur l'ensemble de l'échantillon était de 8.0 [6.0 - 9.0] et le score CRSr médian était de 5.0 [3.0 - 6.0].

	MMN+/P3+ (n=7)	MMN-/P3+ (n=8)	MMN-/P3- (n=21)	p-value
Variabes d'Utstein ²²				
Age (années)	70.4 [58.4 – 70.7]	56.2 [43.1 – 64.1]	57.3 [47.8 – 65.0]	0.29
Sexe (masculin)	5 (71.4%)	6 (75.0%)	15 (71.4%)	0.96
Rythme initial (choquable)	3 (42.9%)	2 (25.0%)	9 (42.9%)	0.76
Présence d'un témoin	7 (100%)	7 (87.5%)	17 (81.0%)	0.21
Dose d'adrénaline (mg)	1.0 [0.3 – 3.3]	2.0 [1.3 – 2.0]	2.0 [1.0 – 5.0]	0.24
Arrêt cardiaque de cause cardiaque	5 (71.4%)	4 (50.0%)	12 (57.6%)	0.62
Arrêt cardiaque extrahospitalier	4 (57.1%)	4 (50.0%)	11 (52.4%)	0.87
Durée du No-Flow (min)	1.0 [0.0 – 3.0]	2.0 [0.0 – 2.0]	2.0 [0.0 – 3.5]	0.57
Durée du Low-Flow (min)	22.0 [11.0- 22.0]	15.0 [8.5 – 30.0]	19.0 [9.3 – 25.0]	0.94
Etat de mal myoclonique ≤ 72h	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	0.43
Abolition des réflexes pupillaires et cornéens ≥72h	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	0.26
Délai entre l'arrêt cardiaque et l'évaluation pronostique (jours)	26.0 [20.0- 34.0]	18.5 [14.8 – 24.0]	20.5 [15.0 – 26.5]	0.69
Délai entre l'arrêt des sédations et l'évaluation pronostique (jours)	11.0 [5.5 – 15.5]	16.0 [12.3 – 21.3]	15.0 [9.0 – 21.3]	0.21
Score GCS	8.0 [6.5 – 9.5]	8.0 [8.0 – 9.0]	7.0 [6.0 – 9.0]	0.32
Score CRSr	6.0 [3.8 – 6.8]	5.5 [4.0 – 7.8]	5.0 [3.0 – 6.0]	0.49
Etat d'éveil non-répondant	4 (66.7%)*	3 (50.0%)*	19 (90.5%)	0.08
Amplitude de la N100 (µV)	3.5 [1.2 – 8.4]	1.5 [0.8 – 1.7]	3.5 [0.6 – 5.7]	0.70
Latence de la N100 (ms)	116,0 [109,0 – 121,0]	110,0 [110,0 – 120,0]	118.0 [108.8 – 132.0]	0.84
Amplitude de la MMN (µV)	1.0 [1.0 – 1.2]	NA	NA	NA
Latence de la MMN (ms)	199.0 [185.5-217.5]	NA	NA	NA
Amplitude de la P3 (µV)	3.9 [1.4 – 4.9]	2.4 [1.6 – 3.3]	NA	0.48
Latence de la P3 (ms)	290.0 [267.5 – 330.0]	340.5 [318.8 – 371.8]	NA	0.19

Tableau 1 - Caractéristiques de l'arrêt cardiaque et facteurs pronostiques initiaux dans les trois groupes de patients post-ACR.

Les données sont indiquées en nombre (%) ou en médiane (IIQ). Abréviations : ACR = arrêt cardio-respiratoire. GCS =Glasgow Coma Scale. CRSr = Coma Recovery Scale revised. MMN-/P3+ : patients avec une MMN absente et une P3 présente. MMN+/P3+ : patients avec MMN et P3 présentes. MMN-/P3- : patients avec MMN et P3 absentes. min : minutes. mg : milligrammes. µV : microvolt. ms : milliseconde . NA : non applicable. ROSC : Return Of Spontaneous Circulation (retour de la circulation spontanée). * : valeurs manquantes : 2 patients dans le groupe MMN-/P3+ et un patient dans le groupe MMN+/P3+.

Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

2.3.2 Résultats radiologiques

Les patients du groupe discordant MMN-/P3+ présentaient plus de lésions temporales et des noyaux gris centraux que les patients du groupe concordant MMN+/P3+ et moins que les patients du groupe MMN-/P3- (Figure 4). La tendance était statistiquement significative pour les lésions temporales ($p=0.02$) et des noyaux gris centraux ($p=0.02$). Les lésions frontales étaient non significativement moins fréquentes dans le groupe discordant MMN-/P3+ que dans les groupes concordants MMN+/P3+ et MMN-/P3- ($p=0.12$).

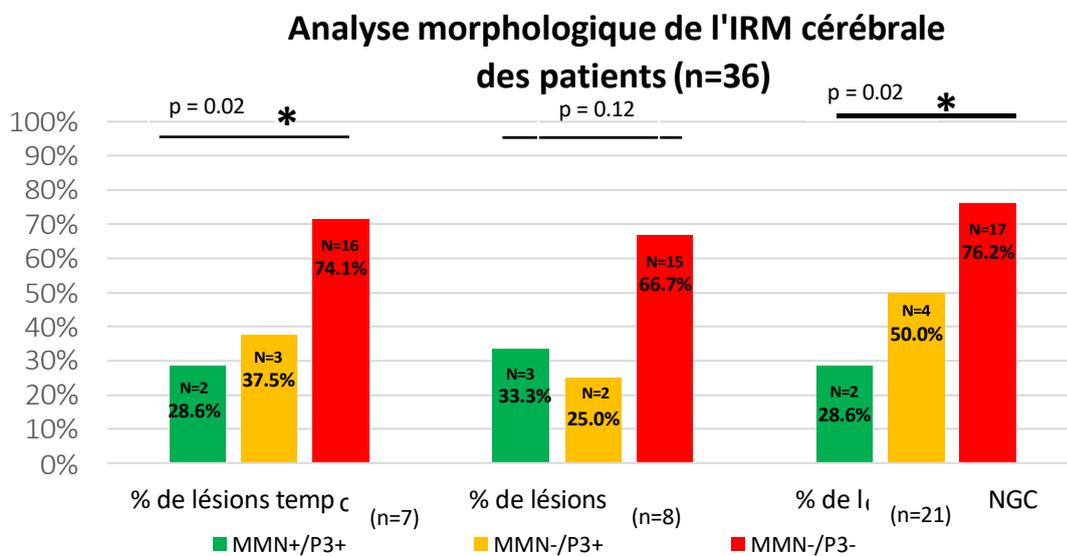


Figure 4 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte post-ACR.

Pourcentage de patients présentant des lésions des temporales, frontales et des noyaux gris centraux. Abréviations : MMN-/P3+ : patients avec une MMN absente et une P3 présente. MMN+/P3+ : patients avec une MMN et une P3 présentes. MMN-/P3- : patients avec une MMN et une P3 absentes. * indique une p-value < 0.05. Les p-values sont les résultats d'un test statistique de Cochran-Armitage comparant les 3 groupes. Les p-values d'un test de Fisher groupe à groupe ajustées avec la méthode de Holm sont de 0.17 et 1.00 respectivement pour la comparaison du % de lésions temporales entre MMN-/P3- et MMN-/P3+, et entre MMN-/P3+ et MMN+/P3+, respectivement, 0.15 et 1.00 pour la comparaison du % de lésions frontales, et 0.43 et 0.63 respectivement pour la comparaison du % de lésions des NGC.

Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

La FA moyenne dans le faisceau arqué était de 0.30 (± 0.06) dans le groupe MMN-/P3-, de 0.36 (± 0.05) dans le groupe MMN-/P3+ et de 0.38 (± 0.05) dans le groupe MMN+/P3+. Un échantillon de dix sujets sains témoins présentait une FA moyenne de 0.52 (± 0.02) dans le faisceau arqué. La comparaison entre les contrôles et les trois groupes de patients était statistiquement significative (valeur $p < 0.001$). La distribution des valeurs de FA était statistiquement différente entre les trois groupes de patients (valeur $p = 0.008$) (Figure 5). Les comparaisons par paires ajustées ont montré une FA moyenne statistiquement différente entre le groupe MMN-/P3- et le groupe MMN+/P3+ (p -value = 0.02). Les autres comparaisons groupe à groupe n'ont pas montré de différence statistiquement significative. La Figure 6 montre une représentation tractographique des faisceaux arqués et des PEA tardifs pour un patient de chaque sous-groupe.

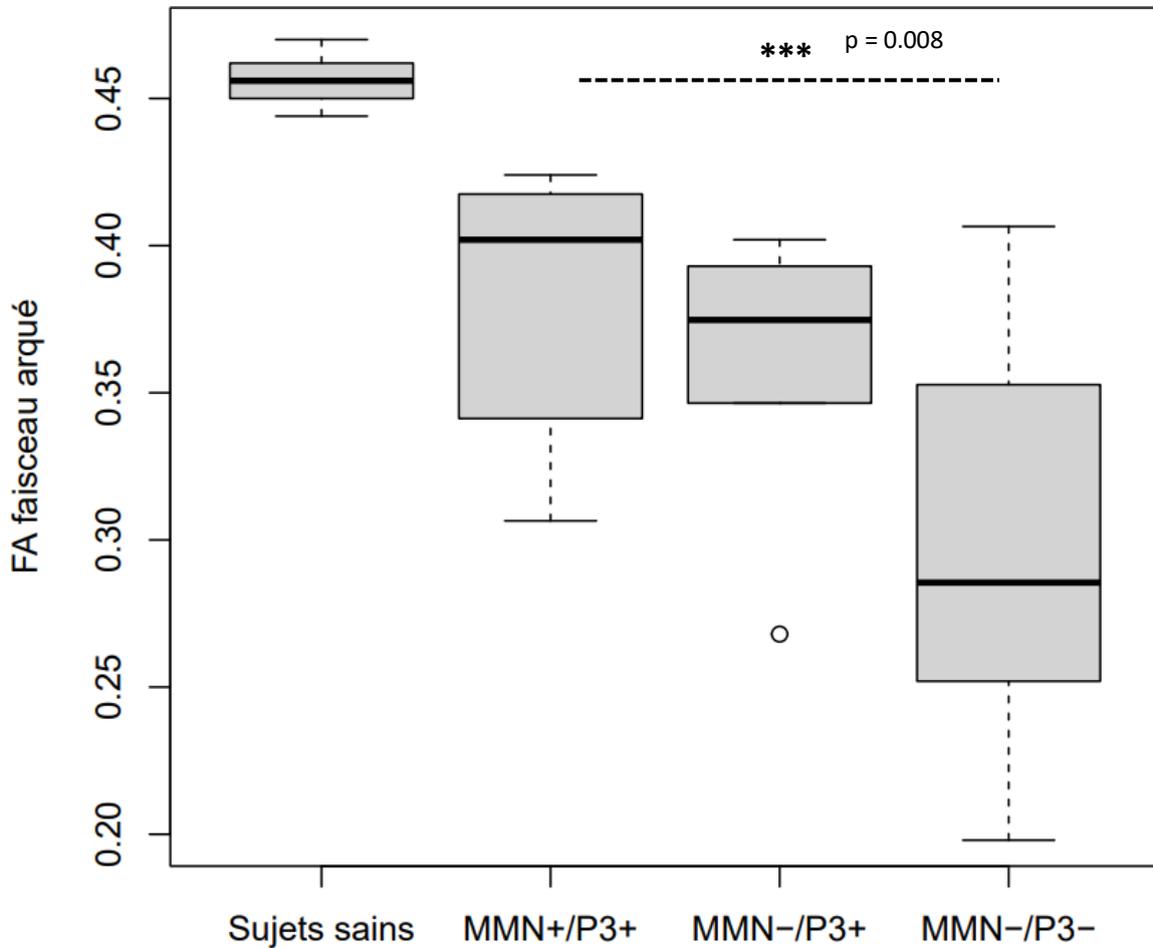


Figure 5 - Fraction d'anisotropie moyenne des faisceaux arqués dans les groupes MMN-/P3-, MMN-/P3+, MMN+/P3+ des patients post-ACR et dans un groupe contrôle de sujets sains. Abréviations : MMN-/P3+ : patients avec une MMN absente et une P3 présente. MMN-/P3- : patients avec une MMN absente et un P3 présente. MMN+/P3+ : patients avec MMN et P3 présentes. FA = fraction d'anisotropie. *** indique une valeur $p < 0.001$. La ligne pointillée montre le résultat d'un test de Kruskal-Wallis entre les trois groupes de patients. Les p-values d'un test de Wilcoxon groupe à groupe ajusté selon la méthode de Holm étaient de 0.32 pour la comparaison entre MMN-/P3+ et MMN+/P3+, 0.11 pour la comparaison entre MMN-/P3+ et MMN-/P3-, 0.02 pour la comparaison entre MMN-/P3- et MMN+/P3+, et < 0.001 pour la comparaison entre les sujets sains et les patients (les trois groupes).
Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

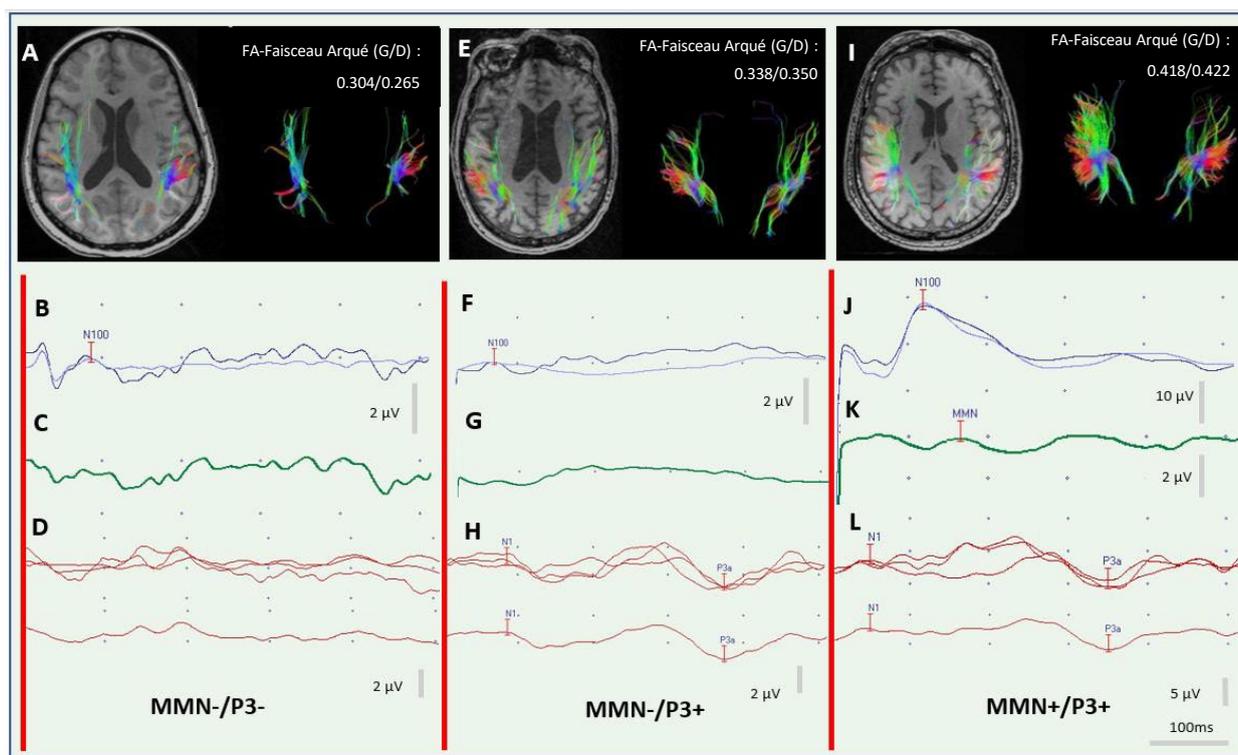


Figure 6 - Représentation tractographique des faisceaux arqués fusionnée avec une séquence IRM anatomique T1 (A, E, I) et PEA tardifs (B-D, F-H, J-L) pour un patient MMN-/P3- (A-D), un patient MMN-/P3+ (E-H), et un patient MMN+/P3+ (I-L), dans le contexte post-ACR.

Les valeurs numériques indiquent la valeur de FA pour les faisceaux arqués gauche (G) et droit (D). La courbe bleu foncé (B, F, J) représente la moyenne des réponses (trois essais de 200 stimuli) aux sons déviants (électrode Fz) lors d'un paradigme oddball ; la courbe bleu clair (B, F, J) montre la moyenne des réponses aux sons standards (électrode Fz) lors d'un paradigme oddball. La courbe verte (C, G, K) représente la soustraction des sons déviants - standards. La courbe rouge (D, H, L) représente la réponse au propre-prénom du sujet (électrode Fz) (les courbes rouges du dessus montrent trois essais d'au moins 40 stimuli chacun, la courbe rouge du dessous représente la moyenne des trois essais). La ligne verticale rouge représente le début des stimuli auditifs.

Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

Nous avons enfin conduit une analyse exploratoire pour comparer la répartition de lésions à l'imagerie cérébrale, cette fois en comparant les patients MMN+ (groupe MMN+/P3+) et MMN- (groupes MMN-/P3+ et MMN-/P3-) d'une part, et les patients P3+ (groupes MMN-/P3+ et MMN+/P3+) et P3- (groupe MMN-/P3-) d'autre part. Les résultats sont présentés aux Figures 7 et 8. Les comparaisons retrouvent globalement une plus grande prévalence de lésions dans le groupe MMN- par rapport au groupe MMN+ et dans le groupe P3- par rapport au groupe P3+, et ces comparaisons étaient significatives en utilisant un test exact de Fisher pour la comparaison des lésions temporelles bilatérales et des NGC chez les patients MMN- par rapport aux patients MMN+ (p-value = 0.006 et 0.03, respectivement). La différence était

également statistiquement significative pour la comparaison des lésions temporales uni- et bilatérales et frontales chez les patients P3- par rapport aux patients P3+ (p-value = 0.03, 0.008 et 0.01, respectivement).

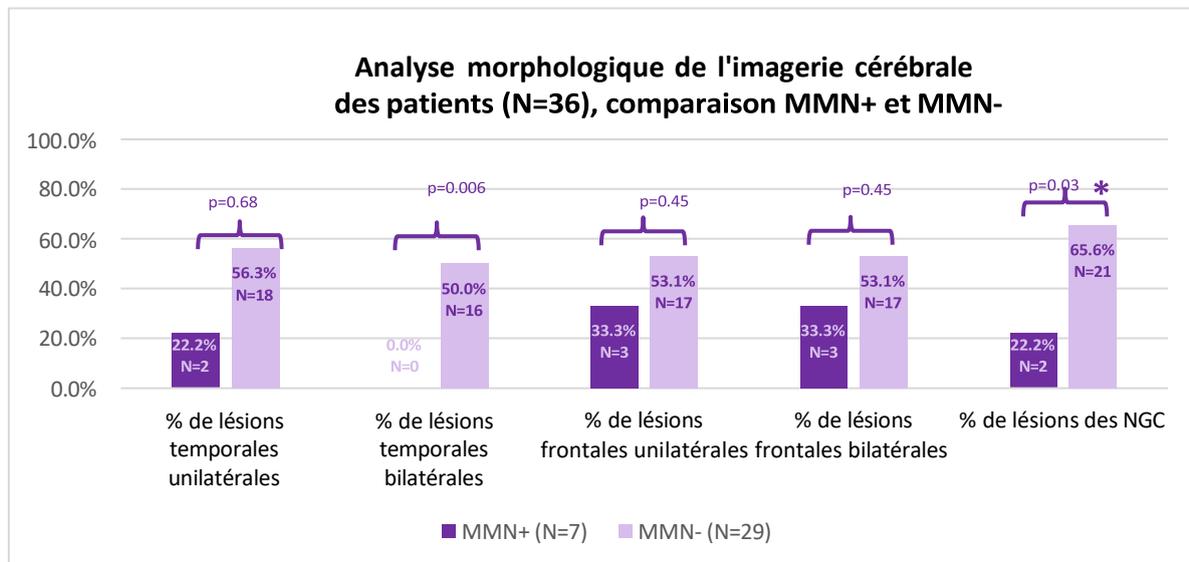


Figure 7 – Prévalence des lésions temporales, frontales et des noyaux gris centraux à l'IRM cérébrale chez les patients MMN+ et MMN- dans le contexte post-ACR.

Abréviations : NGC = Noyaux Gris Centraux.

* indique une p-value < 0.05 et ** indique une p-value < 0.01.

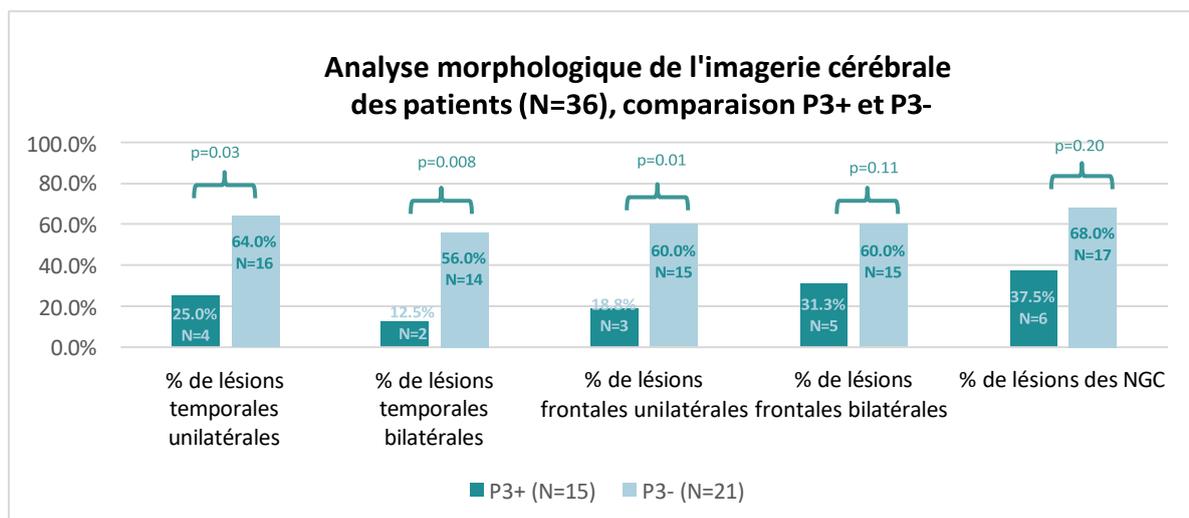


Figure 8 - Prévalence des lésions temporales, frontales et des noyaux gris centraux à l'IRM cérébrale chez les patients P3+ et P3- dans le contexte post-ACR.

Abréviations : NGC = Noyaux Gris Centraux.

* indique une p-value < 0.05 et ** indique une p-value < 0.01.

2.3.3 Résultats neurophysiologiques

L'amplitude et la latence des réponses N100 et P3 n'étaient pas significativement différentes entre les trois groupes (Tableau 1, Figure 9). Le pourcentage de patients présentant un EEG de type Bénin selon la classification ACNS 2021 (64,69) n'était pas significativement associé au statut MMN et P3 ($p=0.07$). Il y avait une tendance significative à une moindre présence de l'onde N20 aux PES entre les trois groupes ($p<0.01$) (Figure 10). Les comparaisons groupe à groupe n'ont pas montré de différence statistiquement significative.

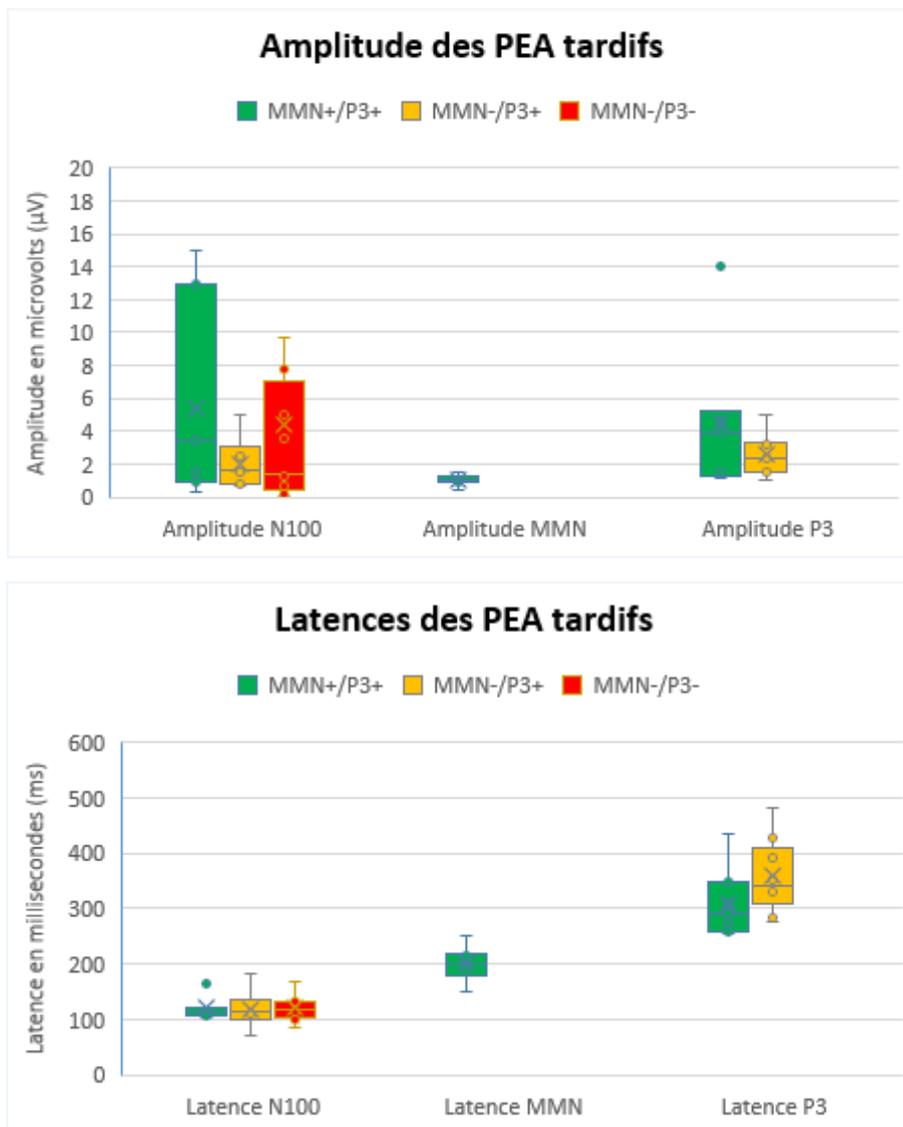


Figure 9 - Amplitude et latence des PEA tardifs dans les groupes MMN-/P3-, MMN-/P3+ et MMN+/P3+ de patients post-ACR. Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives ($p\text{-value} > 0.05$).

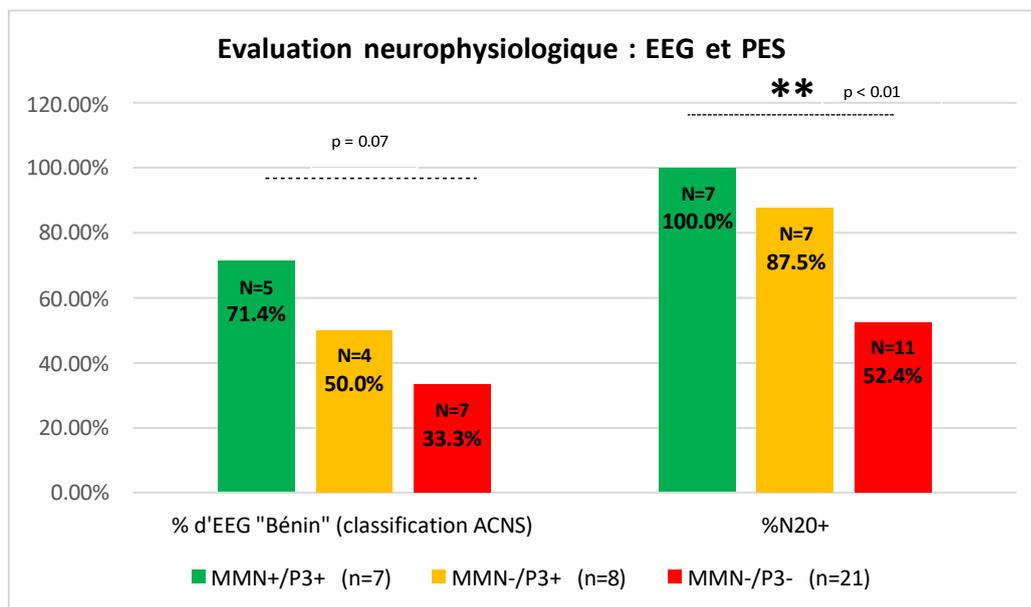


Figure 10 - Résultats neurophysiologiques : pourcentage d' EEG « Bénins » selon la classification ACNS et présence d'une onde N20 aux PES dans les trois groupes de patients post-ACR. Abréviations : ACNS : American Clinical Neurophysiological Society. EEG = Electroencéphalogramme. PES = Potentiels évoqués somatosensoriels. ** Indique une p-value < 0.01. Les p-values d'un test statistique de Cochrane-Armitage comparant les trois groupes sont affichées. Les p-values d'un test de Fisher groupe à groupe ajusté selon la méthode de Holm sont respectivement de 0.87 et 0.87 pour la comparaison du % d'EEG bénin entre MMN-/P3- et MMN-/P3+, et entre MMN-/P3+ et MMN+/P3+, et respectivement de 0.20 et 1.00 pour la comparaison du % de présence de N20. Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

2.3.4 Pronostic à trois mois

Trois mois après l'évaluation pronostique, 25 patients étaient décédés (71.4 %), 3 patients se trouvaient dans un état d'éveil non-répondant (8.6 %) et 7 patients avaient repris conscience (20.0 %) (4 patients en situation de handicap grave niveau inférieur, 2 en situation de handicap grave niveau supérieur et 1 en situation de handicap modéré niveau inférieur). Parmi les 28 patients n'ayant pas repris conscience à 3 mois (décès ou état d'éveil non-répondant persistant, c'est-à-dire GOSE 1-2), 19 patients faisaient partie du sous-groupe MMN-/P3- (95.0 % du groupe), 7 patients du sous-groupe MMN-/P3+ (soit 87.5 % du groupe) et 3 patients du sous-groupe MMN+/P3+ (42.9 % du groupe) (Figure 11). Une tendance similaire était retrouvée pour le pourcentage de patients décédés à trois mois (Figure 11). La tendance était statistiquement significative pour la comparaison selon le score GOSE ($p=0.003$) et pour la

mortalité (p=0.03). Les comparaisons groupe à groupe ajustées n'ont pas montré de différence statistiquement significative. Le pourcentage de patients décédés suite à une décision de LATA prise en raison d'une évolution neurologique défavorable prévisible était de 65.0 % dans le groupe MMN-/P3-, 37.5 % dans le groupe MMN-/P3+ et 28.6 % dans le groupe MMN+/P3+ (p-value pour la tendance = 0.07, Tableau 2). Les autres causes de décès étaient des complications extra-neurologiques.

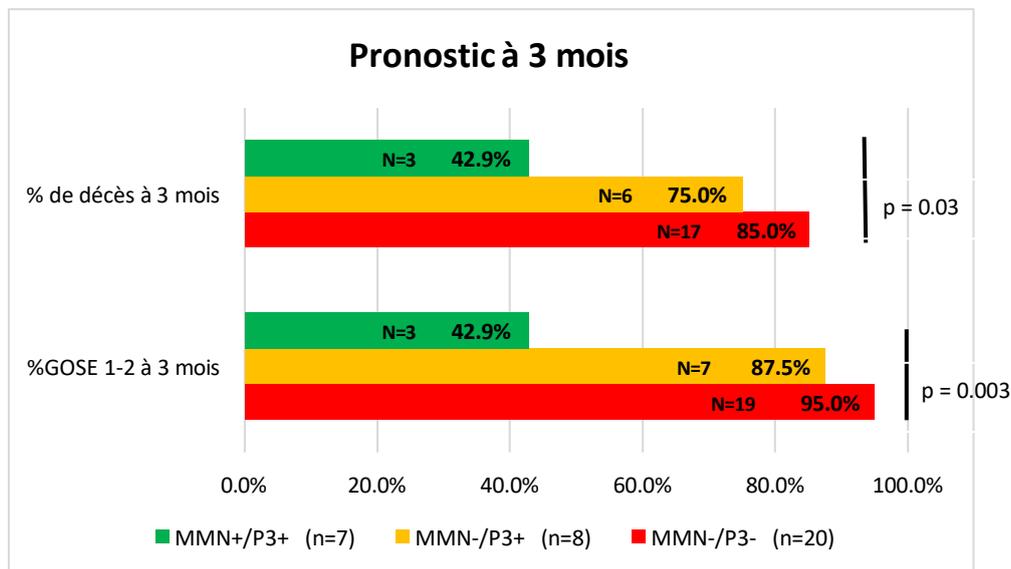


Figure 11 - Devenir à 3 mois des patients post-ACR : pourcentage de patients décédés ou n'ayant pas récupéré la conscience (GOSE 1-2).

Abréviations : GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended. Un score GOSE de 1 indique le décès, 2 indique un état d'éveil non-répondant persistant. MMN-/P3+ : patients présentant une MMN absente et une P3 présente. MMN+/P3+ : patients avec une MMN et une P3 présentes. MMN-/P3- : patients avec une MMN et une P3 absentes. Données manquantes : 1 patient dans le groupe MMN-/P3-. * indique une p-value < 0.05, ** indique une p-value < 0.01. Les p-values d'un test statistique de Cochran-Armitage comparant les trois groupes sont affichées. Les p-values d'un test de Fisher groupe à groupe ajusté avec la méthode de Holm sont respectivement de 0.68 et 0.68 pour la comparaison du % de décès à 3 mois entre MMN-/P3- et MMN-/P3+, et entre MMN-/P3+ et MMN+/P3+, et de 0.44 et 0.44 respectivement pour la comparaison du % de GOSE 1-2 à 3 mois. Source : Lévi-Strauss et al., 2023 (380).

	MMN+/P3+ (n=7)	MMN-/P3+ (n=8)	MMN-/P3- (n=20)	p-value
Score GOSE 1-2 à 3 mois	3 (42.9%)	6 (75.0%)	19 (95.0%)	0.003 **
Décès à 3 mois	3 (42.9%)	6 (75.0%)	17 (85.0%)	0.03 *
Causes de décès				
Décès suivant une LATA décidée en raison d'un pronostic neurologique défavorable	2 (28.6%)	3 (37.5%)	13 (65.0%)	0.07
Décès suivant une complication extra-neurologique	1 (14.3%)	3 (37.5%)	4 (20.0%)	0.99
Arrêt cardiaque récurrent réfractaire	0	0	0	NA
Mort cérébrale	0	0	0	NA
Délai entre l'arrêt cardiaque et le décès (jours)	40.0 [32.5 – 46.0]	38.0 [31.5 – 67.8]	33.0 [25.3 – 44.8]	0.56

Tableau 2 - Devenir des patients à trois mois de l'évaluation pronostique des patients post-ACR. Les données sont indiquées sous forme de médiane (IIQ) ou de nombres (pourcentage). Abréviations : GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended. Un score GOSE de 1 indique le décès, 2 indique un état d'éveil non-répondant persistant. LATA : limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives. NA : Non Applicable. * : p-value < 0.05. ** : p-value < 0.01. Un test de Cochrane-Armitage a été utilisé pour les comparaisons de variables qualitatives et un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour les comparaisons de variables quantitatives. Les comparaisons groupe à groupe en utilisant un test exact de Fisher ajusté avec la méthode de Holm pour les comparaisons multiples étaient 0.68 and 0.68 respectivement pour la comparaison du % de décès à 3 mois entre les groupes MMN-/P3- et MMN-/P3+, et entre les groupes MMN-/P3+ et MMN+/P3+, respectivement, et 0.44 et 0.44 respectivement pour la comparaison du % de GOSE 1-2 à 3 mois. Données manquantes : 1 patient dans le groupe MMN-/P3-.

Sur notre population, la sensibilité de la P3 pour prédire une évolution défavorable à 3 mois (GOSE 1-2) était de 67.7%, sa spécificité était de 71.4%, sa VPN de 33.3% et sa VPP de 91.3%. La MMN présentait une sensibilité de 83.9% pour prédire une évolution défavorable à 3 mois (GOSE 1-2), une spécificité de 57.1%, une VPN de 44.4% et une VPP de 89.7% (Tableau de contingence, Tableau 3). La Figure 12 présente les paramètres pronostiques (spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives et négatives) pour la prédiction d'une évolution neurologique défavorable (GOSE 1-2 à 3 mois) des principaux tests réalisés. Comme attendu au regard des données de la littérature présentées dans l'Introduction de cette thèse, l'abolition des réflexes du tronc cérébral et l'absence bilatérale d'une onde N20 aux PES avaient une excellente spécificité (100%) mais une mauvaise sensibilité pour prédire une évolution défavorable : ce sont d'excellents outils pour prédire une évolution défavorable lorsqu'ils sont absents, mais ils ne permettent pas de prédire une évolution favorable lorsqu'ils sont présents. Un tracé EEG "Malin" ou "Hautement Malin" selon la classification ACNS 2021 avait une excellente spécificité (100%) mais une moins bonne sensibilité (69%) pour prédire

l'évolution défavorable. L'absence de MMN ou de P3 étaient moins spécifiques (respectivement 57% et 71%) mais présentaient une sensibilité intéressante (respectivement 84% et 68%). De tous les outils utilisés, l'absence de MMN était celui qui avait la meilleure sensibilité pour prédire une évolution défavorable, ce qui est équivalent, s'agissant de critères binaires, à la meilleure spécificité pour prédire une évolution favorable. Autrement dit, sur notre cohorte, la présence d'une MMN était le critère le plus fortement associé à l'évolution favorable à 3 mois. La VPN de l'évolution défavorable, équivalente de la VPP de l'évolution favorable, était pourtant médiocre (44%), car les valeurs prédictives dépendent également de la prévalence de la condition dans la population, et que la condition "évolution favorable" est peu représentée (18%).

ACR	Retour à la conscience (GOSE 3-8)	Décès ou état d'ENR (GOSE 1-2)	Total
MMN			
MMN+	4	5	9
MMN-	3	26	29
Total	7	31	38
P3			
P3+	5	10	15
P3-	2	21	23
Total	7	31	38

Tableau 3 - Tableau de contingence permettant de calculer les paramètres pronostiques des réponses MMN et P3 pour la prédiction d'un retour à la conscience dans le contexte post-ACR. Abréviations : ENR = Éveil Non-Répondant, GOSE = Glasgow Outcome Scale - Extended.

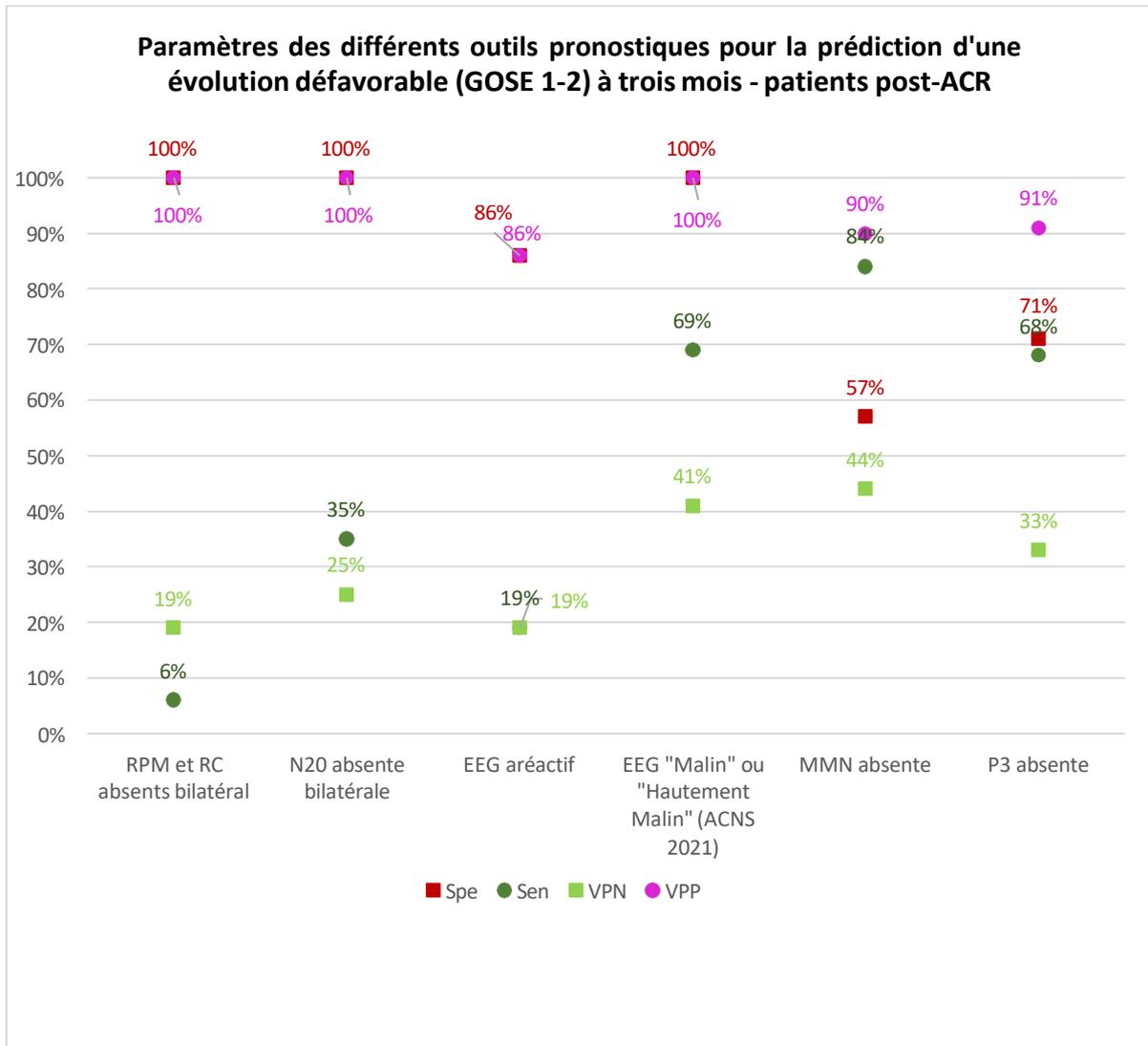


Figure 12 – Paramètres pronostiques des différents tests utilisés, calculés chez les patients post-ACR.

Abréviations : ACNS = American Clinical Neurophysiology Society, ACR = Arrêt Cardio-Respiratoire, EEG = Electroencéphalogramme, GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE 1-2 = décès ou état d'éveil non-répondant à 3 mois), MMN = Mismatch Negativity, RC = réflexe cornéen, RPM = réflexe photomoteur, Spe = spécificité, Sen = sensibilité, VPN = Valeur Prédictive Négative, VPP = Valeur Prédictive Positive

2.4 Discussion

Dans cette étude rétrospective portant sur des patients présentant des résultats de PEA tardifs discordants dans le cadre d'une altération de la conscience post-anoxique, nous avons constaté que les évaluations discordantes MMN-/P3+ étaient associées à une prévalence plus élevée de lésions temporales et des noyaux gris centraux que les évaluations MMN+/P3+ et plus faible que les évaluations MMN-/P3-. La FA dans le faisceau arqué des patients MMN-

/P3+ était intermédiaire entre celle des patients MMN-/P3- et MMN+/P3+, et la tendance était statistiquement significative entre les groupes.

Les patients MMN-/P3+ présentaient davantage de lésions temporales et des noyaux gris centraux que les patients MMN+/P3+. La réponse MMN est générée dans le lobe temporal, notamment dans le gyrus temporal supérieur (358–364,383). L'implication des noyaux gris centraux dans les réseaux neuronaux contribuant à la génération de la réponse MMN a été peu rapportée dans la littérature, peut-être en raison de leur enregistrement difficile à l'aide d'EEG de scalp. Un article a rapporté une implication du noyau sous-thalamique, du pallidum et du thalamus dans la génération de la MMN (384). Une autre étude a montré une implication du faisceau arqué (365). Le faisceau arqué est l'un des faisceaux de substance blanche reliant les lobes temporal et frontal. Il relie l'aire de Broca à l'aire de Wernicke et est ainsi impliqué dans la voie dorsale du langage (385). La prévalence plus élevée de lésions temporales et des noyaux gris centraux chez les patients MMN-/P3+ par rapport aux patients MMN+/P3+ pourrait donc expliquer l'absence de MMN tandis que la P3, reposant sur un réseau neuronal plus vaste et de distribution plus frontale, est préservée.

Une analyse ultérieure exploratoire retrouvait une plus grande prévalence de lésions chez les patients MMN- comparativement aux patients MMN+, et chez les patients P3- comparativement aux patients P3+, et ces différences étaient significatives pour les comparaisons des lésions temporales bilatérales et des NGC entre les patients MMN- et MMN+, et pour les comparaisons des lésions frontales et temporales entre les patients P3- et P3+. Cette analyse était exploratoire et notre étude n'avait pas la puissance suffisante pour pouvoir tirer des conclusions sur ces résultats, mais cette tendance semble conforter l'hypothèse d'une association entre l'absence d'un PEA tardif et la prévalence de lésions au niveau des générateurs de ces potentiels (régions temporales et NGC pour la MMN, régions frontales pour la P3). L'association entre les lésions temporales et l'absence de la P3 n'est pas un résultat surprenant compte tenu du fait que le cortex auditif primaire se situe au niveau des lobes temporaux ; des lésions de ces régions pourraient donc impacter la génération de la réponse P3. Il aurait été intéressant de comparer la répartition des lésions pariétales entre patients P3- et P3+, car ce lobe est également connu pour être un des générateurs de la P3.

Ces résultats vont à l'encontre de la vision classique d'une relation hiérarchique entre la MMN et la P3. Cette vision suggère que la réponse P3 repose sur un niveau d'intégration cognitive plus élevé que la MMN. Par conséquent, la présence d'une MMN est supposée être un prérequis pour la génération de la P3. Nous montrons ici que les évaluations MMN-/P3+ correspondent à un profil de patients différent, correspondant possiblement à une prévalence plus élevée de lésions dans les régions génératrices de la MMN. La MMN et la P3 pourraient ainsi être générées en parallèle, indépendamment l'une de l'autre. Il est intéressant de noter que les autres évaluations pronostiques neurophysiologiques (classification EEG ACNS, PES) montrent que les patients MMN-/P3+ ont des indices pronostiques plus proches de ceux des patients MMN+/P3+ que des MMN-/P3-. En effet, le rythme de fond à l'EEG et les PES pourraient être préservés chez les patients MMN-/P3+ car ils reposent sur des voies neurophysiologiques différentes de celles de la MMN : le rythme de fond et la réactivité EEG reposent sur des réseaux neuronaux plus vastes et des boucles de rétroaction thalamo-corticales (355), et l'onde N20 reflète uniquement l'intégrité des voies somatosensorielles jusqu'au cortex somesthésique primaire. Enfin, le pronostic à trois mois des patients MMN-/P3+ était intermédiaire entre celui des patients MMN+/P3+ et MMN-/P3-. Les patients MMN-/P3+ pourraient donc représenter une catégorie distincte de patients, avec une sévérité intermédiaire par rapport aux patients MMN-/P3- et MMN+/P3+. Cette étude suggère également que la réponse P3 pourrait être plus robuste que la MMN vis-à-vis des lésions cérébrales focales après un ACR et pourrait donc être un marqueur pronostique plus précis chez les patients avec une altération de la conscience. D'autres études montrent également une valeur pronostique supérieure de la réponse P3 par rapport à la MMN (135,138). Notre critère d'évolution défavorable était un score GOSE de 1 ou 2 (décès ou ENR persistant) à trois mois, ce qui est équivalent aux catégories 4 et 5 du score CPC.

Notre étude est intéressante pour différentes raisons : elle est basée sur une caractérisation clinique, neurophysiologique et IRM complète de notre population, et fournit des résultats pronostiques à trois mois. Les résultats ont été analysés en aveugle par des experts neurophysiologistes et neuroradiologues. Nos trois groupes étaient comparables pour les facteurs pronostiques initiaux et l'évaluation clinique (en particulier les scores GCS et CRSr). Nos résultats confirment donc l'utilité des PEA dans la pronostication des patients présentant un trouble de conscience post-anoxique en montrant une bonne corrélation entre les résultats

des PEA et le devenir à trois mois. Nous retrouvons sur notre échantillon une sensibilité pour prédire un retour à la conscience à 3 mois de 71.4% pour la présence de la P3. L'étude de Fischer et al., 2008 (135), évaluant la valeur pronostique de la MMN et de la P3 "propre prénom" recueillies chez 50 patients dans le coma toutes causes confondues, en moyenne 20 jours après le début du coma, retrouvait une sensibilité identique pour la P3 (71%) pour prédire l'éveil, défini comme une émergence de l'ECM. Cependant, la spécificité de la P3 dans cette étude était de 85%, soit supérieure à la valeur de 68% que nous obtenons. La MMN avait une spécificité proche (85% versus 84% dans notre étude) mais une sensibilité plus faible (42% versus 57% dans notre étude) pour prédire l'éveil. Cette différence pourrait s'expliquer par le choix du critère de jugement qui n'était pas exactement le même. Les auteurs de Fischer et al, 2008 définissent le "non awakening" comme le décès, un état d'ENR ou un ECM, alors que notre définition de l'évolution défavorable n'incluait que le décès et l'état d'ENR. De façon intéressante, l'article de Fischer et al., 2008 décrivait surtout une bonne spécificité des PEA tardifs pour prédire l'éveil, soit un faible taux de patients avec une MMN et/ou une P3 présentes qui présentaient une évolution défavorable. Les PEA tardifs semblaient donc surtout intéressants quand ils sont présents pour donner des arguments en faveur d'un bon pronostic neurologique. Nous montrons pour la P3 à l'inverse une sensibilité meilleure que la spécificité pour prédire un retour à la conscience, soit un faible taux de patients avec une P3 absente qui présentent une évolution favorable. La P3 pourrait donc être également intéressante lorsqu'elle est absente pour prédire un pronostic péjoratif.

Cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, l'échantillon était relativement petit et analysé rétrospectivement. Cependant, les 21% de résultats discordants (MMN-/P3+) observés dans notre étude sont comparables à ceux précédemment rapportés (135). Deuxièmement, deux facteurs pronostiques n'ont pas été inclus : la FA globale à l'IRM et le biomarqueur Neuron Specific Enolase (NSE), mais ce dernier n'est pas un paramètre valide au délai tardif où les évaluations ont été réalisées (256). Notre hôpital est un centre de référence et d'expertise dans l'évaluation des troubles de conscience prolongés. Ceci explique le délai important entre l'ACR et la réalisation du bilan pronostique (9 à 45 jours). Cependant, un délai et une variabilité similaires ont également été rapportés dans les articles princeps sur la MMN et la P3 (134,135,139,141,143). Les valeurs pronostiques de l'analyse morphologique de l'IRM et du calcul de la FA sont également optimales à la phase subaiguë, au-delà de la première

semaine après un ACR (217,218,225,235,238,302). Il est donc peu probable que ce délai ait pu affecter la généralisabilité de nos résultats. Enfin, notre étude pourrait être affectée par un biais de prophétie auto-réalisatrice : certains patients sont décédés suite à des décisions de LATA qui auraient pu être influencées par le statut MMN et P3 des patients. Cela pourrait avoir faussement augmenté le taux de décès à trois mois dans les groupes MMN-/P3+ et MMN-/P3-. Néanmoins, le pourcentage de patients décédés suite à une décision de LATA n'était pas statistiquement différent dans nos trois groupes. De plus, les patients MMN-/P3+ avaient également des résultats intermédiaires à l'EEG et aux PES, dont l'interprétation a été réalisée en aveugle du statut MMN et P3.

En conclusion, cette étude suggère que l'absence de PEA tardifs peut être liée à la présence de lésions cérébrales focales chez les patients avec une altération de la conscience post-anoxique. Notre étude suggère que les patients MMN-/P3+ pourraient avoir un pronostic proche de celui des patients avec des réponses MMN et P3 présentes, avec une prévalence plus élevée de lésions dans les régions génératrices de MMN (lobes temporaux et NGC). Ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand nombre de patients. Dans une deuxième étude que nous allons présenter dans la troisième partie de ce travail, nous avons essayé de reproduire les résultats obtenus précédemment dans le contexte d'autres étiologies d'altération de la conscience, notamment chez des patients présentant un coma d'origine traumatique ou lié à un AVC, situations dans lesquelles des lésions cérébrales focales pourraient également affecter la génération des PEA tardifs.

3 : Discordances entre MMN et P3 dans les comas d'origine non anoxique

3.1 Introduction

Nous nous sommes ensuite intéressés aux discordances de PEA tardifs (MMN et P3) chez les patients présentant un trouble de la conscience d'origine non post-anoxo-ischémique. Les principales autres étiologies de troubles de conscience sont représentées par les traumatismes crâniens, les accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques, les hémorragies méningées, les atteintes cérébrales de nature infectieuse ou inflammatoire, les causes métaboliques, toxiques et enfin les étiologies indéterminées. Il existe moins de données dans la littérature sur ces étiologies de troubles de conscience comparativement à ceux d'origine post-anoxique, probablement car ils forment un groupe plus hétérogène, avec une prise en charge moins codifiée et moins standardisée. De ce fait, les outils de pronostication ont été moins étudiés sur ces populations, et leur valeur pronostique est ainsi établie avec un plus faible niveau de preuve. Comme présenté précédemment, les différents tests pronostiques ont généralement un taux plus élevé de faux positifs dans ces populations, probablement en lien avec la présence de lésions focales pouvant négativer spécifiquement certains tests. L'étude des corrélations neurophysio-neuroradiologiques est donc particulièrement intéressante dans ces contextes qui peuvent s'associer à la présence de lésions cérébrales focales ne grévant pas en elles-mêmes le pronostic neurologique.

Notre objectif principal était de comparer la topographie des lésions à l'IRM cérébrale entre les différents groupes de patients concordants et discordants pour les PEA tardifs (MMN et P3). Notre hypothèse principale était de retrouver, comme dans la cohorte de patients en situation post-anoxique, une plus grande proportion de patients présentant des lésions temporales et des NGC dans le groupe discordant MMN-/P3+ que dans le groupe concordant positif MMN+/P3+. Notre objectif secondaire était de comparer le pronostic neurologique à trois mois entre les différents groupes de patients concordants et discordants pour les PEA tardifs.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 Population étudiée

Les patients inclus ont été adressés au service de neuroréanimation du GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, Sainte-Anne entre mars 2019 et avril 2022 pour une évaluation pronostique multimodale d'une altération de la conscience définie par l'absence de réponse à des commandes simples quelqu'en soit la cause, à l'exclusion des comas d'origine post-anoxique qui ont fait l'objet d'une étude à part (Partie 2 de cette thèse). Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation neurophysiologique au lit du malade comprenant un EEG prolongé (> 12 heures), PES, PEA précoces et tardifs, réalisée au moins 24 heures après l'interruption des traitements sédatifs. Une imagerie cérébrale (IRM ou TDM) a été réalisée chez tous les patients. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de notre institution et enregistrée sous le numéro de protocole D22-R002. Elle a été réalisée conformément aux directives éthiques internationales et a suivi les principes éthiques de notre institution tels qu'établis par la Commission Nationale Ethique et Liberté (CNIL). Le projet a été enregistré sur le site Internet Health Data Hub. Une note d'information a été envoyée à chaque patient ou à ses proches pour confirmer leur non-opposition à l'utilisation de leurs données personnelles.

3.2.2 Données cliniques

Les données collectées ont été la date de début du coma, la date de l'évaluation pronostique, l'étiologie du coma, la date d'interruption des traitements sédatifs, l'abolition du réflexe photomoteur, la survenue d'une crise d'épilepsie ou d'un état de mal au cours de l'hospitalisation, le score de GCS et le score CRSr (Annexe 1) au moment de l'évaluation pronostique. Les données pronostiques ont été collectées trois mois après l'évaluation à l'aide de l'échelle GOSE (291) lors d'un entretien téléphonique avec un proche parent ou avec les médecins des patients et avec l'aide d'un questionnaire structuré (382, Annexe 2). L'échelle GOSE a été dichotomisée en bon (GOSE 3-5) et mauvais pronostic (GOSE 1-2 : état d'ENR (végétatif) persistant ou décès).

3.2.3 Données radiologiques

Des IRM cérébrales (General Electric Health Care Discovery MR750) ont été réalisées dans les 72 heures suivant l'évaluation neurophysiologique. 4 patients n'ont pas eu d'IRM (seulement des TDM cérébrales avec injection de produit de contraste) ; 27 patients ont eu une IRM cérébrale 1.5 T et 23 patients ont eu une IRM cérébrale 3T. Le protocole d'IRM comprenait : une séquence 3D T1, une séquence 3D FLAIR, une séquence de diffusion et des séquences de susceptibilité. Les séquences morphologiques de l'IRM ont été relues pour les besoins de l'étude, en aveugle de l'interprétation initiale de l'IRM, des résultats de l'évaluation neurophysiologique et du devenir des patients à trois mois. Une région du cerveau (temporale, frontale, pariétale, NGC, tronc cérébral) était considérée comme affectée lorsque les modifications de signal touchaient plus d'un tiers de la région, sur un hémisphère, sur les séquences morphologiques. La présence d'une hydrocéphalie et d'une dérivation ventriculaire externe était également évaluée.

3.2.4 Données neurophysiologiques

Les données recueillies ont été : l'analyse de l'EEG selon la classification de Westhall (69) basée sur la terminologie de l' ACNS 2021 (analyse de la continuité du rythme de fond, de la réactivité aux stimulations, des anomalies paroxystiques surajoutées permettant de classer le tracé en bénin, malin ou hautement malin (64)), la présence d'une onde N20 aux PES, et les PEA tardifs (N100, MMN, P3). Les PEA ont été enregistrés au chevet du patient dans le service de soins intensifs, avec le logiciel Micromed® (Treviso, Italie). Le protocole d'enregistrement des PEA était le même que celui utilisé pour la cohorte post-ACR et décrit à la Partie 2. L'analyse des PE a été réalisée par trois neurophysiologistes experts (Martine Gavaret, Estelle Pruvost-Robieux et Eléonore Guinard), en aveugle de leur interprétation initiale, des lésions présentes à l'imagerie cérébrale et du devenir à trois mois.

3.2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R version 4.1.3 (2022-03-10), en utilisant des tests non paramétriques, en aveugle de l'interprétation des données cliniques et paracliniques. Un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables quantitatives et un test de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives. Un test de tendance de Cochran-Armitage

a été utilisé pour les comparaisons des variables qualitatives entre les groupes. Un test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les variables quantitatives entre les groupes.

3.3 Résultats

3.3.1 Données cliniques et description de l'échantillon

Cinquante-quatre patients âgés de 27 à 83 ans (médiane : 65.8 ans, intervalle interquartile (IIQ) [56.9 - 72.8]) ont été inclus. 34 patients étaient de sexe masculin, soit 63.0% de l'échantillon. Le délai entre le début du coma et l'évaluation pronostique variait de 3 à 67 jours (médiane : 17.0 jours, [8.3 - 27.0]). Après l'évaluation neurophysiologique, 11 patients étaient MMN+/P3+, 20 patients étaient MMN-/P3+, 4 patients étaient MMN+/P3- et 19 patients étaient MMN-/P3-. Le temps médian entre l'interruption des traitements sédatifs et l'évaluation pronostique était similaire dans les trois groupes (Tableau 2). Au moins une IRM cérébrale était disponible pour 50 patients, les 4 patients restants n'ont eu que des TDM cérébrales. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les quatre groupes en termes d'âge (p-value = 0.13 pour le test de Kruskal-Wallis) et de sexe (p-value = 0.88 pour le test de tendance de Cochran-Armitage).

L'évaluation neurologique clinique dans le cadre de l'évaluation pronostique des patients a été réalisée à l'aide de l'échelle de Glasgow (GCS) et de l'échelle CRSr, et a montré des résultats similaires dans les trois groupes (Tableau 4). Le score GCS médian sur l'ensemble de l'échantillon était de 6.0 [6.0 - 9.0] et le score CRSr médian était de 6.0 [2.3 - 7.8]. Il n'y avait pas de tendance à une différence statistiquement significative entre les quatre groupes (Tableau 4, Figure 13 et 14). Le pourcentage de patients en état de conscience minimale (ECM) lors de l'évaluation initiale était en moyenne de 18.5% sur l'ensemble de l'échantillon. Un test de tendance statistique ne montrait pas de différence significative pour ce pourcentage entre les quatre groupes (Tableau 4). Les tests de comparaison statistique groupe à groupe (test de Wilcoxon) retrouvaient des p-values > 0.05 (données non présentées). A l'évaluation clinique, le réflexe photomoteur était aboli bilatéralement chez 7 patients, soit 13.0% de notre échantillon. Ces patients appartenaient au groupe MMN-/P3+ (3 patients) ou MMN-/P3- (4 patients). Le test de tendance n'était pas statistiquement significatif pour cette comparaison.

Les tests de comparaison statistiques groupe à groupe (test de Wilcoxon) retrouvaient des p-values > 0.05 (données non présentées).

	MMN+/P3+ (n=11)	MMN-/P3+ (n=20)	MMN+/P3- (n=4)	MMN-/P3- (n=19)	p-va- lue
Clinique					
Âge (années)	63.8 [55.5 – 71.5]	64.8 [58.7 – 73.1]	53.4 [46.3 – 57.7]	69.1 [62.9 – 75.6]	0.13
Sexe (masculin)	7 (63.6%)	12 (60.0%)	3 (75.0%)	12 (63.2%)	0.88
Abolition du réflexe photomoteur	0 (0.0%)	3 (15.0%)	0 (0.0%)	4 (21,1%)	0.09
Score GCS	8.5 [6.5 – 9.0]	6.0 [4.8 – 7.5]	6.0 [5.5 - 6.3]	7.0 [6.0 – 9.0]	0.22
Score CRSr*	7.0 [7.0 – 8.0]	3.5 [2.0 – 6.3]	7.5 [7.3 - 7.8]	5.0 [3.5 – 7.5]	0.43
Etat de conscience minimale	4 (36,4%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	4 (21,1%)	0.24
Epilepsie	3 (27,3%)	7 (35.0%)	2 (50.0%)	9 (47,4%)	0.34
Délai entre le début du coma et l'évaluation (jours)	12.0 [8.5- 19.0]	9.8 [13.5 – 23.3]	8.0 [6.8 – 14.3]	9.0 [6.5 – 20.0]	0.86
Délai entre l'arrêt des sédations et l'évaluation (jours)	22.0 [10.5 – 31.5]	15.5 [9.8 – 25.5]	17.5 [7.5 – 28.5]	18.0 [7.0 – 32.0]	0.79
Etiologie					
Etiologie HSA spontanée	2 (18.2%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (5.3%)	0.97
Etiologie HIP spontané	2 (18.2%)	5 (25.0%)	0 (0.0%)	6 (31.6%)	0.31
Etiologie AVC ischémique	2 (18.2%)	3 (15.0%)	2 (50.0%)	2 (10.5%)	0.35
Etiologie traumatisme crânien	2 (18.2%)	2 (10.0%)	1 (25.0%)	2 (10.5%)	0.44
Etiologie métabolique	2 (18.2%)	2 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.87
Etiologie inflammatoire et infectieuse	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (25.0%)	3 (15.8%)	0.30
Etiologie septique	1 (9.1%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	3 (15.8%)	0.44
Etiologie incertaine	0 (0.0%)	1 (5.0%)	0 (0.0%)	2 (10.5%)	0.57

Tableau 4 - Caractéristiques cliniques, étiologie du trouble de conscience et facteurs pronostiques initiaux dans les quatre groupes de patients non post-ACR.

Les données sont indiquées en nombre (%) ou en médiane (IIQ). Abréviations : CRSr = Coma Recovery Scale revised, GCS = Glasgow Coma Scale, HSA = Hémorragie sous-arachnoïdienne, HIP = Hématome intra-parenchymateux, AVC = Accident Vasculaire Cérébral. * : pour le détail de l'échelle CRSr, valeurs manquantes : 4 patients dans le groupe MMN+/P3+, 7 patients dans le groupe MMN-/P3+, 2 patients dans le groupe MMN+/P3- et 7 patients dans le groupe MMN-/P3.

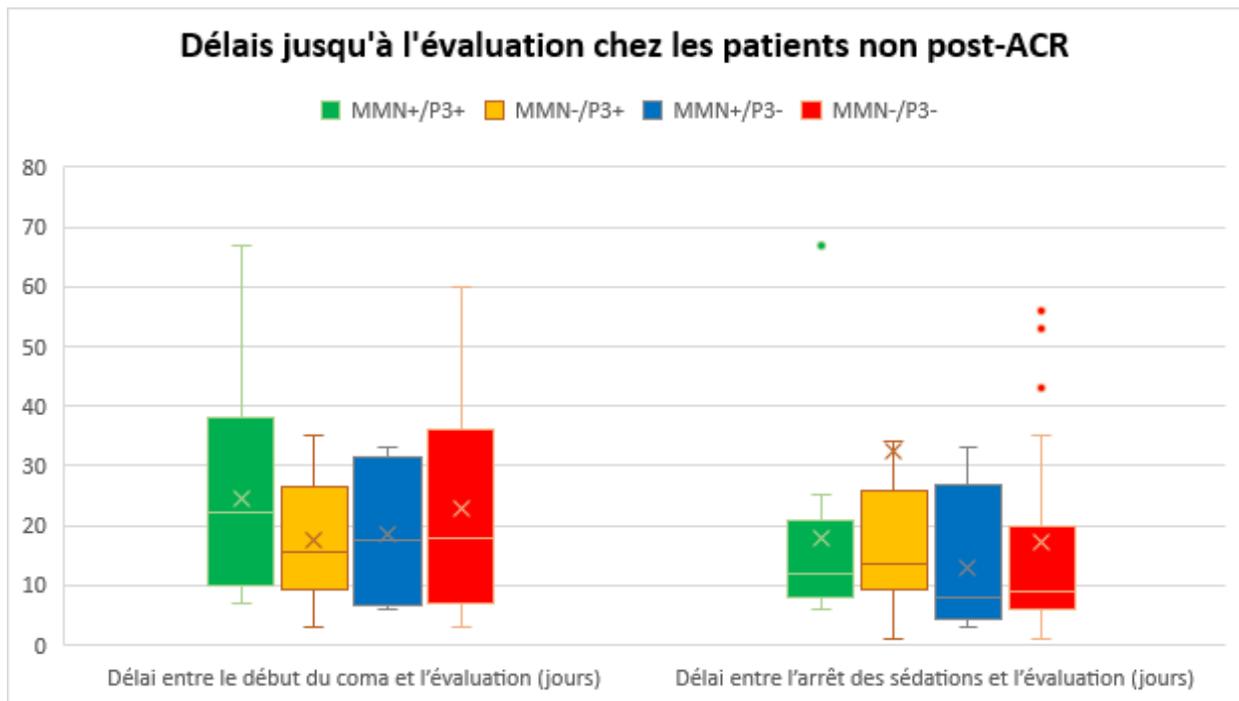


Figure 13 – Comparaison des délais écoulés jusqu'à l'évaluation pronostique dans les quatre groupes de patients en contexte non post-ACR. Les tests statistiques ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes.

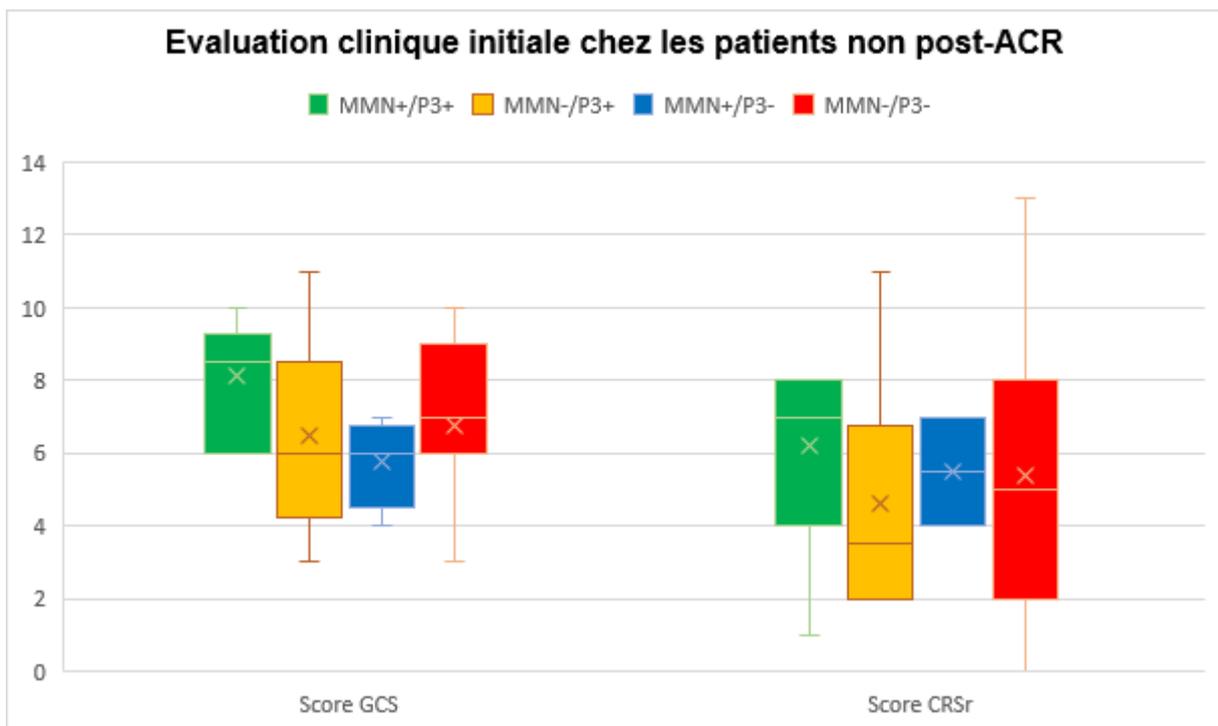


Figure 14 – Evaluation clinique initiale des patients non post-ACR selon l'échelle de GCS et CRSr. Abréviations : GCS : Glasgow Coma Scale. CRSr : Coma Recovery Scale – revised. Les tests statistiques ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes.

La première étiologie de trouble de conscience représentée dans notre population était l'hématome intra-parenchymateux spontané (13 patients, soit 24.1% de notre échantillon), puis l'AVC ischémique (9 patients, soit 16.7% de notre échantillon) et l'hémorragie méningée spontanée (8 patients, 14.8% de notre échantillon). L'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique représentait ainsi la majorité de notre population (55.6%). 7 patients avaient présenté un traumatisme crânien (13.0% de notre échantillon), 5 patients présentaient des lésions cérébrales d'origine infectieuse ou inflammatoire (9.3% de notre échantillon). Dans le détail, il s'agissait d'un patient avec une encéphalite paranéoplasique, deux patients avec une encéphalite limbique, un patient avec un oedème cérébral diffus lié à une cryptococcose neuroméningée et un patient avec des abcès cérébraux secondaires à une mucormycose ethmoïdale. 5 patients présentaient un trouble de conscience en contexte septique systémique (9.3% de notre échantillon), il s'agissait de quatre patients avec une forme respiratoire sévère d'infection Covid-19 et un patient présentant un choc septique secondaire à une chirurgie digestive. 4 patients avaient un trouble métabolique (7.4% de notre échantillon). Dans le détail, il s'agissait de deux patients avec hypoglycémies profondes, un patient avec une intoxication au monoxyde de carbone et un patient avec un syndrome de Marchiafava-Bignami. Enfin 3 patients avaient un trouble de conscience d'étiologie indéterminée (5.6% de notre échantillon). Aucune de ces étiologies n'était différemment représentée dans un des quatre groupes de façon statistiquement significative (Tableau 4, Figure 15). Le groupe MMN+/P3- présentait une proportion plus importante d'AVC ischémiques (50.0% de ce groupe) mais cette donnée est à contraster avec le très faible effectif de ce groupe (4 patients).

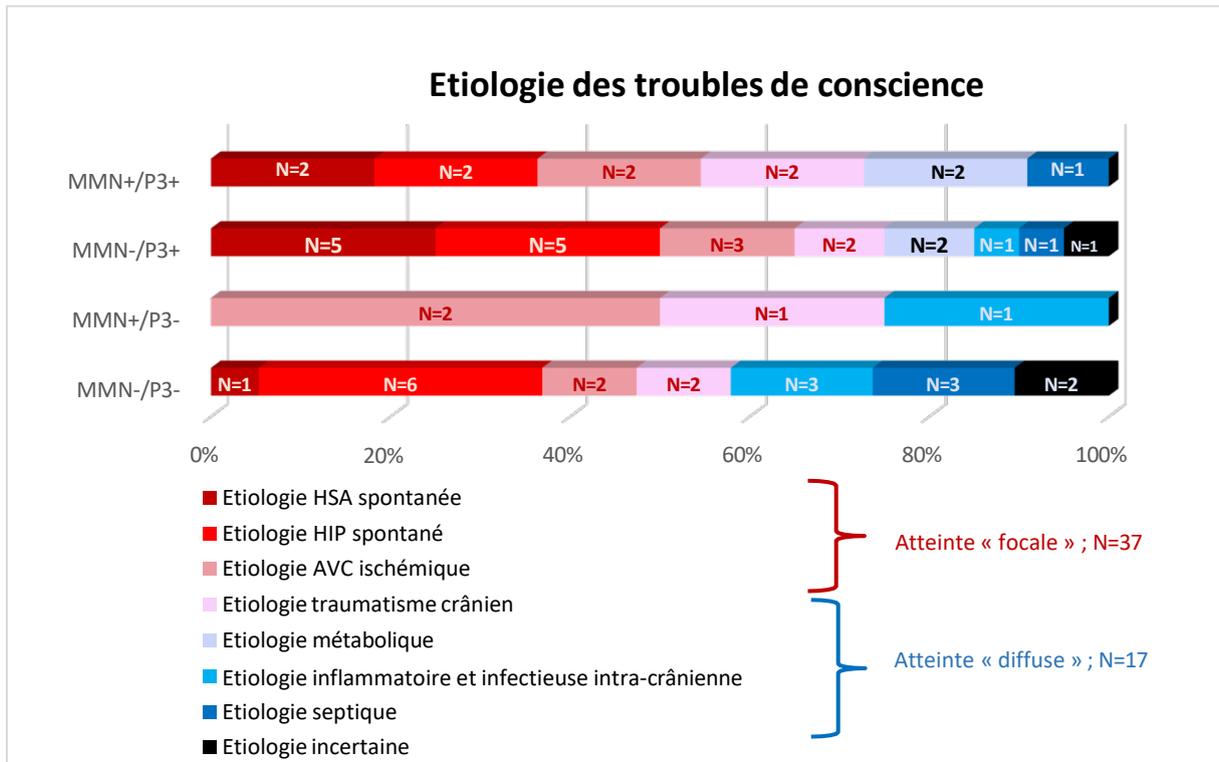


Figure 15 – Etiologie des troubles de conscience dans les quatre groupes de patients non post-ACR. Abréviations : HSA = Hémorragie sous-arachnoïdienne, HIP = Hématome intra-parenchymateux, AVC = Accident Vasculaire Cérébral.

3.3.2 Résultats radiologiques

Le pourcentage de patients présentant des lésions frontales était plus important chez les patients MMN+/P3- (100.0% du groupe) que dans les trois autres conditions (63.6%, 50.0% et 63.2% respectivement chez les patients MMN+/P3+, MMN-/P3+ et MMN-/P3-). Le pourcentage de patients présentant des lésions pariétales était plus important chez les patients MMN+/P3- (75.0% du groupe) que dans les trois autres conditions (27.3%, 20.0% et 42.1% respectivement chez les patients MMN+/P3+, MMN-/P3+ et MMN-/P3-) (Figure 16). La comparaison du pourcentage de patients présentant des lésions temporales, frontales, pariétales, ou des NGC entre les quatre groupes ne retrouvait pas de tendance significative ($p=0.94$ pour la comparaison des lésions temporales, $p=0.66$ pour la comparaison des lésions frontales, $p=0.73$ pour la comparaison des lésions pariétales, et $p=0.31$ pour la comparaison des lésions des NGC). Les tests statistiques groupe à groupe (test exact de Fisher) n'étaient pas non plus statistiquement significatifs (données non présentées).

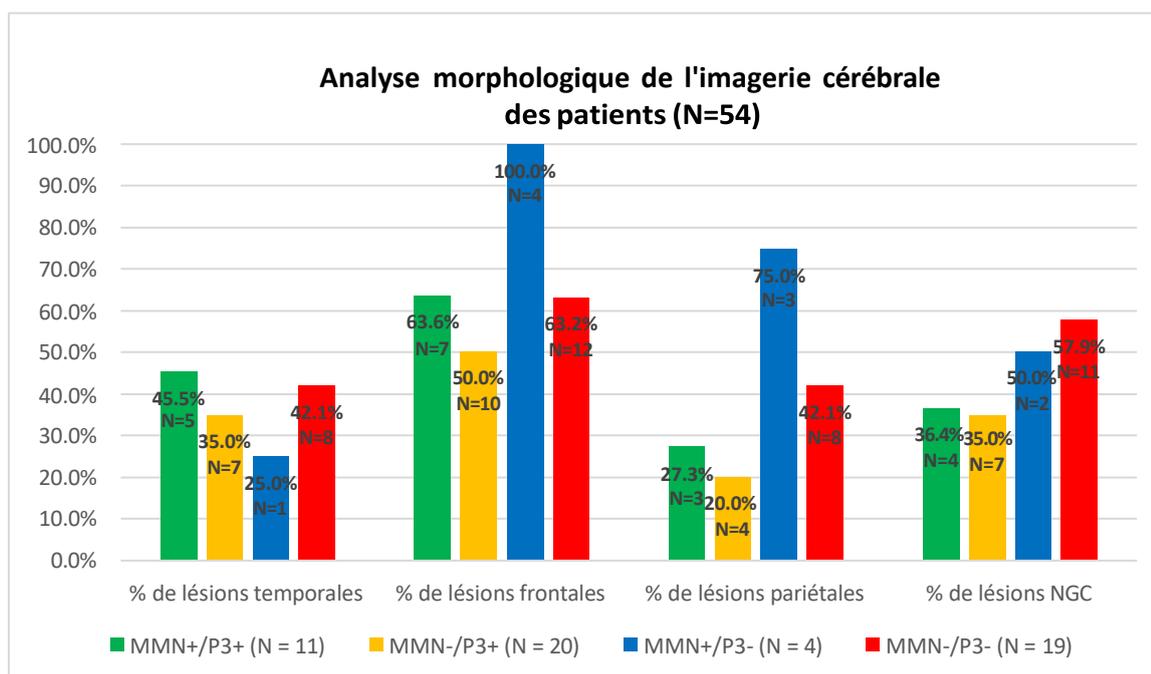


Figure 16 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR. Pourcentage de patients présentant des lésions temporales, frontales, pariétales et des noyaux gris centraux. Abréviations : NGC = Noyaux Gris Centraux. Les tests statistiques de Cochran-Armitage ne montraient pas de différence significative.

Nous avons ensuite comparé le pourcentage de patients présentant des lésions frontales, temporales et pariétales bilatérales entre les quatre groupes. Le test de tendance ne montrait pas de différence significative entre les quatre groupes (p-value = 0.07 pour la comparaison des lésions temporales bilatérales, p-value = 0.48 pour la comparaison des lésions frontales bilatérales et p-value = 0.47 pour la comparaison des lésions pariétales bilatérales). Les tests statistiques de comparaison groupe à groupe (test exact de Fisher) retrouvaient des p-values > 0.05 pour toutes les comparaisons, avant ajustement pour comparaisons multiples (données non présentées).

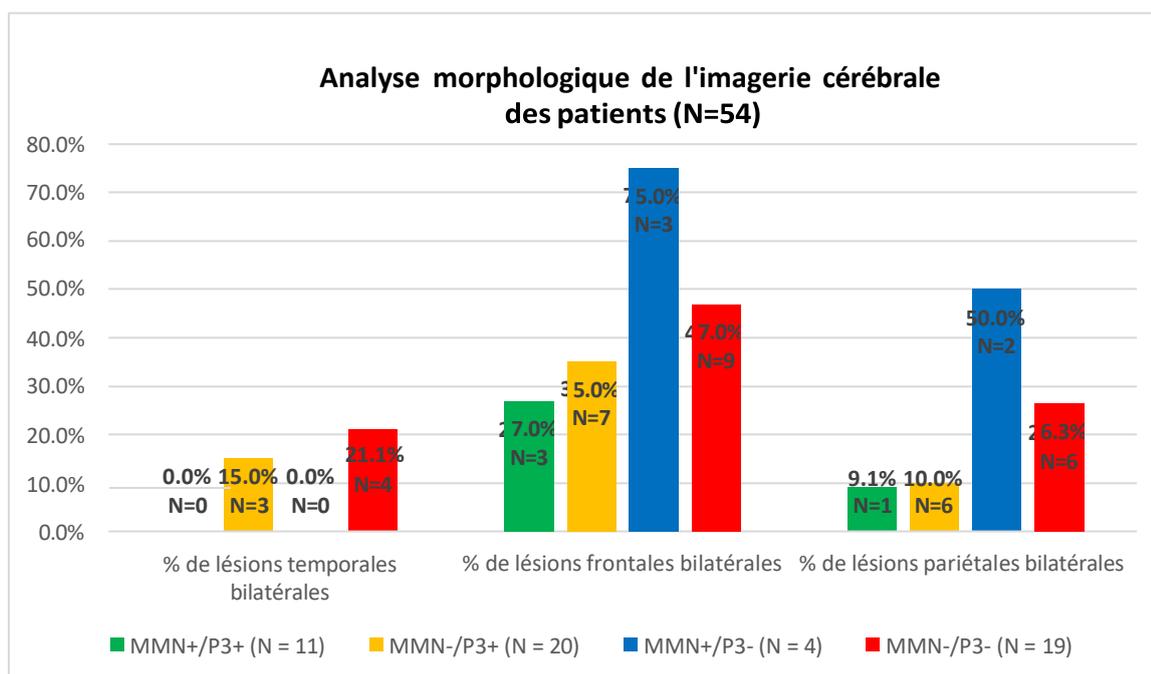


Figure 17 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR. Pourcentage de patients présentant des lésions temporales bilatérales, frontales bilatérales et pariétales bilatérales. Les tests statistiques de Cochran-Armitage ne montraient pas de différence significative.

Pour la comparaison du pourcentage de patients présentant des lésions du tronc cérébral, le test de tendance ne montrait pas de différence significative entre les quatre groupes (p -value = 0.07). Les tests statistiques de comparaison groupe à groupe (test exact de Fisher) retrouvaient des p -values > 0.05 pour toutes les comparaisons, avant ajustement pour les comparaisons multiples (données non présentées). Aucun des patients avec une MMN présente (patients des groupes MMN+/P3+ et MMN+/P3-) ne présentaient de lésions du tronc cérébral. Les patients MMN-/P3- présentaient plus de lésions du tronc cérébral (4 patients, 21.1% du groupe) que les patients MMN-/P3+ (3 patients, 15.0% du groupe) (p -value = 0.69 pour cette comparaison) (Figure 18). Dans le détail, ces 7 patients avec des lésions du tronc cérébral présentaient une lésion de niveau mésencéphalique pour 5 d'entre eux (3 avec un hématome et 2 avec des lésions ischémiques), 1 avait une ischémie étendue ponto-mésencéphalique, et 1 patient avait une lésion pontique (myélinolyse).

20 patients présentaient une hydrocéphalie, soit 37.0% de notre échantillon et 17 patients avaient bénéficié de la pose d'une dérivation ventriculaire externe. Sur les 20 patients présentant une hydrocéphalie, 5 patients appartenaient au groupe MMN+/P3+ (45.5% du groupe), aucun patient au groupe MMN+/P3-, 9 patients au groupe MMN-/P3+ (45.0% du

groupe) et 6 patients appartenait au groupe MMN-/P3- (31.6% du groupe). Il n'y avait pas de tendance statistiquement significative pour cette comparaison.

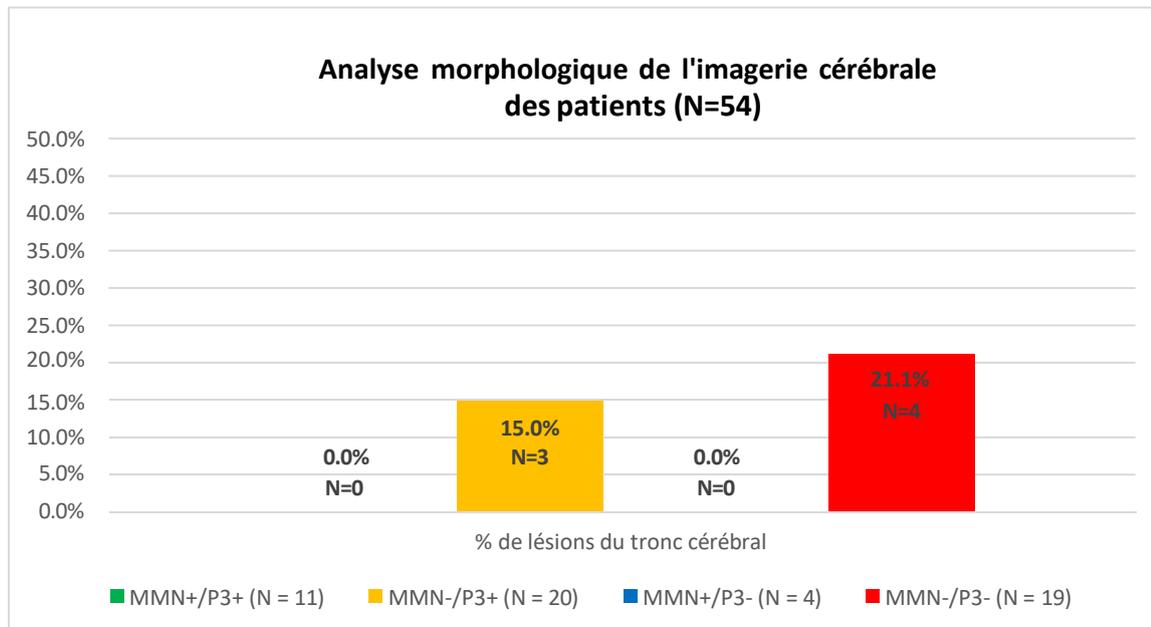


Figure 18 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR.

Pourcentage de patients présentant des lésions du tronc cérébral.

Le test statistique de Cochran-Armitage ne montrait pas de différence significative.

Les patients des groupes MMN+/P3- et MMN-/P3- présentaient une plus grande prévalence de lésions frontales bilatérales (75.0% et 47.0% respectivement) et pariétales bilatérales (50.0% et 26.3% respectivement) que les patients des groupes MMN-/P3+ et MMN+/P3+ (35.0%, 27.0%, 10.0% et 91.%, respectivement). Aucun des patients avec une MMN présente (patients des groupes MMN+/P3+ et MMN+/P3-) ne présentait de lésions temporales bilatérales. Les patients MMN-/P3- présentaient plus de lésions temporales bilatérales (4 patients, 21.1% du groupe) que les patients MMN-/P3+ (3 patients, 15.0% du groupe) (p-value = 0.69 pour cette comparaison) (Figure 17). Compte tenu du faible effectif dans chaque sous-groupe diminuant la puissance de notre analyse statistique, nous avons ensuite conduit une analyse exploratoire pour comparer la topographie des lésions cérébrales entre les patients P3- et P3+ (quelque soit le statut MMN), et entre les patients MMN- et MMN+ (quelque soit le statut P3). Les résultats sont présentés aux Figures 19 et 20. Les comparaisons ne retrouvent aucune différence statistiquement significative en utilisant un test exact de Fisher (p-values > 0.05 avant ajustement pour comparaisons multiples). Le groupe P3- présentait une

prévalence légèrement plus importante de lésions temporales bilatérales, frontales uni- et bilatérales, pariétales uni- et bilatérales, des NGC et du tronc cérébral que le groupe P3+.

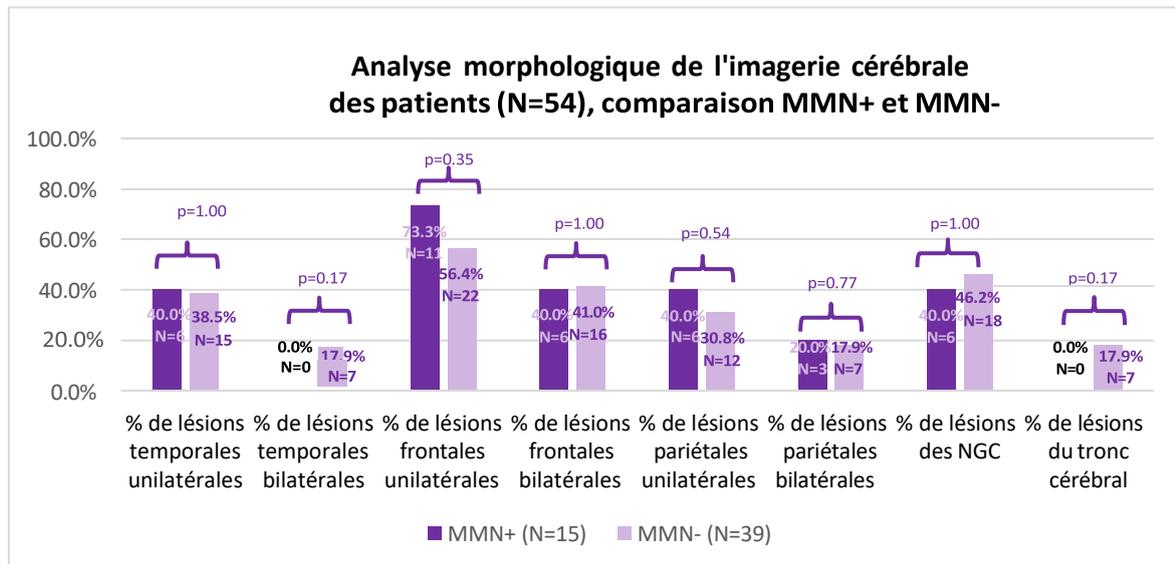


Figure 19 – Prévalence des lésions temporales, frontales, pariétales, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral à l'imagerie cérébrale chez les patients MMN+ et MMN- dans le contexte non post-ACR. Abréviations : NGC = Noyaux Gris Centraux.

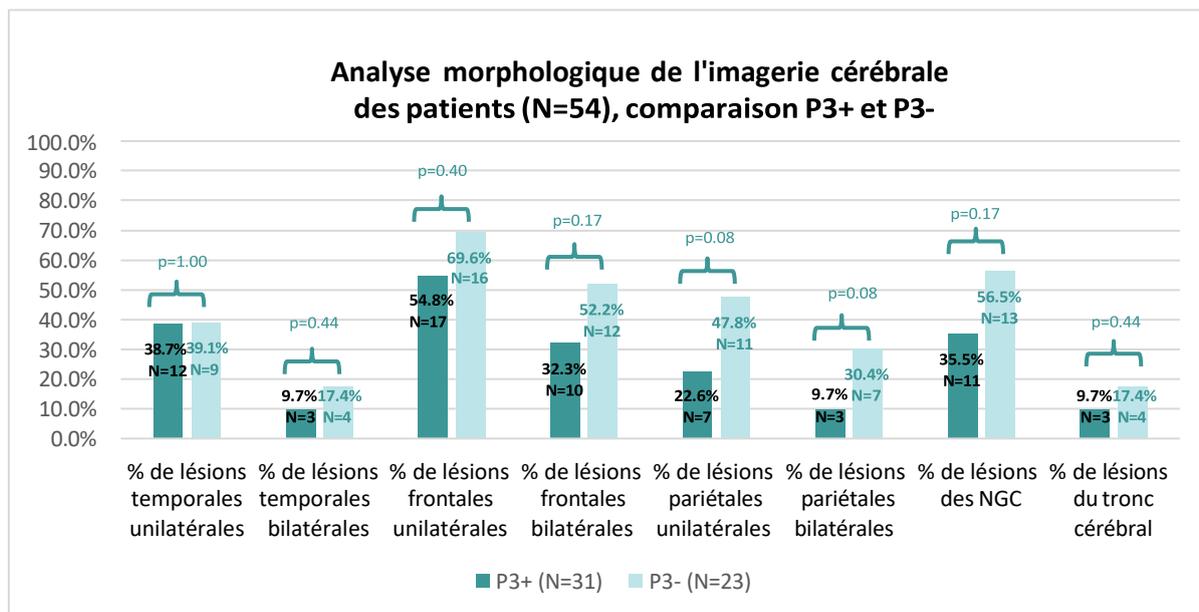


Figure 20 - Prévalence des lésions temporales, frontales, pariétales, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral à l'imagerie cérébrale chez les patients P3+ et P3- dans le contexte non post-ACR. Abréviations : NGC = Noyaux Gris Centraux.

3.3.3 Résultats neurophysiologiques

L'amplitude et la latence des réponses N100, MMN et P3 n'étaient pas significativement différentes dans les quatre groupes (p-value des tests de tendance > 0.05, Tableau 5, Figure 21). Sur l'ensemble de notre échantillon, la réponse N100 avait une latence médiane de 110.0 ms (IIQ [100.0 - 121.0]) et une amplitude médiane de 1.8 μ V [1.0 - 2.6]. La MMN avait une latence médiane de 181.0 ms [151.0 - 212.0] et une amplitude médiane de 1 μ V [0.8 - 1.8]. La réponse P3 avait une latence médiane de 314.0 ms [291.5 - 394.5] et une amplitude médiane de 3.6 μ V [3.0 - 6.0].

	MMN+/P3+ (n=11)	MMN-/P3+ (n=20)	MMN+/P3- (n=4)	MMN-/P3- (n=19)	p-value
Neurophysiologie					
Amplitude N100 (μV)	1.9 [1.1 – 2.9]	2.0 [1.4 – 3.1]	1.4 [0.9 – 1.8]	1.5 [1.1 – 1.9]	0.35
Latence N100 (ms)	100.0 [91.7 – 115.0]	109.0 [102.3 – 118.0]	102.5 [98.3 – 110.8]	117.5 [102.8 – 130]	0.50
Amplitude MMN (μV)	1.1 [0.8 – 2.0]	NA	0.9 [0.7 – 1.1]	NA	0.95
Latence MMN (ms)	206.0 [156.5 – 221.5]	NA	168 [153 – 187.3]	NA	0.47
Amplitude P3 (μV)	4.0 [2.5 – 6.2]	3.6 [3.2 – 5.2]	NA	NA	0.43
Latence P3 (ms)	310.0 [290.0 – 364.0]	340.0 [303.5 – 388.3]	NA	NA	0.39

Tableau 5 – Amplitudes et latences des PEA tardifs dans les 4 groupes de patients non post-ACR. Les données sont indiquées en médiane (IIQ). Abréviations : μ V : microvolt. ms : milliseconde. NA : non applicable.

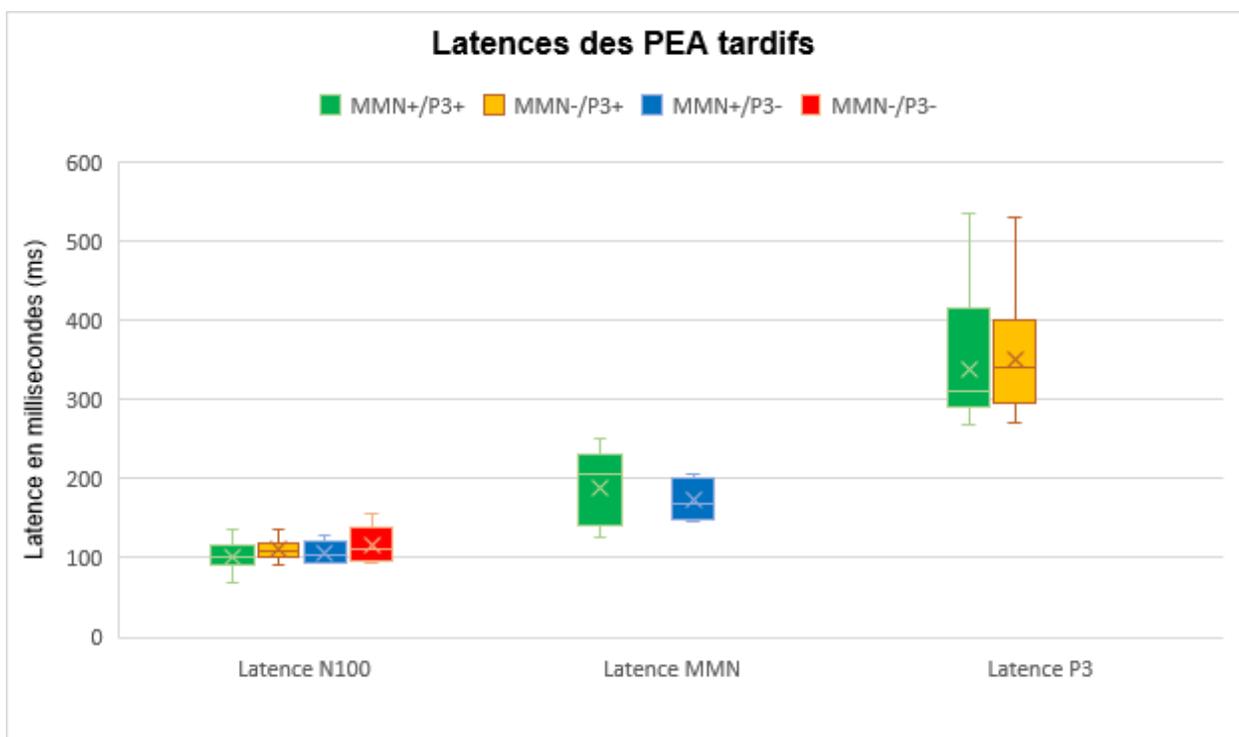
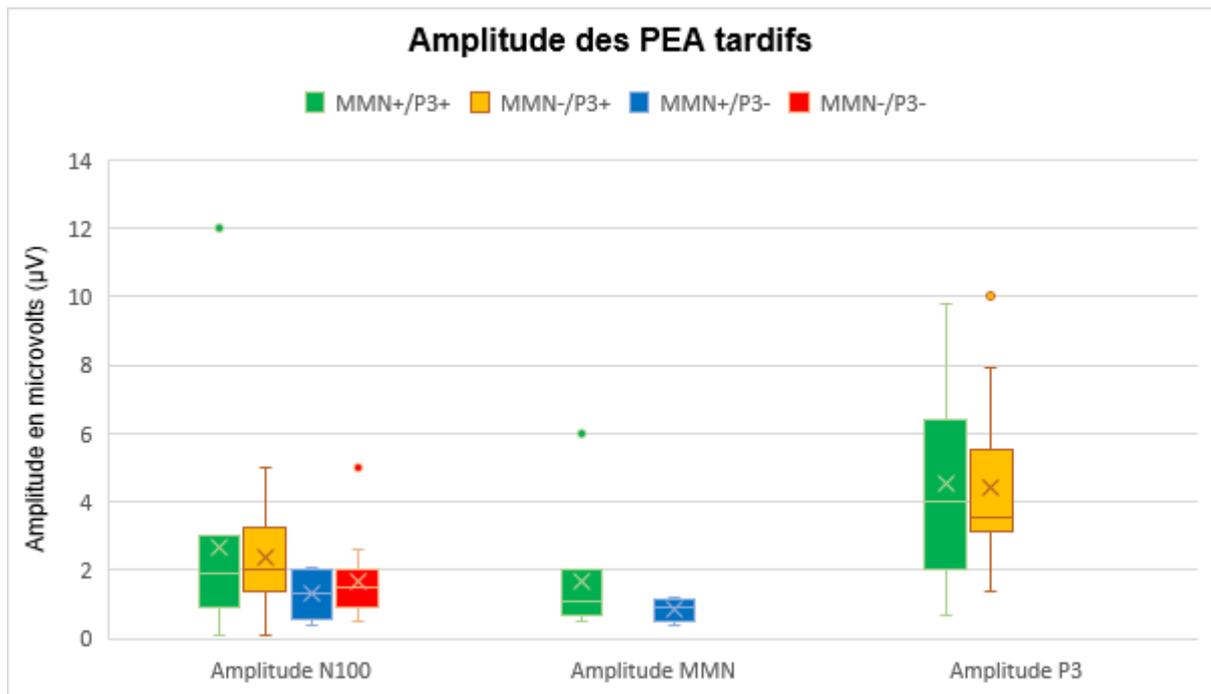


Figure 21 - Amplitude et latence des PEA tardifs dans les 4 groupes de patients non post-ACR. Les différences entre les groupes ne sont pas statistiquement significatives (p -valeur > 0.05).

Le pourcentage d'EEG réactifs et de type "bénin" selon la classification ACNS 2021 (64,69) était comparable entre les quatre groupes (Figure 21). Sur l'ensemble de la population, 43 patients (soit 79.6% de la population) avaient un EEG réactif (41 patients avaient un EEG réactif aux modalités auditives et douloureuses, 1 patient avait un EEG réactif uniquement à la douleur et 1 patient avait un EEG réactif uniquement aux stimulations auditives). 38 patients (70.4% de notre population) avaient un EEG bénin selon la classification ACNS 2021. 14 patients avaient un EEG "malin" (4 patients MMN+/P3+, soit 36.4% de ce groupe, 5 patients MMN-/P3+ soit 25.0% de ce groupe, 2 patients MMN+/P3-, soit 50.0% de ce groupe, et 3 patients MMN-/P3- soit 15.8% de ce groupe). 2 patients avaient un EEG de type "hautement malin", ces 2 patients étaient MMN-/P3- (représentant 10.5% de ce groupe). Les tests de tendance ne montraient pas de différence significative entre les quatre groupes (p-value = 0.74 pour la comparaison de la réactivité EEG et p-value = 0.43 pour la comparaison du pourcentage d'EEG de type "bénin").

Le pourcentage de patients présentant une onde N20 aux PES n'était pas statistiquement différent entre les quatre groupes (p-value = 0.10). Toutes les comparaisons groupe à groupe (test exact de Fisher) donnaient des p-values > 0.05 avant ajustement pour les comparaisons multiples (données non présentées).

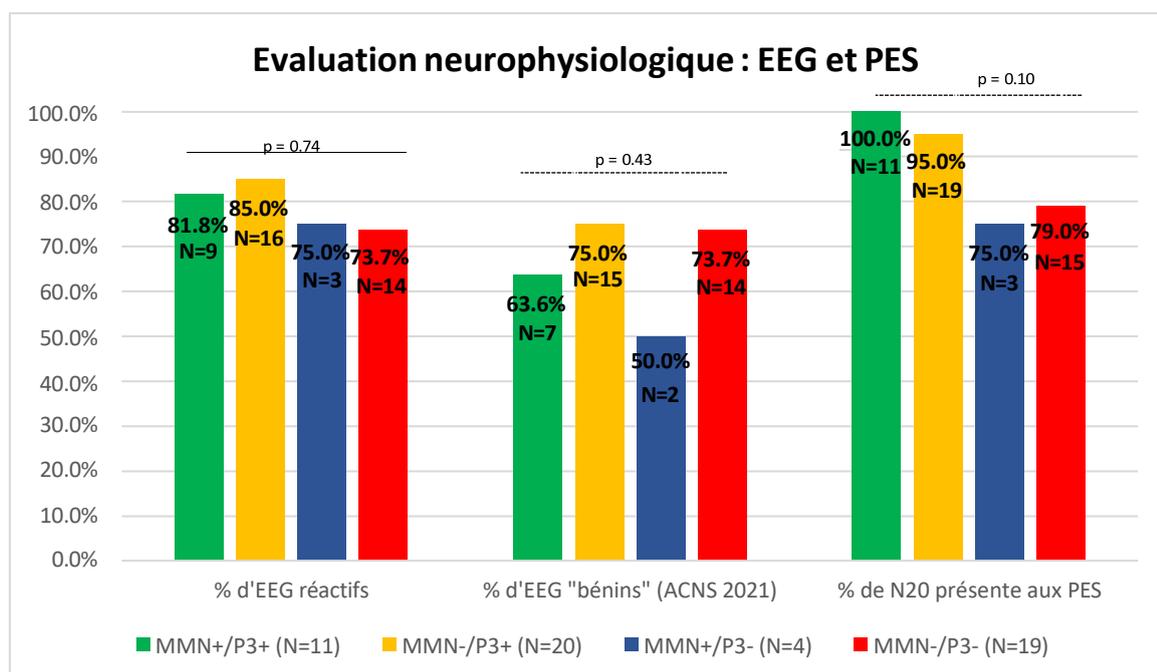


Figure 22 - Résultats neurophysiologiques: pourcentage d'EEG réactifs, "Bénins" selon la classification ACNS et présence d'une onde N20 aux PES dans les trois groupes de patients non post-ACR. Abréviations : EEG = Électroencéphalogramme, PES = Potentiels Evoqués Somesthésiques, ACNS = American Clinical Neurophysiology Society.

3.3.4 Pronostic à trois mois

Trois mois après l'évaluation pronostique, 32 patients étaient décédés (59.3% de notre cohorte), 2 patients se trouvaient dans un état d'éveil non-répondant (3.7% de notre échantillon) et 19 patients avaient repris conscience (35.2% de notre échantillon) (12 patients en situation de handicap grave niveau inférieur, 4 patients en situation de handicap grave niveau supérieur et 3 patients en situation de handicap modéré niveau inférieur). Nous n'avons pas pu récupérer le pronostic d'un patient (données manquantes, 1.9% de notre échantillon). Parmi les 34 patients n'ayant pas repris conscience à 3 mois (décès ou état d'éveil non-répondant persistant, GOSE 1-2), 16 patients faisaient partie du groupe MMN-/P3- (84.2% du groupe), 2 patients étaient dans le groupe MMN+/P3- (soit 50.0% du groupe), 9 patients étaient dans le groupe MMN-/P3+ (soit 47.4% du groupe), et 7 patients appartenaient au groupe MMN+/P3+ (63.6% du groupe) (Figures 22 et 23). Le test de tendance ne montrait pas de différence statistiquement significative pour la comparaison du pourcentage de patients décédés à trois et n'ayant pas récupéré la conscience à trois mois (Figure 22, p-value = 0.39 pour la comparaison du pourcentage de décès à trois mois et p = 0.25 pour la comparaison du pourcentage de retour à la conscience à trois mois). On observait un pourcentage de patients n'ayant pas récupéré la conscience à trois mois dans le groupe MMN-/P3+ de 47.4%, soit inférieur aux pourcentages du groupe MMN-/P3- (84.2%) et MMN+/P3+ (63.6% du groupe). Les comparaisons groupe à groupe n'étaient pas statistiquement significatives (données non présentées), sauf pour le pourcentage de non-récupération de la conscience (GOSE 1-2) à 3 mois, qui était significativement inférieur chez les patients du groupe MMN-/P3+ comparativement à ceux du groupe MMN-/P3- (p-value = 0.04 après ajustement de Holm) (Figure 22). Le groupe MMN+/P3- semblait avoir également un pourcentage plus faible de patients décédés et n'ayant pas récupéré la conscience à trois mois (50.0%) que les autres groupes. Ce résultat est à nuancer par le très faible effectif de ce groupe (4 patients). Les comparaisons groupe à groupe n'étaient pas statistiquement significatives.

Le pourcentage de patients décédés suite à une décision de LATA en raison du pronostic neurologique défavorable évalué parmi l'effectif total de décès dans chaque groupe était de 78.6% dans le groupe MMN-/P3-, 100.0% dans le groupe MMN+/P3-, 66.7% dans le groupe MMN-/P3+ et 85.7% dans le groupe MMN+/P3+ (Tableau 6). Sur l'ensemble des patients

décédés, 78.1% l'étaient dans les suites d'une décision de LATA prise du fait d'une évolution neurologique péjorative prévisible. Les autres patients étaient décédés des suites d'une complication extra-neurologique (21.9%). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les quatre groupes en termes de pourcentage de décision de LATA (p-value = 0.60 pour le test statistique de tendance). On observait une tendance à un pourcentage de LATA plus faible dans le groupe MMN-/P3+ (31.6% de l'effectif total du groupe) que dans les groupes MMN-/P3- (57.9% de l'effectif du groupe), MMN+/P3+ (54.5% de l'effectif du groupe), et MMN+/P3- (50.0% de l'effectif du groupe). Le délai entre le début du coma et le décès était de 47.5 jours en médiane sur l'ensemble de l'échantillon (IIQ [19.0 - 70.3]). Ce délai ne variait pas de façon significative entre les quatre groupes (p-value = 0.99) (Tableau 6). Le délai entre la réalisation du bilan de pronostication et la décision de LATA était de 10.0 jours [5.0 – 42.0] dans le groupe MMN-/P3-, 36.5 jours [35.3 – 37.8] dans le groupe MMN+/P3-, 21.0 jours [3.5 – 31.0] dans le groupe MMN-/P3+, et 16.0 jours [4.0 – 26.5] dans le groupe MMN+/P3+.

	MMN+/P3+ (n=11)	MMN-/P3+ (n=19)	MMN+/P3- (n=4)	MMN-/P3- (n=19)	p-value
Score GOSE 1-2 à 3 mois	7 (63.6%)	9 (47.4%)	2 (50.0%)	16 (84.2%)	0.25
Décès (GOSE 1) à 3 mois	7 (63.6%)	9 (47.4%)	2 (50.0%)	14 (73.7%)	0.39
Délai entre l'arrêt cardiaque et le décès (jours)	40.5 [25.3 – 70.5]	47.0 [25.3 – 62.8]	54.0 [50.5 – 57.5]	49.0 [17.8 – 97.5]	0.99
Détail du score GOSE					
GOSE 1	7 (63.6%)	9 (47.4%)	2 (50.0%)	14 (73.7%)	0.39
GOSE 2	0	0	0	2 (10.5%)	0.15
GOSE 3	2 (18.2%)	5 (26.3%)	2 (50.0%)	3 (15.8%)	0.58
GOSE 4	1 (9.1%)	3 (15.8%)	0	0 (0.0%)	0.44
GOSE 5	1 (9.1%)	2 (10.5%)	0	0 (0.0%)	0.35
GOSE 6, 7 ou 8	0	0	0	0 (0.0%)	NA
Causes de décès					
Décès suivant une LATA décidée en raison d'un pronostic neurologique défavorable	6 (85.7%)	6 (66.7%)	2 (100.0%)	11 (78.6%)	0.60
Décès suivant une complication extra-neurologique	1 (14.3%)	3 (33.3%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0.60
Mort cérébrale	0	0	0	0	NA

Tableau 6 – Pronostic neurologique à trois mois de l'évaluation dans les 4 groupes de patients non post-ACR.

Abréviations : GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended, LATA = Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives. Données manquantes : 1 patient dans le groupe MMN-/P3+.

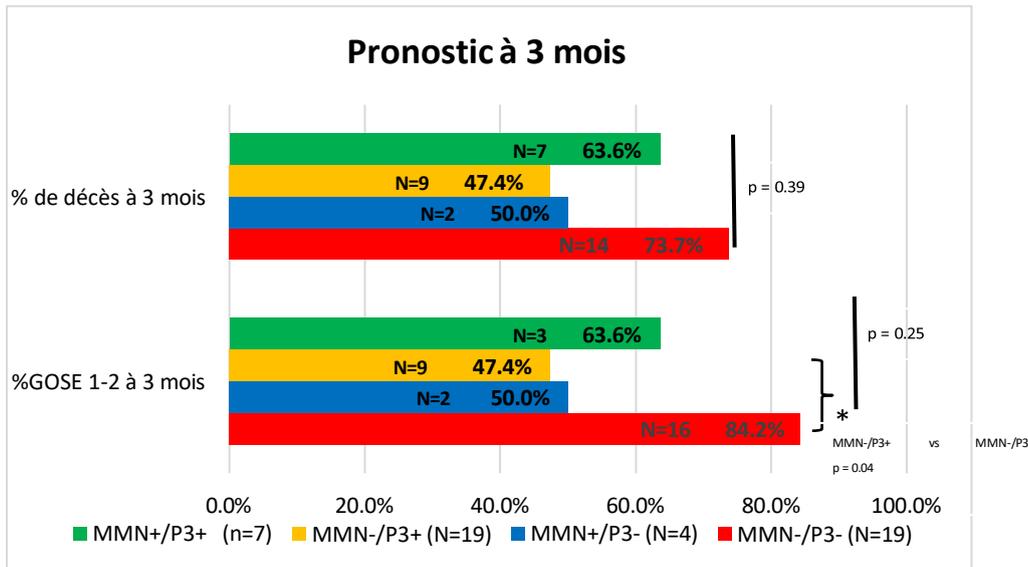


Figure 23 - Pronostic à trois mois: pourcentage de patients décédés ou n'ayant pas récupéré la conscience (GOSE 1-2), chez les patients non-ACR.

Abréviations : GOSE = Glasgow Outcome Scale – Extended.

Les tests statistiques de tendance sont non significatifs. Les tests statistiques par paire selon un test de Fisher sont non significatifs ($p > 0.05$) sauf pour la comparaison de non-récupération de la conscience (GOSE 1-2) à 3 mois entre patients MMN-/P3+ et MMN-/P3- (p -value = 0.04)

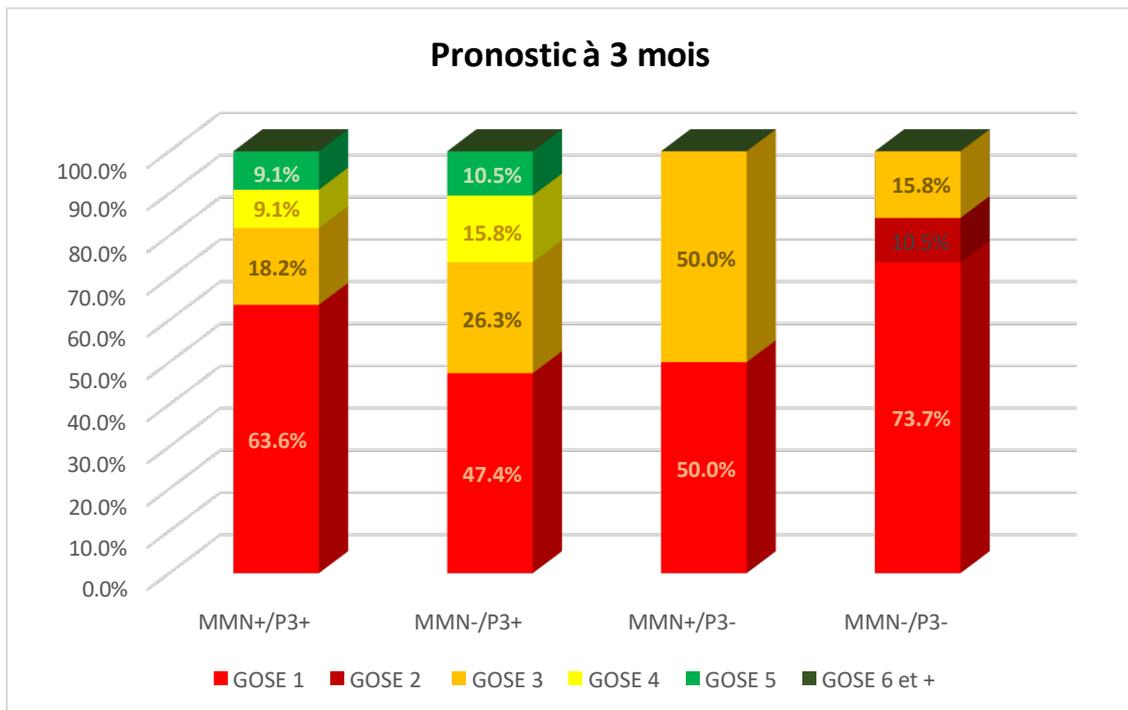


Figure 24 - Pronostic à trois mois: distribution selon le score GOSE dans les 4 groupes de patients non-ACR.

Abréviations : GOSE = Glasgow Outcome Scale – Extended.

Sur notre population non-ACR, la sensibilité de la P3 pour prédire une évolution défavorable (GOSE 1-2) à 3 mois était de 52.9%, sa spécificité de 73.7%, sa VPN de 46.7% et sa VPP de 78.3%. La MMN avait une sensibilité de 73.5% pour prédire une évolution défavorable (GOSE 1-2) à 3 mois, une spécificité de 31.6%, une VPN de 40.1% et une VPP de 65.8% (Tableau de contingence, Tableau 7). La Figure 25 présente les paramètres pronostiques (spécificité, sensibilité, valeurs prédictives positives et négatives) pour la prédiction d'une évolution neurologique défavorable (GOSE 1-2 à trois mois) des principaux tests réalisés dans le bilan de pronostication. L'abolition bilatérale du réflexe pupillaire, l'absence bilatérale d'onde N20 aux PES et l'aréactivité de l'EEG présentaient tous les trois une spécificité excellente, supérieure à 95%, pour prédire une évolution défavorable. L'aréactivité du tracé EEG était un meilleur prédicteur de l'évolution défavorable dans le contexte non post-ACR (spécificité 95%) que chez les patients post-ACR (spécificité 86%, Partie 2, paragraphe 2.3.4), tandis que la classification ACNS 2021 du tracé EEG présentait des valeurs pronostiques bien plus mauvaises dans le contexte non post-ACR que chez les patients post-ACR. En effet, dans le contexte non post-ACR, la spécificité pour prédire l'évolution défavorable était de 63% et la sensibilité de 26%, tandis que ces paramètres étaient respectivement de 100% et 69% dans le contexte post-ACR. Enfin, la P3 était surtout intéressante pour sa spécificité dans la prédiction d'une évolution défavorable lorsqu'elle était absente (73.7%), tandis que la MMN présentait une bonne sensibilité pour prédire l'évolution défavorable lorsqu'elle était absente, soit une bonne spécificité pour prédire l'évolution favorable lorsqu'elle était présente (73.5%). Comme sur notre cohorte de patients post-ACR, l'outil présentant la meilleure spécificité pour l'évolution favorable était la MMN. La P3 était le test présentant la meilleure performance pronostique, en prenant en compte à la fois la sensibilité et la spécificité.

Non ACR	Retour à la conscience (GOSE 3-8)	Décès ou état d'ENR (GOSE 1-2)	Total
MMN			
MMN+	6	9	15
MMN-	13	25	38
Total	19	34	53
P3			
P3+	14	16	30
P3-	5	18	23
Total	19	34	53

Tableau 7 - Tableau de contingence permettant de calculer les paramètres pronostiques des réponses MMN et P3 pour la prédiction d'un retour à la conscience dans le contexte non post-ACR. Abréviations : ENR = Eveil Non-Répondant ;GOSE = Glasgow Outcome Score – Extended.

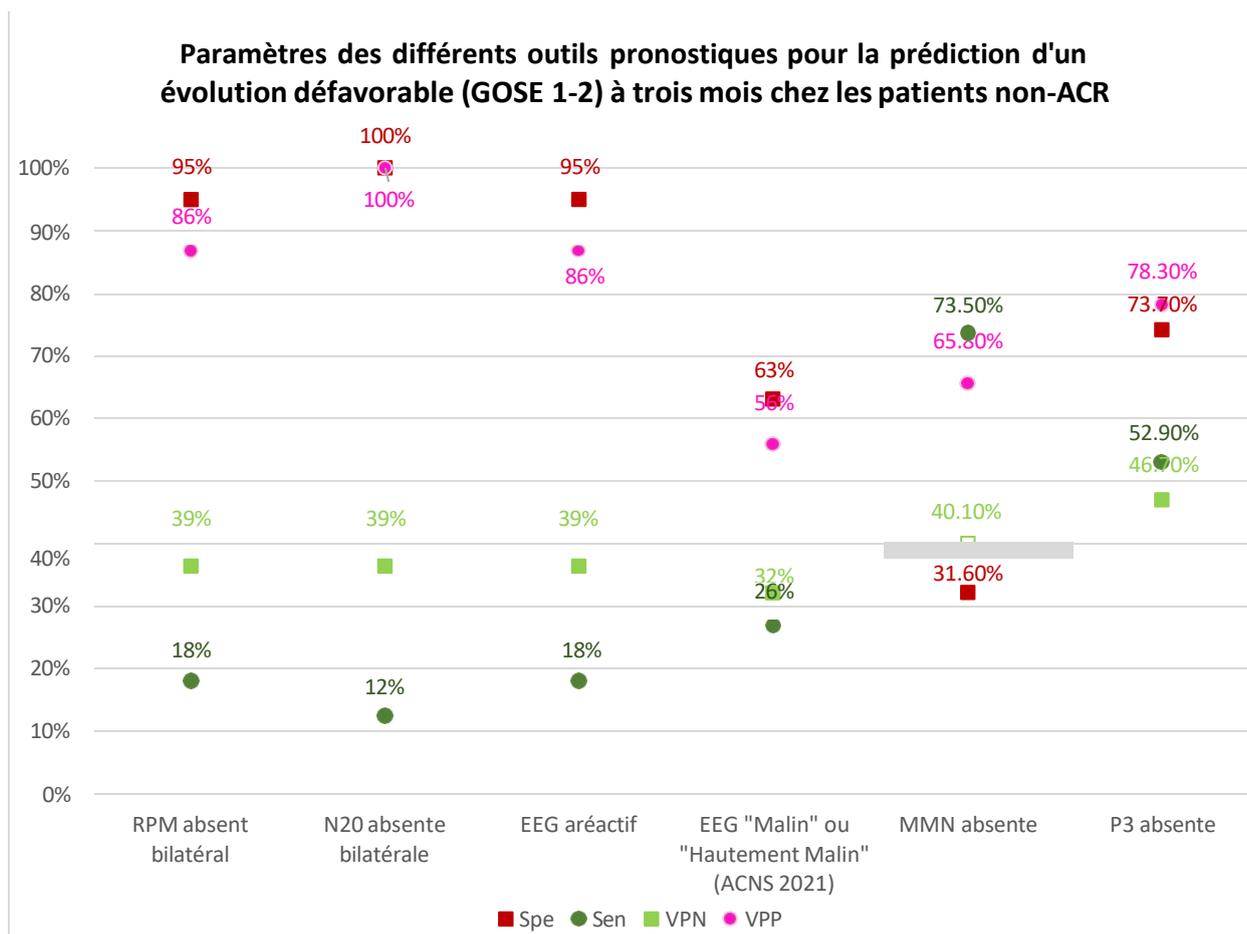


Figure 25 – Paramètres pronostiques des différents tests utilisés, calculés chez les patients non post-ACR.

Abréviations : ACNS = American Clinical Neurophysiology Society, ACR = Arrêt Cardio-Respiratoire, EEG = Electroencéphalogramme, GOSE = Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE 1-2 = décès ou état d'éveil non-répondant à 3 mois), MMN = Mismatch Negativity, RC = réflexe cornéen, RPM = réflexe photomoteur, Spe = spécificité, Sen = sensibilité, VPN = Valeur Prédictive Négative, VPP = Valeur Prédictive Positive

Pour illustrer l'association que nous retrouvons entre l'absence de MMN et la présence de lésions du tronc cérébral et temporales bilatérales, nous présentons l'exemple de trois patients MMN-/P3+ avec une atteinte du tronc cérébral à l'imagerie (Figure 26), et de deux patients MMN-/P3+ avec une atteinte temporale bilatérale (Figure 27).

Le patient numéro 1 est un homme de 62 ans, présentant un trouble de conscience suite à un AVC ischémique de territoire vertébro-basilaire avec des lésions ischémiques du mésencéphale, thalamiques bilatérales, cérébelleuses bilatérales et occipitales gauches. Lors de l'évaluation réalisée 26 jours après le début de son trouble de conscience et 14 jours après l'arrêt des sédations, il présentait cliniquement un état de coma sans signe d'éveil (GCS à 3,

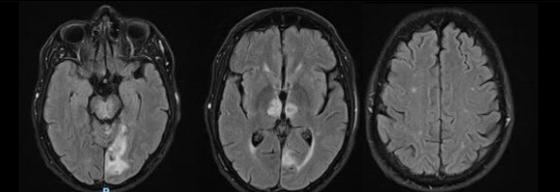
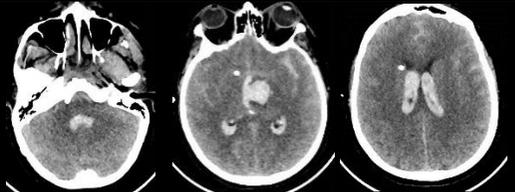
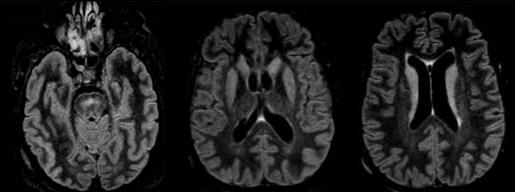
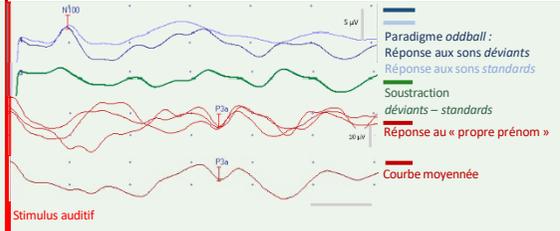
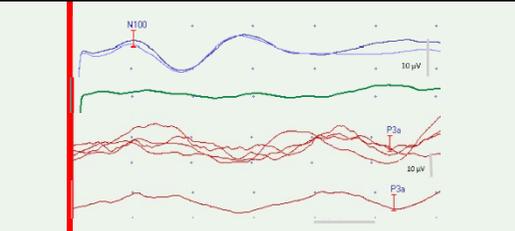
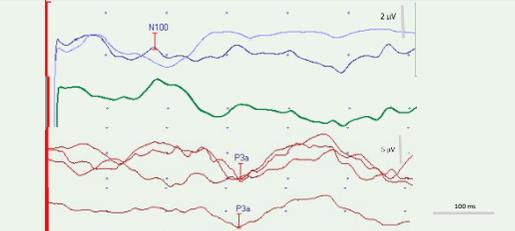
CRSr à 0). Le réflexe photomoteur était présent de façon bilatérale. Les PEA tardifs retrouvaient une MMN absente et une P3 présente. L'EEG était continu et réactif aux stimulations, l'onde N20 était présente de façon bilatérale aux PES. Le patient n'a présenté aucune évolution clinique à 7 puis à 14 jours de la réalisation du bilan. Une décision de LATA finira par être prise 24 jours après la réalisation du bilan, devant l'évolution neurologique péjorative prévisible et l'absence d'amélioration clinique, le patient décédera au décours.

La patiente numéro 2 est une femme de 52 ans, présentant un trouble de conscience suite à une hémorragie méningée liée à une rupture d'anévrisme compliquée d'un hématome intraparenchymateux mésencéphalique gauche et d'une hydrocéphalie nécessitant la pose d'une dérivation ventriculaire externe. Son évolution s'était également compliquée d'une ischémie temporale gauche liée à un vasospasme de l'artère cérébrale moyenne gauche. L'évaluation pronostique a été réalisée à 28 jours du début du coma et à 18 jours de l'arrêt des sédatifs. Cliniquement, elle présentait un état d'éveil non-répondant. Le score CRSr n'était pas précisé, le score GCS était à 6. Le RPM était aboli de façon bilatérale. Les PEA tardifs retrouvaient une MMN absente et une P3 présente. L'EEG était continu et réactif aux stimulations, l'onde N20 était présente de façon bilatérale. La patiente a récupéré un état de conscience clinique 14 jours après la réalisation du bilan (ECM, poursuite oculaire). A 3 mois de l'évaluation pronostique, elle présentait un handicap sévère, niveau inférieur (score GOSE à 3), elle vivait en clinique EVC/EPR (*état végétatif chronique/état pauci-relationnel*), elle était grabataire du fait d'une tétraparésie sévère, elle pouvait communiquer et répondre aux ordres simples.

Figure 26 (Page suivante) – Exemple illustré de trois patients du groupe MMN-/P3+ présentant des lésions significatives du tronc cérébral d'étiologies différentes ; données cliniques, radiologiques, neurophysiologiques et de pronostic à trois mois.

Les examens d'imagerie sont une IRM cérébrale en coupes axiales et en séquence FLAIR pour les patients n° 1 et 3, et une TDM cérébrale non injectée en coupes axiales pour la patiente n°2.

Abréviations : AVC = Accident Vasculaire Cérébral, CRSr = Coma Recovery Scale – revised, ECM = État de Conscience Minimale, EEG = Electroencéphalogramme, EVC/EPR = État Végétatif Chronique / État Pauci-relationnel, FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery, GCS = Glasgow Coma Scale, Y = Yeux (sous-score de la GCS pour l'ouverture des yeux), V = Verbal (sous-score de la GCS pour la capacité verbale), et M = Moteur (sous-score de la GCS pour la fonction motrice), GOSE = Glasgow Outcome Scale – Extended, LATA = Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives, MMN = Mismatch Negativity, PEA = Potentiels Évoqués Auditifs, PES = Potentiels Evoqués Somesthésiques, RPM = réflexe photomoteur.

	Patient n° 1	Patiente n° 2	Patient n°3
Contexte clinique	<ul style="list-style-type: none"> Homme, 62 ans AVC ischémique de territoire vertébro-basilaire et des deux artères cérébrales postérieures touchant le mésencéphale, le thalamus bilatéral et le lobe occipital gauche, les deux lobes cérébelleux Complicé d'un état de mal épileptique 	<ul style="list-style-type: none"> Femme, 52 ans Hémorragie méningée sur rupture d'anévrisme avec hématome intra-parenchymateux mésoencéphalique gauche, compliquée d'une hydrocéphalie avec dérivation ventriculaire externe frontale droite Ischémie temporale gauche sur vasospasme de l'artère cérébrale moyenne gauche 	<ul style="list-style-type: none"> Homme, 62 ans Hypoglycémie profonde chez un diabétique de type 2 insulino-requérant responsable d'une myélinolyse centro-pontine et d'une atteinte bilatérale des noyaux caudés et des putamen
Délag avant évaluation	<ul style="list-style-type: none"> J26 du début du coma J14 de l'arrêt des sédations 	<ul style="list-style-type: none"> J28 du début du coma J18 de l'arrêt des sédations 	<ul style="list-style-type: none"> J23 du début du coma J23 de l'arrêt des sédations
Evaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> Coma, non éveillé CRSr 0 GCS 3 (Y1V1M1). RPM présent 	<ul style="list-style-type: none"> Etat d'éveil non-répondant CRSr non renseignée GCS 6 RPM aboli de façon bilatérale 	<ul style="list-style-type: none"> Etat d'éveil non-répondant CRSr à 4 (sursaut au bruit, posture anormale à la douleur et machonnements) GCS 6 (Y2V1M2) RPM présent
Imagerie cérébrale			
PEA tardifs	 <ul style="list-style-type: none"> N100 présente, latence 100 ms et amplitude 5 μV ; MMN absente P3 présente, latence de 350 ms et amplitude 5 μV, sur Fz, Cz et Pz 	 <ul style="list-style-type: none"> N100 présente, latence 103 ms et amplitude 2.7 μV ; MMN absente P3 présente, latence de 530 ms et amplitude 10 μV, sur Fz, Cz et Pz 	 <ul style="list-style-type: none"> N100 présente, latence 90 ms et amplitude 0.9 μV ; MMN absente P3 présente, latence de 320 ms et amplitude 3.1 μV, sur Cz et Pz
EEG et PES	<ul style="list-style-type: none"> EEG continu et réactif N20 présente 	<ul style="list-style-type: none"> EEG continu et réactif N20 présente 	<ul style="list-style-type: none"> EEG continu et réactif N20 présente
Devenir à trois mois	<ul style="list-style-type: none"> A 7 et 14 jours après l'évaluation, pas d'amélioration clinique (CRSr = 0) Décès survenu 24 jours après l'évaluation dans les suites d'une LATA décidée devant l'évolution neurologique péjorative prévisible 	<ul style="list-style-type: none"> A 14 jours après l'évaluation, patiente en ECM (suit du regard) A 3 mois après l'évaluation, score GOSE 3 (handicap sévère, niveau inférieur) : grabataire, tétraparésie sévère, communique, vit en clinique EVC/EPR 	<ul style="list-style-type: none"> A 3 mois après l'évaluation, score GOSE 3 (handicap sévère, niveau inférieur) : ECM : grabataire et assistance respiratoire sur trachéotomie, poursuite oculaire, réponse adaptée à la douleur, mouvements orientés vers un but Décède 125 jours après la réalisation du bilan d'une asphyxie lors d'une tentative de décanulation

Le patient numéro 3 est un homme de 62 ans présentant un trouble de conscience dans les suites d'une hypoglycémie profonde responsable d'une myélinolyse centro-pontine et d'une atteinte bilatérale des noyaux caudés et des putamen. Les variations osmotiques plasmatiques liées à la correction trop rapide d'une probable hyperglycémie chronique préexistante en lien avec un diabète de type 2 mal équilibré peuvent entraîner des lésions démyélinisantes de localisation centro- et extra-pontine (386). L'évaluation pronostique a été réalisée 23 jours après le début du coma et après l'arrêt des sédatifs. Cliniquement, le patient était en état d'ENR (CRSr à 4 : sursaut au bruit, posture anormale à la douleur, mouvements de mâchonnements) et un score GCS à 6. Le RPM est présent de façon bilatérale. Les PEA tardifs retrouvent une MMN absente et une P3 présente. L'EEG était continu et réactif aux stimulations, l'onde N20 était présente de façon bilatérale. A trois mois de la réalisation du bilan pronostique, le patient présentait un score de GOSE à 3 (handicap sévère, niveau inférieur). Il était grabataire et nécessitait une assistance ventilatoire par trachéotomie. Il était en état de conscience minimale, il présentait une réponse motrice adaptée à la douleur et il pouvait réaliser une poursuite oculaire et des mouvements orientés vers un but. Il est décédé 125 jours après la réalisation du bilan pronostique des suites d'une asphyxie survenue lors d'une tentative de décanulation de sa trachéotomie.

La patiente numéro 4 est une femme de 57 ans, présentant un trouble de conscience suite à une encéphalite paranéoplasique à anticorps anti-AMPA secondaire à un thymome. Son IRM cérébrale retrouvait des lésions en hypersignal FLAIR des régions temporales et insulaires bilatérales, de la tête du noyau caudé, du putamen gauche, du cervelet de façon bilatérale et du thalamus droit. Lors de l'évaluation réalisée 7 jours après le début de son trouble de conscience et après l'arrêt des sédatifs, elle présentait cliniquement un état d'éveil non-répondant (CRSr non détaillée, GCS à 7). Le RPM était présent de façon bilatérale. Les PEA tardifs retrouvaient une MMN absente et une P3 présente. L'EEG était continu et réactif aux stimulations, l'onde N20 était présente de façon bilatérale aux PES. Trois mois après la réalisation du bilan pronostique, la patiente présentait un handicap sévère, niveau inférieur (score GOSE à 3). Elle pouvait aller au fauteuil, elle répondait de façon inconstante aux ordres simples, elle suivait du regard et elle essayait de communiquer (ébauche de mots).

La patiente numéro 5 est une femme de 51 ans, présentant un trouble de conscience suite à une hémorragie méningée liée à une rupture d'anévrisme compliquée d'un hématome intraparenchymateux temporal gauche et d'une hydrocéphalie nécessitant la pose d'une dérivation ventriculaire externe. L'évaluation pronostique est réalisée à 10 jours du début du coma et de l'arrêt des sédations. Cliniquement, elle présentait un état d'éveil non-répondant. Le score CRSr n'était pas précisé, le score GCS était à 6. Le RPM était présent de façon bilatérale. Les PEA tardifs retrouvaient une MMN absente et une P3 présente. L'EEG était continu et réactif aux stimulations, l'onde N20 était présente de façon bilatérale. A 3 mois de l'évaluation pronostique, elle présentait un handicap sévère, niveau supérieur (score GOSE à 4) : elle vivait en MAS (*Maison d'Accueil Spécialisée*), elle pouvait sortir à l'extérieur et marcher avec une aide humaine, elle présentait une aphasie sévère.

	Patiente n° 4	Patiente n° 5
Contexte clinique	<ul style="list-style-type: none"> Femme, 57 ans Encéphalite paranéoplasique à anticorps anti-AMPA chez une patiente avec un thymome. Lésions en hypersignal FLAIR touchant les régions temporales et insulaires bilatérales, la tête du noyau caudé gauche, le putamen gauche, le cervelet de façon bilatérale, le thalamus droit Complicqué de crises d'épilepsie 	<ul style="list-style-type: none"> Femme, 51 ans Hémorragie méningée sur rupture d'anévrisme avec hématome intra-parenchymateux temporal gauche, compliquée d'une hydrocéphalie avec dérivation ventriculaire externe frontale droite
Délai avant évaluation	<ul style="list-style-type: none"> J7 du début du coma J7 de l'arrêt des sédations 	<ul style="list-style-type: none"> J10 du début du coma J10 de l'arrêt des sédations
Evaluation clinique	<ul style="list-style-type: none"> Etat d'éveil non répondant CRSr non renseignée GCS 7 RPM présent 	<ul style="list-style-type: none"> Etat d'éveil non-répondant CRSr non renseignée GCS 6 (Y1V2M3) RPM présent
Imagerie cérébrale		
PEA tardifs	<ul style="list-style-type: none"> N100 présente, latence 108 ms et amplitude 1.4 μV ; MMN absente P3 présente, latence de 288 ms et amplitude 3.2 μV, sur Cz et Pz 	<ul style="list-style-type: none"> N100 présente, latence 105 ms et amplitude 2.0 μV ; MMN absente P3 présente, latence de 416 ms et amplitude 10 μV, sur Fz, Cz et Pz
EEG et PES	<ul style="list-style-type: none"> EEG continu et réactif, ralenti N20 présente 	<ul style="list-style-type: none"> EEG continu et réactif, ralenti N20 présente
Devenir	<ul style="list-style-type: none"> A 3 mois après l'évaluation, score GOSE 3 (handicap sévère, niveau inférieur) : patiente au lit ou au fauteuil, répondant de façon inconstante aux ordres simples, suit du regard, essaye de communiquer (ébauche de mots) 	<ul style="list-style-type: none"> A 3 mois après l'évaluation, score GOSE 4 (handicap sévère, niveau supérieur) : vit en MAS, sort à l'extérieur et marche avec aide humaine, aphasie sévère

Figure 27 – Exemple illustré de deux patients du groupe MMN-/P3+ présentant des lésions temporales bilatérales significatives d'étiologies différentes ; données cliniques, radiologiques, neurophysiologiques et de pronostic à trois mois.

Les examens d'imagerie sont une IRM cérébrale en séquence FLAIR et en coupes coronale et axiales pour la patiente n° 4, et une TDM cérébrale non injectée en coupes axiales pour la patiente n°5.

Abréviations : AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, CRSr = Coma Recovery Scale – revised, EEG = Electroencéphalogramme, FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery, GCS = Glasgow Coma Scale, Y = Yeux (sous-score de la GCS pour l'ouverture des yeux), V = Verbal (sous-score de la GCS pour la capacité verbale), et M = Moteur (sous-score de la GCS pour la fonction motrice), GOSE = Glasgow Outcome Scale – Extended, MMN = Mismatch Negativity, PEA = Potentiels Évoqués Auditifs, PES = Potentiels Évoqués Somesthésiques, RPM = réflexe photomoteur.

3.4 Discussion

Dans cette étude rétrospective portant sur l'étude des corrélations neurophysiologique-neuroradiologiques chez des patients présentant une altération de la conscience d'origine non post-anoxique, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative en termes de répartition lésionnelle à l'imagerie cérébrale entre les quatre groupes de patients présentant des résultats discordants ou concordants aux PEA tardifs (MMN et P3). Il est cependant intéressant de noter qu'aucun patient avec une MMN présente ne présentait de lésions temporales bilatérales alors qu'ils étaient 15.0% dans le groupe MMN-/P3+ et 21.1% dans le groupe MMN-/P3-. Ce résultat pourrait traduire une impossibilité à produire une MMN en cas d'atteinte bilatérale des zones génératrices de la MMN, situées au niveau du gyrus temporal supérieur. Nous observons des résultats similaires pour les lésions du tronc cérébral : aucun patient avec une MMN présente (groupes MMN+/P3+ et MMN+/P3-) ne présentait de lésion du tronc cérébral, alors qu'ils étaient 15.0% dans le groupe MMN-/P3+ et 21.1% dans le groupe MMN-/P3-. On peut également supposer que la génération de la réponse MMN peut être perturbée en présence de lésions des voies auditives centrales au niveau du tronc cérébral, entre le noyau du nerf auditif et le colliculus inférieur. Cependant, la réponse N100 était conservée, suggérant que celle-ci pourrait être plus robuste vis-à-vis des lésions focales que la MMN. Notre étude a malheureusement souffert d'un manque de puissance lié à la division de notre échantillon en quatre groupes. Nous avons donc mené une étude exploratoire *a posteriori* pour comparer la répartition lésionnelle entre patients P3- et P3+ d'une part, et MMN- et MMN+ d'autre part. Nous observons une tendance à une plus grande prévalence de lésions temporales bilatérales dans les groupes avec une MMN absente (MMN-/P3+ et MMN-/P3-) comparativement aux groupes de patients avec une MMN présente (MMN+/P3+ et MMN+/P3-). Les groupes avec une réponse P3 absente (MMN+/P3- et MMN-/P3-) présentaient une prévalence légèrement plus importante de lésions frontales et pariétales unilatérales et bilatérales comparativement aux groupes avec une réponse P3 présente (MMN-/P3+ et MMN+/P3+), sans que cette différence ne soit statistiquement significative. De façon intéressante, les groupes de patients avec une réponse P3 présente (MMN-/P3+ et MMN+/P3+) pouvaient présenter des lésions frontales bilatérales (chez 35.0% des patients et 27.0% des patients, respectivement), pariétales bilatérales (chez 10.0% des patients et 9.1% des patients, respectivement) ainsi que des lésions du tronc cérébral (chez

15.0% des patients du groupe MMN-/P3+), suggérant que cette réponse pourrait être plus robuste que la MMN vis-à-vis de lésions focales situées sur les voies d'intégration des stimuli auditifs.

Nous n'avons pas reproduit, comme dans notre étude portant sur les patients post-ACR, la tendance à une plus grande prévalence de lésions temporales et des NGC entre les trois groupes MMN-/P3-, MMN-/P3+ et MMN+/P3+. Une explication possible serait que les patients en situation post-ACR pourraient présenter des lésions cérébrales affectant d'emblée les deux hémisphères, du fait de l'hypoperfusion cérébrale globale dans ce contexte, même si les modifications de signal à l'IRM ne sont dans certains cas visibles que sur un seul des deux lobes. Ainsi, une lésion temporale visible de façon unilatérale chez un patient en situation post-ACR pourrait correspondre à une atteinte déjà bilatérale, et ces patients pourraient avoir ainsi une plus grande proportion d'abolition de la réponse MMN. Dans les comas associés à des lésions focales, comme un AVC ischémique ou un hématome, une atteinte visible uniquement de façon unilatérale à l'imagerie correspond à l'inverse à une atteinte strictement unilatérale, l'autre hémisphère n'ayant pas de raison d'être touché. Une lésion unilatérale n'est probablement pas suffisante pour empêcher la génération de la MMN, et on peut imaginer que la région temporale controlatérale peut contribuer à la préservation de la MMN dans cette situation. En effet, par exemple, même en l'absence de modification de signal visible en IRM, les FA des faisceaux arqués étaient abaissées de façon souvent symétrique chez nos patients post-ACR. Ceci pourrait expliquer que les patients en situation post-ACR présentaient une différence statistiquement significative de prévalence de lésions temporales entre les trois groupes comparés, tandis que les patients en situation non post-anoxique ne semblaient montrer cette tendance qu'en cas de lésion temporale bilatérale. En effet, la comparaison des lésions temporales bilatérales permettait de retrouver la gradation mise en évidence sur la cohorte post-ACR, avec une prévalence de lésions temporales bilatérales intermédiaire chez les patients MMN-/P3+, plus élevée que chez les patients MMN+/P3+ et moindre que chez les patients MMN-/P3-. Cette tendance n'était pas statistiquement significative, possiblement du fait d'un manque de puissance de notre étude pour la comparaison des lésions temporales bilatérales. Il serait intéressant de confirmer cette tendance sur des effectifs plus importants. Nous n'avons pas non plus reproduit dans notre étude la tendance à une plus grande prévalence de lésions des NGC chez les patients MMN-

/P3+ et MMN-/P3- comparativement aux patients MMN+/P3+. Les NGC sont parmi les premières régions à être touchées par les lésions anoxo-ischémiques ; la prévalence des lésions des NGC était ainsi plus élevée dans notre cohorte post-ACR (63.9%) que dans notre cohorte non post-ACR (44.4%), et nous n'avons possiblement pas eu la puissance statistique suffisante pour mettre en évidence une différence. Nous n'avons pas réalisé d'étude en tenseur de diffusion sur notre population non post-ACR car ce type d'analyse n'est pas encore assez évaluée pour être utilisée en routine clinique. Il pourrait être intéressant à l'avenir de comparer les FA des faisceaux arqués entre nos groupes concordants et discordants pour les PEA tardifs en situation non post-anoxique.

Sur notre population, la spécificité de la réponse P3 pour prédire un retour à la conscience (GOSE 3-8) à 3 mois était de 52.9%, ce qui est relativement faible par rapport à ce qui est rapporté dans la littérature, portant principalement sur le contexte post-anoxique. Toutefois, l'article de Fischer et al, 2008 (135) présente la valeur pronostique de la MMN et de la P3 au propre prénom, enregistrée dans des conditions similaires à notre étude, en moyenne 20 jours après le début du coma, chez 50 patients toutes étiologies confondues. Dans leur sous-groupe de patients présentant un AVC, la spécificité de la réponse P3 pour prédire l'éveil était de 63%, ce qui est plus proche de notre valeur que ce qui est obtenu dans la littérature toutes causes de coma confondues. Nous obtenons une sensibilité de la P3 de 73.7%, ce qui est relativement voisin de la valeur de 86% obtenue par Fischer et al, 2008 (134) dans le sous-groupe des patients avec AVC. Pour la MMN, nous avons calculé une spécificité de 73.5% et une sensibilité de 31.6% dans la prédiction d'une évolution favorable, légèrement plus faibles que les valeurs de 85% et 42%, respectivement, obtenues par Fischer et al, 2008 (134). Trois autres articles (136,139,141) retrouvaient des sensibilités de MMN pour la prédiction d'une évolution favorable proches des valeurs que nous obtenons (respectivement 31%, 32% et 32%), sur des patients dans le coma toutes causes confondues pour les deux premiers articles, et pour des comas d'origine non post-anoxique pour le troisième article. Dans les études portant exclusivement sur des patients en situation post-anoxique, la sensibilité de la MMN dans la prédiction de l'"awakening" est plus importante, à 60% (134). Nous avons également retrouvé une sensibilité de la MMN plus élevée (donc un taux de faux négatifs plus faible) dans notre étude sur les patients post-ACR (57.1%). Ainsi, le taux plus important de faux négatifs retrouvés dans les cohortes incluant des patients avec lésions neurologiques focales pourrait

être en partie expliqué par la négativation de la MMN du fait de ces lésions focales. Dans le contexte post-anoxique, les PEA tardifs et en particulier la P3 présentaient la meilleure combinaison de spécificité et sensibilité pour prédire une évolution défavorable. Notre étude est à notre connaissance la première à évaluer la valeur pronostique de l'EEG interprété selon la classification ACNS 2021 dans le contexte non post-ACR, et à la comparer aux autres tests neuro-pronostiques. La sensibilité et la spécificité de cet examen étaient faibles comparativement au contexte post-ACR. Les tracés EEG « Malins » et « Hautement Malins » (et notamment les motifs rythmiques et périodiques, les tracés en suppression ou en burst-suppression) ont été presque exclusivement étudiés et définis dans le contexte post-anoxique, et l'on peut imaginer qu'ils sont peu adaptés aux comas liés à des lésions focales. Cette observation renforce l'intérêt des PEA tardifs dans ces circonstances.

Nos résultats remettent également en question la vision classique d'une relation hiérarchique entre la MMN et la P3 et vont ainsi dans le sens de notre étude sur les patients post-ACR. Nous retrouvons comme chez les patients post-ACR que le profil MMN-/P3+ correspond à un pronostic neurologique plutôt favorable, avec un pourcentage de retour à la conscience à trois mois relativement élevé dans le groupe MMN-/P3+, significativement supérieur à celui du groupe MMN-/P3- et non significativement supérieur au groupe MMN+/P3+. Le pourcentage élevé de réactivité à l'EEG et de présence de l'onde N20 aux PES chez les patients MMN-/P3+ était également proche de celui des patients MMN+/P3+. La présence d'une MMN ne semble donc pas être un prérequis pour la génération de la P3, et nous montrons ici que les évaluations MMN-/P3+ correspondent à un profil de patients différents, probablement associé à une plus grande prévalence de lésions dans les régions génératrices de la MMN, en particulier temporales bilatérales et du tronc cérébral. La MMN et la P3 pourraient ainsi être générées en parallèle, indépendamment l'une de l'autre. La réponse P3 pourrait être d'autant plus intéressante en contexte de trouble de conscience associé à des lésions cérébrales focales, comme les comas en lien avec des AVC ou des traumatismes crâniens, car elle semble plus robuste et présenter un moindre risque de négativation par des lésions focales que la MMN.

Plusieurs auteurs rapportent également une plus grande valeur pronostique de la P3 comparativement à la MMN : d'après Kane et al. (140), sur un échantillon de 53 patients dans le coma suite à un traumatisme crânien, la réponse P3 réalisée avec un paradigme *oddball*

classique présentait une plus grande sensibilité (89%) et VPN (79%) que la réponse MMN (sensibilité de 56% et VPN de 45%) pour prédire l'éveil. Par contre, sa spécificité était moindre (88% versus 100% pour la MMN). Avec le paradigme "P3 propre prénom", toutes étiologies de coma confondues, Fischer et al. (135) montraient également une plus grande sensibilité de la P3 pour prédire l'éveil (71%) comparativement à la MMN (42%), alors que leur spécificité était équivalente (85%). Nous émettons l'hypothèse que chez ces patients comme dans notre étude, la présence de lésions cérébrales focales pouvait dans certains cas négativer la MMN et ainsi diminuer sa sensibilité et sa VPN pour identifier les patients avec un bon pronostic neurologique. Enfin, la réponse P3 pourrait également être plus intéressante que la MMN car elle semble plus adaptée pour mettre en évidence en dissociation cognitivo-comportementale. En effet, elle reflète une intégration cognitive de l'information auditive de plus haut degré que la MMN. La MMN pourrait correspondre à ce que Naccache (13) définit comme une "réponse médiée par le cortex", sans obligatoirement traduire un état conscient. Certains auteurs comme Boly et al. (387) suggèrent par des études de connectivité fonctionnelle à l'EEG que cette réponse de détection auditive automatique n'implique que des mécanismes neuronaux de type "bottom-up", c'est-à-dire traduisant la simple intégration du stimulus auditif depuis la périphérie jusqu'au cortex, alors que la génération d'une réponse de type P3 pourrait également impliquer des mécanismes "top-down", c'est-à-dire la modulation de différents réseaux neuronaux en lien avec l'intégration corticale de cette information auditive. La P3 refléterait une plus grande complexité de fonctionnement cognitif et pourrait ainsi représenter un corrélat de conscience plus fiable que la MMN. Cependant, à ce jour, la valeur pronostique de ces deux réponses est considérée similaire dans les recommandations d'experts (61). La réponse P3 semble être plus robuste vis-à-vis des lésions cérébrales focales, moins sujette à être abolie du fait de lésions sur la voie d'intégration des stimuli auditifs. Pour appuyer cette hypothèse, le profil MMN+/P3- est très peu représenté dans nos échantillons (2 patients, soit 5.4% de notre cohorte post-ACR, et 4 patients, soit 7.4% de notre cohorte non post-ACR), probablement car il est atypique d'obtenir une abolition de la P3 alors que la réponse MMN est préservée. Le profil MMN-/P3+ représente à l'inverse un pourcentage conséquent de notre cohorte post-ACR (8 patients, soit 21% de l'échantillon) et non post-ACR (20 patients, soit 37% de l'échantillon). Ces pourcentages sont comparables à ceux obtenus dans la littérature (les patients MMN-/P3+ représentaient 22% et les patients MMN+/P3-

représentaient 8% de la cohorte de Fischer et al. (135)), renforçant la validité externe de nos résultats.

Nous présentons 5 cas illustratifs du profil de PEA tardifs MMN-/P3+ présentant des lésions sur les voies d'intégration de l'information auditive (au niveau du tronc cérébral pour les patients numéros 1 à 3, et des lésions temporales bilatérales pour les patients numéros 4 et 5). Les lésions sont de natures différentes (hémorragique pour les patients n° 2 et n° 5, ischémique pour le patient n° 1, inflammatoire pour le patient n° 4 et d'origine osmotique pour le patient n° 3). L'évaluation clinique initiale retrouvait une atteinte sévère chez tous ces patients avec un état d'éveil non-répondant pour les patients n° 2 à n° 5 et un état de coma pour le patient n° 1. Le réflexe photomoteur était aboli chez la patiente n° 2, probablement du fait de la lésion hémorragique mésencéphalique étendue entraînant une atteinte des noyaux de la II^e et III^e paires crâniennes. Même si l'évaluation clinique selon la CRSr ne permettait pas de mettre en évidence de comportements "médiés par le cortex", un certain niveau d'activité corticale persistait, comme en témoigne la réactivité de l'EEG aux stimulations, la présence bilatérale d'une onde N20, et la conservation de l'onde P3. Les PEATC, PEAML et l'onde N100 étaient également préservés chez ces patients, traduisant une bonne intégration de l'information auditive dans les systèmes auditifs périphériques et centraux jusqu'au niveau cortical. La réponse MMN était cependant abolie, et on peut imaginer que les lésions présentes sur la voie d'intégration de l'information auditive, même si elles étaient insuffisantes pour empêcher la transmission du stimulus auditif jusqu'au cortex auditif primaire (réponses Pa et N100), ont pu impacter la génération de la MMN, qui nécessite un traitement plus complexe de l'information auditive, et donc possiblement une meilleure qualité de transmission de l'information auditive depuis la périphérie jusqu'au cortex. Sur ces 5 patients, 4 (les patients n° 2 à 5) ont récupéré un état de conscience à trois mois de l'évaluation. Le patient n° 1 est décédé à la suite d'une décision de LATA prise trois semaines après le bilan pronostique, ce qui ne permet pas de juger de sa récupération neurologique à moyen terme. Ces patients semblaient finalement présenter lors de l'évaluation pronostique un état de dissociation cognitivo-comportementale, avec une absence complète de réponse comportementale autre que "réflexe aux stimulations", mais une certaine activité cognitive corticale mise en évidence par la préservation de la P3. Il aurait pu être intéressant chez ces patients de compléter l'évaluation par une imagerie fonctionnelle (TEP-TDM ou IRMf) ou un

EEG quantitatif. Ces examens permettent de mettre en évidence une dissociation cognitivo-motrice ("CMD" des anglo-saxons) lorsqu'ils sont couplés à des paradigmes actifs (comme une consigne motrice) ou une dissociation cognitivo-comportementale ("HMD" des anglo-saxons) lorsqu'ils sont couplés à des paradigmes passifs (par exemple une séquence auditive comportant le propre prénom du patient). Ces 5 exemples suggèrent que lorsque ces techniques ne sont pas disponibles ou non réalisables, un état de dissociation cognitivo-comportementale peut être mis en évidence grâce aux PEA tardifs, qui représentent une alternative accessible et réalisable au lit du patient en réanimation. Cependant, nos protocoles n'intègrent pas de paradigme actif et ne permettraient donc pas de mettre en évidence une dissociation cognitivo-motrice.

Notre étude est intéressante pour différentes raisons : elle est la première à notre connaissance à établir des corrélations neurophysio-neuroradiologiques dans l'évaluation de patients avec des troubles de la conscience. Elle présente un recueil transversal permettant une caractérisation clinique, neurophysiologique, radiologique et pronostique presque exhaustive de notre population. Les résultats ont été analysés en aveugle par des neurophysiologistes et neuroradiologues experts. Nos trois groupes étaient comparables pour les caractéristiques cliniques initiales (en particulier les scores GCS et CRSr), ainsi que pour les étiologies de troubles de conscience. Nos résultats confirment l'utilité des PEA dans la pronostication des patients en situation non post-anoxique en montrant une bonne corrélation entre les résultats des PEA tardifs et notamment de la réponse P3 et le devenir à trois mois.

Cette étude présente plusieurs limites. Notre échantillon est d'effectif relativement faible, notamment du fait de notre besoin de le diviser en 4 sous-groupes selon les résultats des PEA tardifs, et l'analyse est rétrospective. De plus, contrairement à notre cohorte post-ACR, les patients de cet échantillon étaient très hétérogènes en termes de profil clinique et d'étiologie du trouble de conscience et de mécanisme lésionnel. Il est donc difficile de les comparer entre eux. On pourrait par exemple imaginer qu'une lésion cérébrale d'origine ischémique pourrait impacter la génération des PEA, comme dans la situation anoxo-ischémique, tandis qu'une lésion de nature inflammatoire, infectieuse ou encore métabolique perturberait différemment la génération des potentiels électriques. Une telle hypothèse pourrait expliquer l'absence de différence statistiquement significative observée sur notre population. De plus,

on pourrait objecter que tous nos patients ne présentent pas de lésions cérébrales focales ; certains ont en effet des lésions diffuses ou non visibles à l'imagerie, comme par exemple les patients ayant un trouble de conscience associé à un état septique (5 patients) ou encore d'origine indéterminée (3 patients). Ils représentent cependant une minorité de notre échantillon. De plus grands effectifs nous auraient permis de conduire des études en sous-groupes avec une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence des effets pour chaque type de cause. Enfin, notre groupe discordant MMN+/P3- n'était composé que de 4 patients, et il est difficile de tirer des conclusions sur un si faible effectif. Cette étude, comme celle portant sur le post-ACR, pourrait être affectée par un biais de prophétie auto-réalisatrice : certains patients sont décédés suite à des décisions de LATA qui auraient pu être influencées par le statut MMN et P3 des patients. Ceci pourrait avoir faussement augmenté le taux de décès à trois mois dans les groupes MMN+/P3-, MMN-/P3+ et MMN-/P3-. Le taux de décision de LATA semblait cependant globalement similaire entre nos 4 groupes, légèrement inférieur dans le groupe MMN-/P3+, de façon non significative. Le taux de LATA dans le groupe MMN+/P3+ était élevé (54.5% de l'effectif du groupe), ce qui a pu contribuer au pourcentage d'évolution défavorable plus important dans le groupe MMN+/P3+ que dans les groupes MMN-/P3+ et MMN+/P3-.

En conclusion, bien que ces résultats doivent être confirmés sur de plus grands effectifs, cette étude suggère qu'il pourrait exister une association entre l'absence de MMN et la présence de lésions cérébrales focales, en particulier temporelles bilatérales et du tronc cérébral. La réponse P3 semble plus robuste vis-à-vis des lésions cérébrales focales, mais son absence pourrait être associée à une plus grande prévalence de lésions frontales et pariétales. Cette étude permet de caractériser le profil de PEA tardifs MMN-/P3+, représentant environ un tiers de notre population, et correspondant à des patients avec un pronostic neurologique relativement favorable, comme en témoigne le taux de récupération de la conscience à trois mois. Cette étude incite à être prudent devant un profil discordant de type MMN-/P3+. Il est crucial de confronter ce résultat à l'imagerie cérébrale à la recherche de lésions focales sur les voies d'intégration des stimuli auditifs. Il semble que ce profil de PEA tardifs soit associé à un pronostic neurologique relativement favorable, incitant à réévaluer et à attendre une récupération qui peut survenir très à distance dans ces situations.

Conclusion

Ce travail s'est donné pour objectif de décortiquer les principales causes de discordances dans le bilan neuropronostique des comas. Nous avons vu que les discordances sont inhérentes à la multimodalité indispensable à l'évaluation des troubles de conscience, afin de s'assurer de n'ignorer aucune fonction cérébrale préservée pouvant témoigner d'une conscience résiduelle. Certaines discordances entre résultats d'examens peuvent être comprises, anticipées, et s'expliquent par de mauvaises conditions d'utilisation, de réalisation ou encore d'interprétation des différents outils neuro-pronostiques. D'autres discordances sont liées au mécanisme physiopathologique même de l'atteinte cérébrale responsable du coma, qui peut affecter certaines fonctions cérébrales et en préserver d'autres. Ces discordances-là sont les plus intéressantes car elles sont riches en informations sur l'atteinte lésionnelle du patient et sont associées à une valeur pronostique spécifique. Ces discordances ont été à notre connaissance encore peu évaluées dans la littérature et les études réalisées jusqu'à présent se sont plutôt attachées à décrire la valeur pronostique de chaque test individuellement. Dans une étude rétrospective que nous avons menée sur les discordances de potentiels évoqués auditifs (PEA) tardifs (MMN et P3), nous avons observé sur notre cohorte de patients présentant un trouble de conscience d'origine post-anoxique une gradation entre nos trois groupes concordants et discordants en termes de prévalence des lésions dans les régions génératrices de la MMN (notamment les régions temporales), ainsi qu'en termes de pronostic neurologique à trois mois. Dans notre cohorte de patients présentant un trouble de conscience d'origine non post-anoxique, bien que souffrant probablement d'un manque de puissance lié notamment à l'hétérogénéité des patients, nous observons qu'aucun patient capable de générer une MMN ne présentait de lésions temporales bilatérales ou de lésion significative du tronc cérébral ; régions situées sur les voies d'intégration des stimuli auditifs. Le pronostic à trois mois de ces patients discordants était similaire, voire meilleur que celui des patients avec MMN et P3 présentes. Nous faisons l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun à au moins certains des patients discordants MMN-/P3+, avec une plus grande charge lésionnelle au niveau des régions impliquées dans l'intégration cognitive de l'information auditive, et un pronostic neurologique relativement favorable. Nos résultats suggèrent que l'absence de PEA tardifs pourrait être liée à la présence de lésions

cérébrales focales, et incitent à systématiquement interpréter les résultats des PEA à la lumière de ceux de l'imagerie cérébrale. Plus encore, nos résultats permettent de remettre en question le modèle classique de "fonctionnement en série" et de verticalité dans l'obtention des différentes réponses neurophysiologiques : nous avons vu que certaines réponses (comme la P3) peuvent être générées même en l'absence des réponses de niveau inférieur (comme la MMN). Le test pronostique avec la meilleure combinaison de sensibilité et de spécificité dans le contexte post-anoxique était l'interprétation du tracé EEG selon la classification ACNS 2021, tandis que cet outil montrait des performances médiocres dans le contexte non post-anoxique, où la MMN et surtout la P3 présentaient des paramètres pronostiques supérieurs. Ainsi, les PEA tardifs sont bien corrélés au pronostic neurologique à trois mois et semblent présenter une valeur ajoutée intéressante comparativement aux autres marqueurs comme l'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués somesthésiques, tout particulièrement dans le contexte non post-anoxique où ces derniers semblent moins performants et ont une valeur prédictive moins bien établie. De nombreuses autres études sur les discordances entre outils neuro-pronostiques des comas mériteraient d'être conduites à l'avenir. Il serait par exemple intéressant d'étudier les discordances entre la réactivité de l'EEG aux stimuli auditifs et les PEA tardifs (MMN et P3), ou encore entre outils d'évaluation fonctionnelle (comme l'EEG) et lésionnelle (comme le dosage de biomarqueurs).

Bibliographie

1. Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser.* 1972;10:1-286.
2. Dehaene S, Changeux J-P, Naccache L. The Global Neuronal Workspace Model of Conscious Access: From Neuronal Architectures to Clinical Applications. Dans: Dehaene S, Christen Y, directeurs. *Characterizing Consciousness: From Cognition to the Clinic?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. (Research and Perspectives in Neurosciences). DOI: 10.1007/978-3-642-18015-6_4
3. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition.* 2001;79(1-2):1-37. DOI: 10.1016/s0010-0277(00)00123-2
4. Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med.* 1994;330(21):1499-508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107
5. Pruvost-Robieux E, Marchi A, Martinelli I, Bouchereau E, Gavaret M. Evoked and Event-Related Potentials as Biomarkers of Consciousness State and Recovery. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2022;39(1):22-31. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000762
6. Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(7):450-61. DOI: 10.1038/nrn.2016.44
7. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage.* 2012;61(2):478-91. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041
8. Boly M, Massimini M, Tsuchiya N, Postle BR, Koch C, Tononi G. Are the Neural Correlates of Consciousness in the Front or in the Back of the Cerebral Cortex? Clinical and Neuroimaging Evidence. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2017;37(40):9603-13. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3218-16.2017
9. Baars BJ. Global workspace theory of consciousness: toward a cognitive neuroscience of human experience. *Prog Brain Res.* 2005;150:45-53. DOI: 10.1016/S0079-6123(05)50004-9
10. Bartolomei F, Naccache L. The Global Workspace (GW) Theory of Consciousness and

- Epilepsy. *Behav Neurol.* 2011;24(1):67-74. DOI: 10.1155/2011/127864
11. Mashour GA, Roelfsema P, Changeux J-P, Dehaene S. Conscious Processing and the Global Neuronal Workspace Hypothesis. *Neuron.* 2020;105(5):776-98. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.01.026
 12. Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet Lond Engl.* 1972;1(7753):734-7. DOI: 10.1016/s0140-6736(72)90242-5
 13. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain.* 2018;141(4):949-60. DOI: 10.1093/brain/awx324
 14. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, et al. Comprehensive systematic review update summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2018;91(10):461-70. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928
 15. 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. DOI: 10.1080/02699052.2017.1364421
 16. 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. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.12.015
 17. Giacino JT. Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features. *Semin Neurol.* 1997;17(2):105-11. DOI: 10.1055/s-2008-1040919
 18. 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. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.033
 19. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df
 20. Pérez P, Madsen J, Banellis L, Türker B, Raimondo F, Perlberg V, et al. Conscious processing of narrative stimuli synchronizes heart rate between individuals. *Cell Rep.*

- 2021;36(11):109692. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109692
21. Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *Eur J Neurol*. 2020;27(5):741-56. DOI: 10.1111/ene.14151
 22. Gerrard P, Zafonte R, Giacino JT. Coma Recovery Scale-Revised: evidentiary support for hierarchical grading of level of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(12):2335-41. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.06.018
 23. Candelieri A, Cortese MD, Dolce G, Riganello F, Sannita WG. Visual pursuit: within-day variability in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma*. 2011;28(10):2013-7. DOI: 10.1089/neu.2011.1885
 24. Wannez S, Heine L, Thonnard M, Gosseries O, Laureys S, Coma Science Group collaborators. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2017;81(6):883-9. DOI: 10.1002/ana.24962
 25. 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. DOI: 10.1007/s00134-021-06368-4
 26. Perkins GD, Callaway CW, Haywood K, Neumar RW, Lilja G, Rowland MJ, et al. Brain injury after cardiac arrest. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10307):1269-78. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00953-3
 27. 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. DOI: 10.1001/jama.286.21.2703
 28. 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47be1
 29. 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. DOI: 10.1007/s00134-019-05907-4
 30. 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. DOI: 10.1073/pnas.0809667106
31. Benganem S, Pruvost-Robieux E, Bouchereau E, Gavaret M, Cariou A. Prognostication after cardiac arrest: how EEG and evoked potentials may improve the challenge. *Ann Intensive Care*. 2022;12(1):111. DOI: 10.1186/s13613-022-01083-9
 32. 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*. 2017;117:50-7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.05.014
 33. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond Engl*. 1974;2(7872):81-4. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0
 34. 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. DOI: 10.1002/ana.20611
 35. Shiel A, Horn SA, Wilson BA, Watson MJ, Campbell MJ, McLellan DL. The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil*. 2000;14(4):408-16. DOI: 10.1191/0269215500cr326oa
 36. American Congress of Rehabilitation Medicine, Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group, Disorders of Consciousness Task Force, Seel RT, Sherer M, Whyte J, Katz DI, Giacino JT, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*. 2010;91(12):1795-813. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.07.218
 37. Løvstad M, Frøslie KF, Giacino JT, Skandsen T, Anke A, Schanke A-K. Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience. *J Head Trauma Rehabil*. 2010;25(5):349-56. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181cec841
 38. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, Ventura M, Boly M, Majerus S, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*. 2009;9(1):35. DOI: 10.1186/1471-2377-9-35
 39. Schnakers C, Majerus S, Giacino J, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, Boly M, et al. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj*.

- 2008;22(10):786-92. DOI: 10.1080/02699050802403557
40. Boltzmann M, Schmidt SB, Gutenbrunner C, Krauss JK, Stangel M, Höglinger GU, et al. The influence of the CRS-R score on functional outcome in patients with severe brain injury receiving early rehabilitation. *BMC Neurol.* 2021;21(1):44. DOI: 10.1186/s12883-021-02063-5
 41. Barge M, Ohanessian J, Baum L, Benabid AL, Chirossel JP. [Diagnostic and prognostic value of the brain stem reflexes in severe post-traumatic coma]. *Neurochirurgie.* 1977;23(3):227-38.
 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.* 2019;140(9):e517-42. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000702
 43. Oddo M, Sandroni C, Citerio G, Miroz J-P, 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.* 2018;44(12):2102-11. DOI: 10.1007/s00134-018-5448-6
 44. Coppler PJ, Elmer J. Novel pupillary assessment in post anoxic coma. *Resuscitation.* 2022;176:66-7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.05.016
 45. Haddock JH, Mercante DE, Paccione R, Breaux JL, Jolley SE, Johnson JL, et al. Use of Digital Pupillometry to Measure Sedative Response to Propofol. *Ochsner J.* 2017;17(3):250-3.
 46. 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. DOI: 10.1186/2110-5820-3-5
 47. Solari D, Rossetti AO, Carteron L, Miroz J-P, Novy J, Eckert P, et al. Early prediction of coma recovery after cardiac arrest with blinded pupillometry: Pupillometry after CA. *Ann Neurol.* 2017;81(6):804-10. DOI: 10.1002/ana.24943
 48. Obinata H, Yokobori S, Shibata Y, Takiguchi T, Nakae R, Igarashi Y, et al. Early automated infrared pupillometry is superior to auditory brainstem response in predicting neurological outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2020;154:77-84. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.06.002

49. Born JD. The Glasgow-Liège Scale. Prognostic value and evolution of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 1988;91(1-2):1-11. DOI: 10.1007/BF01400520
50. Lybeck A, Friberg H, Aneman A, Hassager C, Horn J, Kjærgaard J, et al. Prognostic significance of clinical seizures after cardiac arrest and target temperature management. *Resuscitation*. 2017;114:146-51. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.01.017
51. Reynolds A, Claassen J. Treatment of Seizures and Postanoxic Status Epilepticus. *Semin Neurol*. 2017;37(01):033-9. DOI: 10.1055/s-0036-1593862
52. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2115998
53. English WA, Giffin NJ, Nolan JP. Myoclonus after cardiac arrest: pitfalls in diagnosis and prognosis. *Anaesthesia*. 2009;64(8):908-11. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.05939.x
54. Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, et al. Part 8: Post – Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18_suppl_2). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262
55. Dragancea I, Horn J, Kuiper M, Friberg H, Ullén S, Wetterslev J, et al. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33°C versus 36°C: Results from a randomised controlled clinical trial. *Resuscitation*. 2015;93:164-70. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.04.013
56. Greer DM. Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features. *Resuscitation*. 2013;84(6):e81-2. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.02.011
57. 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. DOI: 10.1007/s00134-020-06198-w
58. 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. DOI: 10.1212/01.wnl.0000227183.21314.cd
59. 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. DOI: 10.1038/nrn3241
 60. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*. 2013;80(5):1112-28. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.017
 61. André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur J-P, Azabou E, Boulogne S, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2018;48(3):143-69. DOI: 10.1016/j.neucli.2018.05.038
 62. Snider SB, Fischer D, McKeown ME, Cohen AL, Schaper FLWVJ, Amorim E, et al. Regional Distribution of Brain Injury After Cardiac Arrest: Clinical and Electrographic Correlates. *Neurology*. 2022;98(12):e1238-47. DOI: 10.1212/WNL.00000000000013301
 63. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, Gardella E, Kalss G, Qerama E, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus--approach to clinical application. *Epilepsy Behav EB*. 2015;49:158-63. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.05.007
 64. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2021;38(1):1-29. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000806
 65. Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1988;5(2):161-74. DOI: 10.1097/00004691-198804000-00003
 66. Guérit J, Tourtchaninoff M de, Soveges L, Mahieu P. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1993;23(2-3):209-26. DOI: 10.1016/S0987-7053(05)80231-X
 67. Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2014;125(5):947-54. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.10.017
 68. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review

- of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet Lond Engl*. 1998;352(9143):1808-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04076-8
69. Westhall E, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Wesenberg Kjaer T, Horn J, Ullén S, et al. Standardized EEG interpretation accurately predicts prognosis after cardiac arrest. *Neurology*. 2016;86(16):1482-90. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002462
70. Duez CHV, Johnsen B, Ebbesen MQ, Kvaløy MB, Grejs AM, Jeppesen AN, et al. Post resuscitation prognostication by EEG in 24 vs 48 h of targeted temperature management. *Resuscitation*. 2019;135:145-52. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.10.035
71. 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. DOI: 10.1007/s12028-015-0215-9
72. Ruijter BJ, van Putten MJAM, van den Bergh WM, Tromp SC, Hofmeijer J. Propofol does not affect the reliability of early EEG for outcome prediction of comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1263-70. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.707
73. 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.11.014
74. Benarous L, Gavaret M, Soda Diop M, Tobarias J, de Ghaisne de Bourmont 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. DOI: 10.1016/j.cnp.2018.12.001
75. 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 Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019;130(8):1263-70. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.707
76. Admiraal MM, van Rootselaar A-F, 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. DOI: 10.1002/ana.25507

77. Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia. *Neurology*. 2012;78(11):796-802. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318249f6bb
78. Austin EJ, Wilkus RJ, Longstreth WT. Etiology and prognosis of alpha coma. *Neurology*. 1988;38(5):773-7. DOI: 10.1212/wnl.38.5.773
79. Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999;110(2):205-13. DOI: 10.1016/s1388-2457(98)00046-7
80. Oddo M, Rossetti AO. Early multimodal outcome prediction after cardiac arrest in patients treated with hypothermia. *Crit Care Med*. 2014;42(6):1340-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000211
81. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia: a prospective study. *Ann Neurol*. 2010;67(3):301-7. DOI: 10.1002/ana.21984
82. Tsetsou S, Oddo M, Rossetti AO. Clinical outcome after a reactive hypothermic EEG following cardiac arrest. *Neurocrit Care*. 2013;19(3):283-6. DOI: 10.1007/s12028-013-9883-5
83. Gütling E, Gonser A, Imhof HG, Landis T. EEG reactivity in the prognosis of severe head injury. *Neurology*. 1995;45(5):915-8. DOI: 10.1212/wnl.45.5.915
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 Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2013;124(1):204-8. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.06.017
85. Admiraal MM, Ramos LA, Delgado Olabarriaga S, Marquering HA, Horn J, van Rootselaar AF. Quantitative analysis of EEG reactivity for neurological prognostication after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2021;132(9):2240-7. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.07.004
86. Amorim E, van der Stoel M, Nagaraj SB, Ghassemi MM, Jing J, O'Reilly U-M, et al. Quantitative EEG reactivity and machine learning for prognostication in hypoxic-ischemic brain injury. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019;130(10):1908-16. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.07.014
87. 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001742
88. 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. DOI: 10.1007/s00134-022-06618-z
89. 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009991
90. Estraneo A, Loreto V, Guarino I, Boemia V, Paone G, Moretta P, et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016;127(6):2379-85. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.03.021
91. Cologan V, Drouot X, Parapatics S, Delorme A, Gruber G, Moonen G, et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *J Neurotrauma*. 2013;30(5):339-46. DOI: 10.1089/neu.2012.2654
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. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.015
93. Landsness E, Bruno M-A, 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. DOI: 10.1093/brain/awr152
94. Malinowska U, Chatelle C, Bruno M-A, Noirhomme Q, Laureys S, Durka PJ. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng OnLine*. 2013;12(1):109. DOI: 10.1186/1475-925X-12-109
95. Claassen J, Velazquez A, Meyers E, Witsch J, Falo MC, Park S, et al. Bedside quantitative electroencephalography improves assessment of consciousness in comatose subarachnoid hemorrhage patients. *Ann Neurol*. 2016;80(4):541-53. DOI: 10.1002/ana.24752
96. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, Fernández-Espejo D, Pickard JD, et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet Lond*

- Engl. 2011;378(9809):2088-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61224-5
97. 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.11.068
 98. Sitt JD, King J-R, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain J Neurol*. 2014;137(Pt 8):2258-70. DOI: 10.1093/brain/awu141
 99. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, Demertzi A, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol*. 2011;26(1):25-30.
 100. Aellen FM, Alnes SL, Loosli F, Rossetti AO, Zubler F, De Lucia M, et al. Auditory stimulation and deep learning predict awakening from coma after cardiac arrest. *Brain*. 2023;awac340. DOI: 10.1093/brain/awac340
 101. Haveman ME, Van Putten MJAM, Hom HW, Eertman-Meyer CJ, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC. Predicting outcome in patients with moderate to severe traumatic brain injury using electroencephalography. *Crit Care*. 2019;23(1):401. DOI: 10.1186/s13054-019-2656-6
 102. 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;48(10):1443-62. DOI: 10.1007/s00134-022-06854-3
 103. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science*. 2006;313(5792):1402-1402. DOI: 10.1126/science.1130197
 104. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Fernández-Espejo D, Bekinschtein TA, Pickard JD, et al. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*. 2012;78(11):816-22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318249f764
 105. 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*. 2007;68(12):895-9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0
 106. Edlow BL, Chatelle C, Spencer CA, Chu CJ, Bodien YG, O'Connor KL, et al. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury. *Brain J Neurol*. 2017;140(9):2399-414. DOI: 10.1093/brain/awx176

107. Okumura Y, Asano Y, Takenaka S, Fukuyama S, Yonezawa S, Kasuya Y, et al. Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(7):944-50. DOI: 10.3109/02699052.2014.888477
108. Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1413-5. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2899
109. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Boly M, Sarasso S, Casali KR, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med.* 2013;5(198):198ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294
110. Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, Sarasso S, Fecchio M, Napolitani M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol.* 2016;80(5):718-29. DOI: 10.1002/ana.24779
111. Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, Feurra M, Cincotta M, Giovannelli F, et al. Vegetative versus Minimally Conscious States: A Study Using TMS-EEG, Sensory and Event-Related Potentials. Fridman EA, directeur. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e57069. DOI: 10.1371/journal.pone.0057069
112. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1812757
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. DOI: 10.1007/s00134-013-3004-y
114. Kim JH, Kim MJ, You JS, Lee HS, Park YS, Park I, et al. Multimodal approach for neurologic prognostication of out-of-hospital cardiac arrest patients undergoing targeted temperature management. *Resuscitation.* 2019;134:33-40. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.11.007
115. 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. DOI: 10.1097/01.CCM.0000053643.21751.3B
116. Zandbergen EGJ, Hijdra A, Koelman JHTM, Hart A a. M, Vos PE, Verbeek MM, et al. Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma. *Neurology.* 2006;66(1):62-8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191308.22233.88

117. Barbella G, Novy J, Marques-Vidal P, Oddo M, Rossetti AO. Added value of somatosensory evoked potentials amplitude for prognostication after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;149:17-23. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.025
118. Benghanem S, Nguyen LS, Gavaret M, Mira J-P, 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. DOI: 10.1186/s13613-022-00999-6
119. 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002123
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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.03.028
121. Azabou E, Rohaut B, Heming N, Magalhaes E, Morizot-Koutlidis R, Kandelman S, et al. Early impairment of intracranial conduction time predicts mortality in deeply sedated critically ill patients: a prospective observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):63. DOI: 10.1186/s13613-017-0290-5
122. Amantini A, Fossi S, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L, et al. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2009;39(2):85-93. DOI: 10.1016/j.neucli.2009.01.006
123. Amantini A, Grippo A, Fossi S, Cesaretti C, Piccioli A, Peris A, et al. Prediction of « awakening » and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2005;116(1):229-35. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.07.008
124. 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 Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1615-27. DOI: 10.1016/s1388-2457(03)00086-5
125. Rothstein TL. Recovery from near death following cerebral anoxia: A case report demonstrating superiority of median somatosensory evoked potentials over EEG in predicting a favorable outcome after cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2004;60(3):335-41. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2003.10.007

126. Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma. A prospective clinical and electrophysiologic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;79(2):101-7. DOI: 10.1016/0013-4694(91)90046-7
127. Scarpino M, Lanzo G, Carrai R, Lolli F, Migliaccio ML, Spalletti M, et al. Predictive patterns of sensory evoked potentials in comatose brain injured patients evolving to brain death. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2017;47(1):19-29. DOI: 10.1016/j.neucli.2016.11.001
128. Claassen J, Hansen HC. Early recovery after closed traumatic head injury: somatosensory evoked potentials and clinical findings. *Crit Care Med*. 2001;29(3):494-502. DOI: 10.1097/00003246-200103000-00005
129. Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974;36:179-90. DOI: 10.1016/0013-4694(74)90155-2
130. Brunko E, Delecluse F, Herbaut AG, Levivier M, Zegers de Beyl D. Unusual pattern of somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials after cardio-respiratory arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;62(5):338-42. DOI: 10.1016/0168-5597(85)90042-5
131. De Santis P, Lamanna I, Mavroudakis N, Legros B, Vincent J-L, 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.09.013
132. 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. DOI: 10.1097/01.ccm.0000171536.63641.d9
133. Tsubokawa T, Nishimoto H, Yamamoto T, Kitamura M, Katayama Y, Moriyasu N. Assessment of brainstem damage by the auditory brainstem response in acute severe head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1980;43(11):1005-11. DOI: 10.1136/jnnp.43.11.1005
134. Fischer C, Luauté J, Némóz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1520-4. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99

135. Fischer C, Dailier F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2008;119(10):2224-30. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.035
136. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999;110(9):1601-10. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00131-5
137. Madl T, Baars BJ, Franklin S. The Timing of the Cognitive Cycle. Friston KJ, directeur. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e14803. DOI: 10.1371/journal.pone.0014803
138. Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007;118(3):606-14. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.11.019
139. Fischer C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004;63(4):669-73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000134670.10384.e2
140. Kane NM, Curry SH, Rowlands CA, Manara AR, Lewis T, Moss T, et al. Event-related potentials — neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Med*. 1996;22(1):39-46. DOI: 10.1007/BF01728329
141. Luauté J, Fischer C, Adeleine P, Morlet D, Tell L, Boisson D. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(5):917-23. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.08.011
142. Näätänen R, Sussman ES, Salisbury D, Shafer VL. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain Topogr*. 2014;27(4):451-66. DOI: 10.1007/s10548-014-0374-6
143. Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer J-C. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2005;116(4):988-9. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.10.009
144. Pfeiffer C, Nguissi NAN, Chytiris M, Bidlingmeyer P, Haenggi 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.07.012
145. Rodriguez RA, Bussi re 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. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.08.020
146. 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. DOI: 10.1093/brain/aws264
147. 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.* 2010;121(7):1032-42. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.02.005
148. Höller Y, Bergmann J, Kronbichler M, Crone JS, Schmid EV, Golaszewski S, et al. Preserved oscillatory response but lack of mismatch negativity in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2011;122(9):1744-54. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.02.009
149. King J-R, Sitt JD, Faugeras F, Rohaut B, El Karoui I, Cohen L, et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol CB.* 2013;23(19):1914-9. DOI: 10.1016/j.cub.2013.07.075
150. Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2005;116(10):2441-53. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.03.028
151. Wijnen VJM, van Boxtel GJM, Eilander HJ, de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2007;118(3):597-605. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.11.020
152. Castro M, Tillmann B, Luauté J, Corneyllie A, Dailler F, André-Obadia N, et al. Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair.* 2015;29(8):734-42. DOI: 10.1177/1545968314565464
153. 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. DOI: 10.1016/s0149-7634(01)00019-7
154. Laureys S, Perrin F, Br dard S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious Cogn.* 2007;16(3):722-41; discussion 742-745. DOI:

10.1016/j.concog.2007.04.004

155. 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*. 2006;63(4):562-9. DOI: 10.1001/archneur.63.4.562
156. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein TA, Galanaud D, Puybasset L, et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology*. 2011;77(3):264-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182217ee8
157. 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. DOI: 10.1093/brain/awv041
158. Hauger SL, Schnakers C, Andersson S, Becker F, Moberget T, Giacino JT, et al. Neurophysiological Indicators of Residual Cognitive Capacity in the Minimally Conscious State. *Behav Neurol*. 2015;2015:145913. DOI: 10.1155/2015/145913
159. Real RGL, Veser S, Erlbeck H, Riseti M, Vogel D, Müller F, et al. Information processing in patients in vegetative and minimally conscious states. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2016;127(2):1395-402. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.07.020
160. Hildebrandt H, Happe S, Deutschmann A, Basar-Eroglu C, Eling P, Brunhöber J. Brain perfusion and VEP reactivity in occipital and parietal areas are associated to recovery from hypoxic vegetative state. *J Neurol Sci*. 2007;260(1-2):150-8. DOI: 10.1016/j.jns.2007.04.035
161. Edgren E, Enblad P, Grenvik A, Lilja A, Valind S, Wiklund L, et al. Cerebral blood flow and metabolism after cardiopulmonary resuscitation. A pathophysiologic and prognostic positron emission tomography pilot study. *Resuscitation*. 2003;57(2):161-70. DOI: 10.1016/s0300-9572(03)00004-2
162. Schaafsma A, de Jong BM, Bams JL, Haaxma-Reiche H, Pruijm J, Zijlstra JG. Cerebral perfusion and metabolism in resuscitated patients with severe post-hypoxic encephalopathy. *J Neurol Sci*. 2003;210(1-2):23-30. DOI: 10.1016/s0022-510x(03)00063-7
163. Annen J, Blandiaux S, Lejeune N, Bahri MA, Thibaut A, Cho W, et al. BCI Performance and Brain Metabolism Profile in Severely Brain-Injured Patients Without Response to Command at Bedside. *Front Neurosci*. 2018;12:370. DOI: 10.3389/fnins.2018.00370
164. Bodart O, Gosseries O, Wannez S, Thibaut A, Annen J, Boly M, et al. Measures of

- metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 2017;14:354-62. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.02.002
165. Stender J, Gosseries O, Bruno M-A, Charland-Verville V, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet Lond Engl.* 2014;384(9942):514-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8
 166. Stender J, Mortensen KN, Thibaut A, Darkner S, Laureys S, Gjedde A, et al. The Minimal Energetic Requirement of Sustained Awareness after Brain Injury. *Curr Biol.* 2016;26(11):1494-9. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.024
 167. Hermann B, Stender J, Habert M-O, Kas A, Denis-Valente M, Raimondo F, et al. Multimodal FDG-PET and EEG assessment improves diagnosis and prognostication of disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 2021;30:102601. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102601
 168. Soddu A, Gómez F, Heine L, Di Perri C, Bahri MA, Voss HU, et al. Correlation between resting state fMRI total neuronal activity and PET metabolism in healthy controls and patients with disorders of consciousness. *Brain Behav.* 2016;6(1). DOI: 10.1002/brb3.424
 169. Chennu S, Annen J, Wannez S, Thibaut A, Chatelle C, Cassol H, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain.* 2017;140(8):2120-32. DOI: 10.1093/brain/awx163
 170. Gosseries O, Di H, Laureys S, Boly M. Measuring consciousness in severely damaged brains. *Annu Rev Neurosci.* 2014;37:457-78. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062012-170339
 171. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(5):485-92. DOI: 10.1136/jnnp-2015-310958
 172. Marino S, Bonanno L, Giorgio A. Functional connectivity in disorders of consciousness: methodological aspects and clinical relevance. *Brain Imaging Behav.* 2016;10(2):604-8. DOI: 10.1007/s11682-015-9417-1
 173. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet Lond Engl.* 2000;355(9217):1790-1. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02271-6

174. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, Fiore GD, Damas P, Lambermont B, et al. Auditory processing in the vegetative state. *Brain J Neurol.* 2000;123 (Pt 8):1589-601. DOI: 10.1093/brain/123.8.1589
175. Owen AM, Coleman MR, Menon DK, Johnsrude IS, Rodd JM, Davis MH, et al. Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined PET and fMRI study. *Neuropsychol Rehabil.* 2005;15(3-4):290-306. DOI: 10.1080/09602010443000579
176. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *NeuroImage.* 2002;17(2):732-41.
177. Boly M, Faymonville M-E, Schnakers C, Peigneux P, Lambermont B, Phillips C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1013-20. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70219-9
178. Crone JS, Schurz M, Höller Y, Bergmann J, Monti M, Schmid E, et al. Impaired consciousness is linked to changes in effective connectivity of the posterior cingulate cortex within the default mode network. *NeuroImage.* 2015;110:101-9. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.01.037
179. Demertzi A, Antonopoulos G, Heine L, Voss HU, Crone JS, de Los Angeles C, et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain.* 2015;138(9):2619-31. DOI: 10.1093/brain/awv169
180. Keijzer HM, Hoedemaekers CWE, Meijer FJA, Tonino B a. R, Klijn CJM, Hofmeijer J. Brain imaging in comatose survivors of cardiac arrest: Pathophysiological correlates and prognostic properties. *Resuscitation.* 2018;133:124-36. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.09.012
181. Kondziella D, Fisher PM, Larsen VA, Hauerberg J, Fabricius M, Møller K, et al. Functional MRI for Assessment of the Default Mode Network in Acute Brain Injury. *Neurocrit Care.* 2017;27(3):401-6. DOI: 10.1007/s12028-017-0407-6
182. Rosazza C, Andronache A, Sattin D, Bruzzone MG, Marotta G, Nigri A, et al. Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. *Ann Neurol.* 2016;79(5):841-53. DOI: 10.1002/ana.24634
183. Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Bahri MA, Bruno M-A, Boly M, Demertzi A, et al. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with

- disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(4):778-96. DOI: 10.1002/hbm.21249
184. Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D, Palacios EM, Junque C, Vanhaudenhuyse A, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol.* 2012;72(3):335-43. DOI: 10.1002/ana.23635
185. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(26):10046-51. DOI: 10.1073/pnas.0604187103
186. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(1):253-8. DOI: 10.1073/pnas.0135058100
187. Heine L, Soddu A, Gómez F, Vanhaudenhuyse A, Tshibanda L, Thonnard M, et al. Resting State Networks and Consciousness. *Front Psychol.* 2012;3. DOI: 10.3389/fpsyg.2012.00295
188. Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage.* 2007;37(4):1083-90; discussion 1097-1099. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041
189. Koenig MA, Holt JL, Ernst T, Buchthal SD, Nakagawa K, Stenger VA, et al. MRI default mode network connectivity is associated with functional outcome after cardiopulmonary arrest. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):348-57. DOI: 10.1007/s12028-014-9953-3
190. Norton L, Hutchison RM, Young GB, Lee DH, Sharpe MD, Mirsattari SM. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology.* 2012;78(3):175-81. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31823fcd61
191. Sair HI, Hannawi Y, Li S, Kornbluth J, Demertzi A, Di Perri C, et al. Early Functional Connectome Integrity and 1-Year Recovery in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Radiology.* 2018;287(1):247-55. DOI: 10.1148/radiol.2017162161
192. Bardin JC, Fins JJ, Katz DI, Hersh J, Heier LA, Tabelow K, et al. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain J Neurol.* 2011;134(Pt 3):769-82. DOI: 10.1093/brain/awr005
193. Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V. Functional

- Imaging Reveals Movement Preparatory Activity in the Vegetative State. *Front Hum Neurosci.* 2011;5. DOI: 10.3389/fnhum.2011.00005
194. Bick AS, Leker RR, Ben-Hur T, Levin N. Implementing novel imaging methods for improved diagnosis of disorder of consciousness patients. *J Neurol Sci.* 2013;334(1-2):130-8. DOI: 10.1016/j.jns.2013.08.009
 195. Curley WH, Forgacs PB, Voss HU, Conte MM, Schiff ND. Characterization of EEG signals revealing covert cognition in the injured brain. *Brain J Neurol.* 2018;141(5):1404-21. DOI: 10.1093/brain/awy070
 196. Forgacs PB, Conte MM, Fridman EA, Voss HU, Victor JD, Schiff ND. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol.* 2014;76(6):869-79. DOI: 10.1002/ana.24283
 197. Gibson RM, Fernández-Espejo D, Gonzalez-Lara LE, Kwan BY, Lee DH, Owen AM, et al. Multiple tasks and neuroimaging modalities increase the likelihood of detecting covert awareness in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:950. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00950
 198. Huang Z, Dai R, Wu X, Yang Z, Liu D, Hu J, et al. The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Hum Brain Mapp.* 2014;35(5):1997-2008. DOI: 10.1002/hbm.22308
 199. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med.* 2010;362(7):579-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370
 200. Soar J, Berg KM, Andersen LW, Böttiger BW, Cacciola S, Callaway CW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation.* 2020;156:A80-119. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.09.012
 201. Kim M, Kim B-J, Son W, Kwak Y, Park J, Park S-H, et al. Retrospective 6 month-outcomes and prognostic factors following spontaneous angiogram-negative non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2022;96:12-8. DOI: 10.1016/j.jocn.2021.12.017
 202. Mahadewa T, Golden N, Saputra A, Ryalino C. Modified Revised

- Trauma–Marshall score as a proposed tool in predicting the outcome of moderate and severe traumatic brain injury. *Open Access Emerg Med.* 2018;Volume 10:135-9. DOI: 10.2147/OAEM.S179090
203. MRC CRASH Trial Collaborators. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 2008;336(7641):425-9. DOI: 10.1136/bmj.39461.643438.25
 204. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 2008;5(8):e165; discussion e165. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050165
 205. Sandroni C, Cronberg T, Sekhon M. Brain injury after cardiac arrest: pathophysiology, treatment, and prognosis. *Intensive Care Med.* 2021;47(12):1393-414. DOI: 10.1007/s00134-021-06548-2
 206. Busl KM, Greer DM. Hypoxic-ischemic brain injury: pathophysiology, neuropathology and mechanisms. *NeuroRehabilitation.* 2010;26(1):5-13. DOI: 10.3233/NRE-2010-0531
 207. Barth R, Zubler F, Weck A, Haenggi M, Schindler K, Wiest R, et al. Topography of MR lesions correlates with standardized EEG pattern in early comatose survivors after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2020;149:217-24. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.014
 208. Kinney HC, Korein J, Panigrahy A, Dikkes P, Goode R. Neuropathological findings in the brain of Karen Ann Quinlan. The role of the thalamus in the persistent vegetative state. *N Engl J Med.* 1994;330(21):1469-75. DOI: 10.1056/NEJM199405263302101
 209. Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Sakamoto S, Yamaji S, Maeda K. Regional difference in cerebral blood flow and oxidative metabolism in human cortex. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 1996;37(7):1086-8.
 210. Moseby-Knappe M, Westhall E, Backman S, Mattsson-Carlgren 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.* 2020;46(10):1852-62. DOI: 10.1007/s00134-020-06080-9
 211. 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.* 2017;119:89-94.

DOI: 10.1016/j.resuscitation.2017.06.027

212. Lee KS, Lee SE, Choi JY, Gho Y-R, Chae MK, Park EJ, et al. Useful Computed Tomography Score for Estimation of Early Neurologic Outcome in Post-Cardiac Arrest Patients With Therapeutic Hypothermia. *Circ J.* 2017;81(11):1628-35. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1327
213. Chae MK, Ko E, Lee JH, Lee TR, Yoon H, Hwang SY, et al. Better prognostic value with combined optic nerve sheath diameter and grey-to-white matter ratio on initial brain computed tomography in post-cardiac arrest patients. *Resuscitation.* 2016;104:40-5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.04.001
214. Hwan Kim Y, Ho Lee J, Kun Hong C, Won Cho K, Hoon Yeo J, Ju Kang M, et al. Feasibility of Optic Nerve Sheath Diameter Measured on Initial Brain Computed Tomography as an Early Neurologic Outcome Predictor After Cardiac Arrest. *Mark Courtney D, directeur. Acad Emerg Med.* 2014;21(10):1121-8. DOI: 10.1111/acem.12477
215. Greer D, Scripko P, Bartscher J, Sims J, Camargo E, Singhal A, et al. Serial MRI Changes in Comatose Cardiac Arrest Patients. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):61-7. DOI: 10.1007/s12028-010-9457-8
216. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, Fischbein NJ, Bammer R, Eyngorn I, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke.* 2010;41(8):1665-72. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.582452
217. Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M, Kemp S, Bammer R, Eyngorn I, et al. Prognostic value of diffusion-weighted MRI for post-cardiac arrest coma. *Neurology.* 2020;94(16):e1684-92. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009289
218. Kim J, Kim K, Hong S, Kwon B, Yun ID, Choi BS, et al. Low apparent diffusion coefficient cluster-based analysis of diffusion-weighted MRI for prognostication of out-of-hospital cardiac arrest survivors. *Resuscitation.* 2013;84(10):1393-9. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.04.011
219. Moon HK, Jang J, Park KN, Kim SH, Lee BK, Oh SH, et al. Quantitative analysis of relative volume of low apparent diffusion coefficient value can predict neurologic outcome after cardiac arrest. *Resuscitation.* 2018;126:36-42. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.02.020
220. Jang JH, Park WB, Lim YS, Choi JY, Cho JS, Woo J-H, et al. Combination of S100B and procalcitonin improves prognostic performance compared to either alone in patients with cardiac arrest: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).*

- 2019;98(6):e14496. DOI: 10.1097/MD.00000000000014496
221. Park JS, In YN, You YH, Min JH, Ahn HJ, Yoo IS, et al. Ultra-early neurologic outcome prediction of out-of-hospital cardiac arrest survivors using combined diffusion-weighted imaging findings and quantitative analysis of apparent diffusion coefficient. *Resuscitation*. 2020;148:39-48. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.12.021
222. Jang J, Oh SH, Nam Y, Lee K, Choi HS, Jung S-L, et al. Prognostic value of phase information of 2D T2*-weighted gradient echo brain imaging in cardiac arrest survivors: A preliminary study. *Resuscitation*. 2019;140:142-9. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.05.026
223. Greer D, Scripko P, Bartscher J, Sims J, Camargo E, Singhal A, et al. Serial MRI Changes in Comatose Cardiac Arrest Patients. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):61-7. DOI: 10.1007/s12028-010-9457-8
224. Greer DM, Scripko PD, Wu O, Edlow BL, Bartscher J, Sims JR, et al. Hippocampal magnetic resonance imaging abnormalities in cardiac arrest are associated with poor outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2013;22(7):899-905. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.08.006
225. Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*. 2014;85(2):165-72. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.031
226. Kim SH, Choi SP, Park KN, Youn CS, Oh SH, Choi SM. Early brain computed tomography findings are associated with outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2013;21(1):57. DOI: 10.1186/1757-7241-21-57
227. Langkjær S, Hassager C, Kjaergaard J, Salam I, Thomsen JH, Lippert FK, et al. Prognostic value of reduced discrimination and oedema on cerebral computed tomography in a daily clinical cohort of out-of-hospital cardiac arrest patients. *Resuscitation*. 2015;92:141-7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.03.023
228. Lee BK, Jeung KW, Lee HY, Jung YH, Lee DH. Combining brain computed tomography and serum neuron specific enolase improves the prognostic performance compared to either alone in comatose cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2013;84(10):1387-92. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.026
229. Torbey MT, Geocadin R, Bhardwaj A. Brain arrest neurological outcome scale (BrANOS):

- predicting mortality and severe disability following cardiac arrest. *Resuscitation*. 2004;63(1):55-63. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.03.021
230. Wu O, Batista LM, Lima FO, Vangel MG, Furie KL, Greer DM. Predicting Clinical Outcome in Comatose Cardiac Arrest Patients Using Early Noncontrast Computed Tomography. *Stroke*. 2011;42(4):985-92. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594879
231. Howard RS, Holmes PA, Siddiqui A, Treacher D, Tsiropoulos I, Koutroumanidis M. Hypoxic-ischaemic brain injury: imaging and neurophysiology abnormalities related to outcome. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2012;105(6):551-61. DOI: 10.1093/qjmed/hcs016
232. Wijdicks EF, Campeau NG, Miller GM. MR imaging in comatose survivors of cardiac resuscitation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(8):1561-5.
233. Els T, Kassubek J, Kubalek R, Klisch J. Diffusion-weighted MRI during early global cerebral hypoxia: a predictor for clinical outcome? *Acta Neurol Scand*. 2004;110(6):361-7. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2004.00342.x
234. Newcombe VFJ, Williams GB, Scoffings D, Cross J, Carpenter TA, Pickard JD, et al. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(5):552-61. DOI: 10.1136/jnnp.2009.196246
235. Velly L, Perlberg V, Boulier T, Adam N, Delphine S, Luyt C-E, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol*. 2018;17(4):317-26. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30027-9
236. Gerdes JS, Walther EU, Jaganjac S, Makrigeorgi-Butera M, Meuth SG, Deppe M. Early Detection of Widespread Progressive Brain Injury after Cardiac Arrest: A Single Case DTI and Post-Mortem Histology Study. Kleinschnitz C, directeur. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92103. DOI: 10.1371/journal.pone.0092103
237. Laitio R, Hynninen M, Arola O, Virtanen S, Parkkola R, Saunavaara J, et al. Effect of Inhaled Xenon on Cerebral White Matter Damage in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(11):1120-8. DOI: 10.1001/jama.2016.1933
238. Luyt C-E, Galanaud D, Perlberg V, Vanhauzenhuysse A, Stevens RD, Gupta R, et al. Diffusion Tensor Imaging to Predict Long-term Outcome after Cardiac Arrest.

- Anesthesiology. 2012;117(6):1311-21. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318275148c
239. O'Donnell LJ, Westin C-F. An Introduction to Diffusion Tensor Image Analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(2):185-96. DOI: 10.1016/j.nec.2010.12.004
240. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, Lehericy S, Benali H, Galanaud D. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: A diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(12):3924-33. DOI: 10.1002/hbm.20817
241. Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain*. 2008;131(2):559-72. DOI: 10.1093/brain/awm294
242. Puybasset L, Perlberg V, Unrug J, Cassereau D, Galanaud D, Torkomian G, et al. Prognostic value of global deep white matter DTI metrics for 1-year outcome prediction in ICU traumatic brain injury patients: an MRI-COMA and CENTER-TBI combined study. *Intensive Care Med*. 2022;48(2):201-12. DOI: 10.1007/s00134-021-06583-z
243. van der Eerden AW, Khalilzadeh O, Perlberg V, Dinkel J, Sanchez P, Vos PE, et al. White Matter Changes in Comatose Survivors of Anoxic Ischemic Encephalopathy and Traumatic Brain Injury: Comparative Diffusion-Tensor Imaging Study. *Radiology*. 2014;270(2):506-16. DOI: 10.1148/radiol.13122720
244. Lee JW, Sreepada LP, Bevers MB, Li K, Scirica BM, Santana da Silva D, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy After Cardiac Arrest. *Neurology*. 2022;98(12):e1226-37. DOI: 10.1212/WNL.0000000000013297
245. Choi S, Park K, Ryu S, Kang T, Kim H, Cho S, et al. Use of S-100B, NSE, CRP and ESR to predict neurological outcomes in patients with return of spontaneous circulation and treated with hypothermia. *Emerg Med J*. 2016;33(10):690-5. DOI: 10.1136/emered-2015-205423
246. Ekmektzoglou KA, Xanthos T, Papadimitriou L. Biochemical markers (NSE, S-100, IL-8) as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation. *Resuscitation*. 2007;75(2):219-28. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.03.016
247. Kim J, Choi BS, Kim K, Jung C, Lee JH, Jo YH, et al. Prognostic Performance of Diffusion-Weighted MRI Combined with NSE in Comatose Cardiac Arrest Survivors Treated with

- Mild Hypothermia. *Neurocrit Care*. 2012;17(3):412-20. DOI: 10.1007/s12028-012-9773-2
248. Oksanen T, Tiainen M, Skrifvars MB, Varpula T, Kuitunen A, Castrén M, et al. Predictive power of serum NSE and OHCA score regarding 6-month neurologic outcome after out-of-hospital ventricular fibrillation and therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2009;80(2):165-70. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.08.017
249. Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, Blennow K, Rosengren L, Rubertsson S. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment. *Resuscitation*. 2011;82(1):26-31. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.10.011
250. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Abe R, Nakada T, et al. Serum S-100B is superior to neuron-specific enolase as an early prognostic biomarker for neurological outcome following cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2009;80(8):870-5. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.05.005
251. Chung-Esaki HM, Mui G, Mlynash M, Eynhorn I, Catabay K, Hirsch KG. The neuron specific enolase (NSE) ratio offers benefits over absolute value thresholds in post-cardiac arrest coma prognosis. *J Clin Neurosci*. 2018;57:99-104. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.08.020
252. Pfeifer R, Franz M, Figulla HR. Hypothermia after cardiac arrest does not affect serum levels of neuron-specific enolase and protein S-100b: NSE and S-100b during hypothermia after CA. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(9):1093-100. DOI: 10.1111/aas.12386
253. Vondrakova D, Kruger A, Janotka M, Malek F, Dudkova V, Neuzil P, et al. Association of neuron-specific enolase values with outcomes in cardiac arrest survivors is dependent on the time of sample collection. *Crit Care*. 2017;21(1):172. DOI: 10.1186/s13054-017-1766-2
254. You Y, Park JS, Min J, Yoo I, Ahn HJ, Cho Y, et al. The usefulness of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid to predict neurological prognosis in cardiac arrest survivors who underwent target temperature management: A prospective observational study. *Resuscitation*. 2019;145:185-91. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.09.027
255. 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.* 2019;76(1):64. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3223
256. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, Tonner PH, Hasslacher J, Joannidis M, et al. Neuron-Specific Enolase Predicts Poor Outcome After Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management: A Multicenter Study on 1,053 Patients. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1145-51. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002335
257. Zellner T, Gärtner R, Schopohl J, Angstwurm M. NSE and S-100B are not sufficiently predictive of neurologic outcome after therapeutic hypothermia for cardiac arrest. *Resuscitation.* 2013;84(10):1382-6. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.03.021
258. Rana OR, Schröder JW, Baukloh JK, Saygili E, Mischke K, Schiefer J, et al. Neurofilament light chain as an early and sensitive predictor of long-term neurological outcome in patients after cardiac arrest. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):1322-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.016
259. Wihersaari L, Ashton NJ, Reinikainen M, Jakkula P, Pettilä V, Hästbacka J, et al. Neurofilament light as an outcome predictor after cardiac arrest: a post hoc analysis of the COMACARE trial. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):39-48. DOI: 10.1007/s00134-020-06218-9
260. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The Prognostic Value of Serum Neuron-Specific Enolase in Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ai J, directeur. PLoS ONE.* 2014;9(9):e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680
261. Syafrita Y, Nora Fitri. Analysis of Neuron Specific Enolase Serum Levels in Traumatic Brain Injury. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2021;5(4):1218-22. DOI: 10.32539/bsm.v5i4.413
262. Thelin EP, Jeppsson E, Frostell A, Svensson M, Mondello S, Bellander B-M, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury; relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity. *Crit Care Lond Engl.* 2016;20:285. DOI: 10.1186/s13054-016-1450-y
263. Kurakina AS, Semenova TN, Guzanova EV, Nesterova VN, Schelchkova NA, Mukhina IV, et al. Prognostic Value of Investigating Neuron-Specific Enolase in Patients with Ischemic Stroke. *Sovrem Tekhnologii V Meditsine.* 2021;13(2):68-72. DOI: 10.17691/stm2021.13.2.08
264. Tawk RG, Grewal SS, Heckman MG, Rawal B, Miller DA, Edmonston D, et al. The

- Relationship Between Serum Neuron-Specific Enolase Levels and Severity of Bleeding and Functional Outcomes in Patients With Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2016;78(4):487-91. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001140
265. Gofton TE, Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(10):557-66. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.183
266. Zhang L-T, Xu X, Han H, Cao S-M, Li L-L, Lv J, et al. The value of NSE to predict ICU mortality in patients with septic shock: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(40):e30941. DOI: 10.1097/MD.00000000000030941
267. Zingler VC, Krumm B, Bertsch T, Fassbender K, Pohlmann-Eden B. Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: A multimodal approach combining neurobiochemical and. *Eur Neurol. Basel: S. Karger AG; 2003;49(2):79*.
268. Grippo A, Carrai R, Scarpino M, Spalletti M, Lanzo G, Cossu C, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):641-8. DOI: 10.1111/ane.12659
269. Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin CD, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015. *Resuscitation*. 2015;95:202-22. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.018
270. Bender A, Howell K, Frey M, Berlis A, Naumann M, Buheitel G. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest. *J Neurol*. 2012;259(11):2481-3. DOI: 10.1007/s00415-012-6573-8
271. Scarpino M, Lolli F, Lanzo G, Carrai R, Spalletti M, Valzania F, et al. Does a combination of ≥ 2 abnormal tests vs. the ERC-ESICM stepwise algorithm improve prediction of poor neurological outcome after cardiac arrest? A post-hoc analysis of the ProNeCA multicentre study. *Resuscitation*. 2021;160:158-67. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.12.003
272. 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*. 2020;46(5):963-72. DOI: 10.1007/s00134-019-05921-6
273. Zhou SE, Maciel CB, Ormseth CH, Beekman R, Gilmore EJ, Greer DM. Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients.

- Resuscitation. 2019;139:343-50. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.03.035
274. Kongpolprom N, Cholkraisuwat J. Neurological Prognostications for the Therapeutic Hypothermia among Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2018;22(7):509-18. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_500_17
275. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, Cronberg T, Friberg H, Hoedemaekers C, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Resuscitation.* 2014;85(12):1779-89. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.08.011
276. Westhall E, Rosén I, Rossetti AO, van Rootselaar A-F, Wesenberg Kjaer T, Friberg H, et al. Interrater variability of EEG interpretation in comatose cardiac arrest patients. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2015;126(12):2397-404. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.03.017
277. 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.03.012
278. 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b94f0
279. Noirhomme Q, Lehembre R, Lugo ZDR, Lesenfants D, Luxen A, Laureys S, et al. Automated analysis of background EEG and reactivity during therapeutic hypothermia in comatose patients after cardiac arrest. *Clin EEG Neurosci.* 2014;45(1):6-13. DOI: 10.1177/1550059413509616
280. Rossetti AO, Tovar Quiroga DF, Juan E, Novy J, White RD, Ben-Hamouda N, et al. Electroencephalography Predicts Poor and Good Outcomes After Cardiac Arrest: A Two-Center Study. *Crit Care Med.* 2017;45(7):e674-82. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002337
281. 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. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eaa1e7

282. Oh SH, Park KN, Shon Y-M, Kim Y-M, Kim HJ, Youn CS, et al. Continuous Amplitude-Integrated Electroencephalographic Monitoring Is a Useful Prognostic Tool for Hypothermia-Treated Cardiac Arrest Patients. *Circulation*. 2015;132(12):1094-103. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015754
283. 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 Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2018;129(8):1660-8. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.05.016
284. 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. DOI: 10.1186/s13054-017-1693-2
285. Schorr B, Schlee W, Arndt M, Lulé D, Kolassa I-T, Lopez-Rolon A, et al. Stability of auditory event-related potentials in coma research. *J Neurol*. 2015;262(2):307-15. DOI: 10.1007/s00415-014-7561-y
286. 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. DOI: 10.1016/j.bja.2018.06.029
287. 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. DOI: 10.1093/brain/aww065
288. Rankin J. Cerebral Vascular Accidents in Patients over the Age of 60: II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15. DOI: 10.1177/003693305700200504
289. A randomized clinical study of cardiopulmonary-cerebral resuscitation: design, methods, and patient characteristics. *Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group*. *Am J Emerg Med*. 1986;4(1):72-86.
290. Balouris SA, Raina KD, Rittenberger JC, Callaway CW, Rogers JC, Holm MB. Development and validation of the Cerebral Performance Categories-Extended (CPC-E). *Resuscitation*. 2015;94:98-105. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.05.013
291. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma*. 1998;15(8):573-85. DOI: 10.1089/neu.1998.15.573

292. Banks JL, Marotta CA. Outcomes Validity and Reliability of the Modified Rankin Scale: Implications for Stroke Clinical Trials: A Literature Review and Synthesis. *Stroke*. 2007;38(3):1091-6. DOI: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6
293. Raina KetkiD, Callaway Clifton, Rittenberger JonC, Holm MargoB. Neurological and functional status following cardiac arrest: Method and tool utility. *Resuscitation*. 2008;79(2):249-56. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.06.005
294. Haywood K, Whitehead L, Nadkarni VM, Achana F, Beesems S, Böttiger BW, et al. COSCA (Core Outcome Set for Cardiac Arrest) in Adults: An Advisory Statement From the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation*. 2018;137(22). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000562
295. Sandroni C, D'Arrigo S, Nolan JP. Prognostication after cardiac arrest. *Crit Care*. 2018;22(1):150. DOI: 10.1186/s13054-018-2060-7
296. Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, Berg RA, Bhanji F, Biarent D, et al. Cardiac Arrest and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Statement for Healthcare Professionals From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Circulation*. 2015;132(13):1286-300. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000144
297. 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. *Resuscitation*. 2009;80(8):876-80. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2009.04.045
298. Tong JT, Eyngorn I, Mlynash M, Albers GW, Hirsch KG. Functional Neurologic Outcomes Change Over the First 6 Months After Cardiac Arrest: *Crit Care Med*. 2016;44(12):e1202-7. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001963
299. Becker LB, Aufderheide TP, Geocadin RG, Callaway CW, Lazar RM, Donnino MW, et al. Primary Outcomes for Resuscitation Science Studies: A Consensus Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(19):2158-77. DOI:

10.1161/CIR.0b013e3182340239

300. Gray AT, Krejci ST, Larson MD. Neuromuscular blocking drugs do not alter the pupillary light reflex of anesthetized humans. *Arch Neurol.* 1997;54(5):579-84. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550170055014
301. Sharshar T, Porcher R, Siami S, Rohaut B, Bailly-Salin J, Hopkinson NS, et al. Brainstem responses can predict death and delirium in sedated patients in intensive care unit. *Crit Care Med.* 2011;39(8):1960-7. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821b843b
302. Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, et al. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project. *JAMA.* 2020;324(11):1078. DOI: 10.1001/jama.2020.11586
303. Essandoh S, Sakae M, Miller J, Glare PA. A cautionary tale from critical care: resolution of myoclonus after fentanyl rotation to hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):e4-6. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.08.005
304. Han PKJ, Arnold R, Bond G, Janson D, Abu-Elmagd K. Myoclonus secondary to withdrawal from transdermal fentanyl: case report and literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(1):66-72. DOI: 10.1016/s0885-3924(01)00370-0
305. Ghaziuddin N, Iqbal A, Khetarpal S. Myoclonus during prolonged treatment with sertraline in an adolescent patient. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11(2):199-202. DOI: 10.1089/104454601750284126
306. Caviness JN, Evidente VGH. Cortical myoclonus during lithium exposure. *Arch Neurol.* 2003;60(3):401-4. DOI: 10.1001/archneur.60.3.401
307. Gentry JL, Peterson C. Death Delusions and Myoclonus: Acyclovir Toxicity. *Am J Med.* 2015;128(7):692-4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.03.001
308. Laughlin TP, Newberg LA. Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. *Anesth Analg.* 1985;64(1):80-2.
309. Yates AM, Wolfson AB, Shum L, Kehrl T. A descriptive study of myoclonus associated with etomidate procedural sedation in the ED. *Am J Emerg Med.* 2013;31(5):852-4. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.02.042
310. Sarva H, Panichpisal K. Gentamicin-induced myoclonus: a case report and literature review of antibiotics-induced myoclonus. *The Neurologist.* 2012;18(6):385-8. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3182704d78
311. Spina Silva T, Dal-Prá Ducci R, Zorzetto FP, Braatz VL, de Paola L, Kowacs PA.

- Meropenem-induced myoclonus: a case report. *Seizure*. 2014;23(10):912-4. DOI: 10.1016/j.seizure.2014.06.017
312. Striano P, Zara F, Coppola A, Ciampa C, Pezzella M, Striano S. Epileptic myoclonus as ciprofloxacin-associated adverse effect. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2007;22(11):1675-6. DOI: 10.1002/mds.21456
313. Vural A, Tezer FI. Myoclonus induced by haloperidol in the intensive care unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(3):E41. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11080179
314. Velasco SL, Sierra-Hidalgo F, Rodríguez RMC, Guerreo AJM, Morales JR. Flecainide-induced myoclonus. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(2):65-6. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000025
315. Janssen S, Bloem BR, van de Warrenburg BP. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol*. 2017;264(8):1559-66. DOI: 10.1007/s00415-016-8357-z
316. Freund B, Kaplan PW. Myoclonus After Cardiac Arrest: Where Do We Go From Here? *Epilepsy Curr*. 2017;17(5):265-72. DOI: 10.5698/1535-7597.17.5.265
317. Huotari A-M, 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. DOI: 10.1093/bja/aeh022
318. San-juan D, Chiappa KH, Cole AJ. Propofol and the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2010;121(7):998-1006. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.12.016
319. Ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, Van Weerden TW, Bos AF. Prognostic Significance of Amplitude-Integrated EEG during the First 72 Hours after Birth in Severely Asphyxiated Neonates. *Pediatr Res*. 2004;55(6):1026-33. DOI: 10.1203/01.pdr.0000127019.52562.8c
320. 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. DOI: 10.1007/s00134-015-3834-x
321. Veselis RA, Reinsel R, Marino P, Sommer S, Carlon GC. The effects of midazolam on the EEG during sedation of critically ill patients. *Anaesthesia*. 1993;48(6):463-70. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb07063.x

322. 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. DOI: 10.1177/1550059417715389
323. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2008;119(8):1705-19. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.016
324. Banoub M, Tetzlaff JE, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. *Anesthesiology.* 2003;99(3):716-37. DOI: 10.1097/00000542-200309000-00029
325. Langeron O, Vivien B, Paqueron X, Saillant G, Riou B, Coriat P, et al. Effects of propofol, propofol-nitrous oxide and midazolam on cortical somatosensory evoked potentials during sufentanil anaesthesia for major spinal surgery. *Br J Anaesth.* 1999;82(3):340-5. DOI: 10.1093/bja/82.3.340
326. Amorim E, Ghassemi MM, Lee JW, Greer DM, Kaplan PW, Cole AJ, et al. Estimating the False Positive Rate of Absent Somatosensory Evoked Potentials in Cardiac Arrest Prognostication. *Crit Care Med.* 2018;46(12):e1213-21. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003436
327. Arch AE, Chiappa K, Greer DM. False positive absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2014;85(6):e97-8. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.015
328. Oishi T, Triplett JD, Laughlin RS, Hocker SE, Berini SE, Hoffman EM. Short-Acting Neuromuscular Blockade Improves Inter-rater Reliability of Median Somatosensory Evoked Potentials in Post-cardiac arrest Prognostication. *Neurocrit Care.* 2022; DOI: 10.1007/s12028-022-01601-4
329. Schwender D, Rimkus T, Haessler R, Klasing S, Pöppel E, Peter K. Effects of increasing doses of alfentanil, fentanyl and morphine on mid-latency auditory evoked potentials. *Br J Anaesth.* 1993;71(5):622-8. DOI: 10.1093/bja/71.5.622
330. Schwender D, Klasing S, Madler C, Pöppel E, Peter K. Midlatency auditory evoked potentials and purposeful movements after thiopentone bolus injection. *Anaesthesia.* 1994;49(2):99-104. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03362.x
331. Yppärilä H, Nunes S, Korhonen I, Partanen J, Ruokonen E. The effect of interruption to

- propofol sedation on auditory event-related potentials and electroencephalogram in intensive care patients. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8(6):R483-490. DOI: 10.1186/cc2984
332. Heinke W, Kenntner R, Gunter TC, Sammler D, Olthoff D, Koelsch S. Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology.* 2004;100(3):617-25. DOI: 10.1097/00000542-200403000-00023
333. Kim J-W, Kim P-J, Kim H-G, Shin TJ. Changes of auditory stimulus processing in sevoflurane-induced sedation. *Neurosci Lett.* 2019;698:121-5. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.01.018
334. Reinsel RA, Veselis RA, Wronski M, Marino P. The P300 event-related potential during propofol sedation: a possible marker for amnesia? *Br J Anaesth.* 1995;74(6):674-80. DOI: 10.1093/bja/74.6.674
335. Engelhardt W, Friess K, Hartung E, Sold M, Dierks T. EEG and auditory evoked potential P300 compared with psychometric tests in assessing vigilance after benzodiazepine sedation and antagonism. *Br J Anaesth.* 1992;69(1):75-80. DOI: 10.1093/bja/69.1.75
336. Uhrig L, Janssen D, Dehaene S, Jarraya B. Cerebral responses to local and global auditory novelty under general anesthesia. *NeuroImage.* 2016;141:326-40. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.004
337. Kirsch M, Guldenmund P, Ali Bahri M, Demertzi A, Baquero K, Heine L, et al. Sedation of Patients With Disorders of Consciousness During Neuroimaging: Effects on Resting State Functional Brain Connectivity. *Anesth Analg.* 2017;124(2):588-98. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001721
338. Fritz HG, Holzmayr M, Walter B, Moeritz K-U, Lupp A, Bauer R. The effect of mild hypothermia on plasma fentanyl concentration and biotransformation in juvenile pigs. *Anesth Analg.* 2005;100(4):996-1002. DOI: 10.1213/01.ANE.0000146517.17910.54
339. Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S. The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 1995;11:95-106.
340. Nolan JP, Soar J. Temperature control after cardiac arrest: friend or foe. *Curr Opin Crit Care.* 2022;28(3):244-9. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000943
341. 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. DOI: 10.1007/s00134-022-06620-5
342. Coselli JS, Crawford ES, Beall AC, Mizrahi EM, Hess KR, Patel VM. Determination of brain temperatures for safe circulatory arrest during cardiovascular operation. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(6):638-42. DOI: 10.1016/s0003-4975(10)64766-2
343. 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. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f089d
344. Stecker MM, Cheung AT, Pochettino A, Kent GP, Patterson T, Weiss SJ, et al. Deep hypothermic circulatory arrest: I. Effects of cooling on electroencephalogram and evoked potentials. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):14-21. DOI: 10.1016/s0003-4975(00)01592-7
345. Bouwes A, Binnekade JM, Zandstra DF, Koelman JHTM, van Schaik IN, Hijdra A, et al. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. *Neurology.* 2009;73(18):1457-61. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf98f4
346. Rothstein TL. Therapeutic hypothermia and reliability of somatosensory evoked potentials in predicting outcome after cardiopulmonary arrest. *Neurocrit Care.* 2012;17(1):146-9. DOI: 10.1007/s12028-012-9696-y
347. Lang M, Welte M, Syben R, Hansen D. Effects of hypothermia on median nerve somatosensory evoked potentials during spontaneous circulation. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2002;14(2):141-5. DOI: 10.1097/00008506-200204000-00009
348. Zanatta P, Bosco E, Comin A, Mazzarolo AP, Di Pasquale P, Forti A, et al. Effect of mild hypothermic cardiopulmonary bypass on the amplitude of somatosensory-evoked potentials. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014;26(2):161-6. DOI: 10.1097/ANA.0000000000000016
349. Codeluppi L, Ferraro D, Marudi A, Valzania F. False positive absent somatosensory evoked potentials in cardiac arrest with therapeutic hypothermia. *Resuscitation.* 2014;85(11):e183-184. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.08.012
350. Leithner C, Ploner CJ, Hasper D, Storm C. Does hypothermia influence the predictive value of bilateral absent N20 after cardiac arrest? *Neurology.* 2010;74(12):965-9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181d5a631
351. Golan E, Barrett K, Alali AS, Duggal A, Jichici D, Pinto R, et al. Predicting neurologic outcome after targeted temperature management for cardiac arrest: systematic review

- and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1919-30. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000335
352. Taccone F, Cronberg T, Friberg H, Greer D, Horn J, Oddo M, et al. How to assess prognosis after cardiac arrest and therapeutic hypothermia. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(1):202. DOI: 10.1186/cc13696
353. Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2002;4 Suppl 3:S47-54.
354. 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.08.012
355. Azabou E, Navarro V, Kubis N, Gavaret M, Heming N, Cariou A, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2018;22(1):184. DOI: 10.1186/s13054-018-2104-z
356. Schreckenberger M, Lange-Asschenfeldt C, Lochmann M, Mann K, Siessmeier T, Buchholz H-G, et al. The thalamus as the generator and modulator of EEG alpha rhythm: a combined PET/EEG study with lorazepam challenge in humans. *NeuroImage.* 2004;22(2):637-44. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.047
357. Frot M, Mauguière F. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (SII area) in humans. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 1999;9(8):854-63. DOI: 10.1093/cercor/9.8.854
358. Liebenthal E, Ellingson ML, Spanaki MV, Prieto TE, Ropella KM, Binder JR. Simultaneous ERP and fMRI of the auditory cortex in a passive oddball paradigm. *NeuroImage.* 2003;19(4):1395-404. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00228-3
359. Minks E, Jurák P, Chládek J, Chrástina J, Halánek J, Shaw DJ, et al. Mismatch negativity-like potential (MMN-like) in the subthalamic nuclei in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm.* 2014;121(12):1507-22. DOI: 10.1007/s00702-014-1221-3
360. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(1):140-4. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.04.001
361. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. Differential Contribution of

- Frontal and Temporal Cortices to Auditory Change Detection: fMRI and ERP Results. *NeuroImage*. 2002;15(1):167-74. DOI: 10.1006/nimg.2001.0970
362. 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. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.01.017
363. Sabri M, Liebenthal E, Waldron EJ, Medler DA, Binder JR. Attentional modulation in the detection of irrelevant deviance: a simultaneous ERP/fMRI study. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(5):689-700. DOI: 10.1162/jocn.2006.18.5.689
364. Schröger E. On the detection of auditory deviations: a pre-attentive activation model. *Psychophysiology*. 1997;34(3):245-57. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02395.x
365. Vaquero L, Ramos-Escobar N, Cucurell D, François C, Putkinen V, Segura E, et al. Arcuate fasciculus architecture is associated with individual differences in pre-attentive detection of unpredicted music changes. *NeuroImage*. 2021;229:117759. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117759
366. Crottaz-Herbette S, Menon V. Where and when the anterior cingulate cortex modulates attentional response: combined fMRI and ERP evidence. *J Cogn Neurosci*. 2006;18(5):766-80. DOI: 10.1162/jocn.2006.18.5.766
367. Kiehl KA, Laurens KR, Duty TL, Forster BB, Liddle PF. Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*. 2001;38(1):133-42.
368. Li Y, Wang L-Q, Hu Y. Localizing P300 generators in high-density event-related potential with fMRI. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2009;15(3):MT47-53.
369. Nishitani N, Ikeda A, Nagamine T, Honda M, Mikuni N, Taki W, et al. The role of the hippocampus in auditory processing studied by event-related electric potentials and magnetic fields in epilepsy patients before and after temporal lobectomy. *Brain J Neurol*. 1999;122 (Pt 4):687-707. DOI: 10.1093/brain/122.4.687
370. Rektor I, Kaňovský P, Bareš 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*. 2003;114(3):463-71. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00388-7
371. Barry RJ, Steiner GZ, De Blasio FM, Fogarty JS, Karamacoska D, MacDonald B. Components in the P300: Don't forget the Novelty P3! *Psychophysiology*. 2020;57(7):e13371. DOI: 10.1111/psyp.13371

372. Rohaut B, Faugeras F, Chausson N, King J-R, Karoui IE, Cohen L, et al. Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia*. 2015;66:279-92. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.014
373. Bruno M-A, Majerus S, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Gosseries O, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol*. 2012;259(6):1087-98. DOI: 10.1007/s00415-011-6303-7
374. Bruno M-A, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol*. 2011;258(7):1373-84. DOI: 10.1007/s00415-011-6114-x
375. Elmer J, Steinberg A. Auditory evoked responses have limited utility after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2020;154:115-6. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.06.038
376. Glimmerveen AB, Ruijter BJ, Keijzer HM, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Association between somatosensory evoked potentials and EEG in comatose patients after cardiac arrest. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2019;130(11):2026-31. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.08.022
377. van Putten MJAM. The N20 in post-anoxic coma: are you listening? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2012;123(7):1460-4. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.10.049
378. 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. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2018.12.007
379. Mettenburg JM, Agarwal V, Baldwin M, Rittenberger JC. Discordant Observation of Brain Injury by MRI and Malignant Electroencephalography Patterns in Comatose Survivors of Cardiac Arrest following Therapeutic Hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016;37(10):1787-93. DOI: 10.3174/ajnr.A4839
380. 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*. 2023;109801. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109801
381. Nolan JP, Berg RA, Andersen LW, Bhanji F, Chan PS, Donnino MW, et al. Cardiac Arrest

- and Cardiopulmonary Resuscitation Outcome Reports: Update of the Utstein Resuscitation Registry Template for In-Hospital Cardiac Arrest: A Consensus Report From a Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia). *Circulation*. 2019;140(18). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000710
382. Fayol P, Carrière H, Habonimana D, Preux P-M, Dumond J-J. Version française de l'entretien structuré pour l'échelle de devenir de Glasgow (GOS) : recommandations et premières études de validation. *Ann Réadapt Médecine Phys*. 2004;47(4):142-56. DOI: 10.1016/j.annrmp.2004.01.004
383. 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*. 2022;36(3):727-37. DOI: 10.1007/s12028-021-01308-y
384. Topalidou M, Kase D, Boraud T, Rougier NP. A Computational Model of Dual Competition between the Basal Ganglia and the Cortex. *eNeuro*. 2018;5(6):ENEURO.0339-17.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0339-17.2018
385. Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*. 2004;92(1-2):67-99. DOI: 10.1016/j.cognition.2003.10.011
386. Purucker E, Nguyen HN, Lammert F, Koch A, Matern S. Central pontine myelinolysis and myocardial infarction following severe hypoglycemia. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1406-7. DOI: 10.1007/s001340000592
387. Boly M, Garrido MI, Gosseries O, Bruno M-A, Boveroux P, Schnakers C, et al. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science*. 2011;332(6031):858-62. DOI: 10.1126/science.1202043

Table des figures

Figure 1 - Les outils de pronostication des troubles de conscience	18
Figure 2 - Délais de réalisation recommandés pour les différents tests neuropronostiques dans le coma post-anoxique et valeurs pronostiques associées.	54
Figure 3 - Représentation schématique des différents outils utilisés dans la neuropronostication des comas, en fonction de la voie sensorielle évaluée et du niveau neurologique de génération de la réponse mesurée.....	67 and 72
Figure 4 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte post-ACR.	80
Figure 5 - Fraction d'anisotropie moyenne des faisceaux arqués chez les patients post-ACR et dans un groupe contrôle de sujets sains.....	82
Figure 6 - Représentation tractographique des faisceaux arqués et PEA tardifs pour un patient de chaque groupe dans le contexte post-ACR.....	83
Figure 7 – Prévalence des lésions temporales, frontales et des noyaux gris centraux à l'IRM cérébrale chez les patients MMN+ et MMN- dans le contexte post-ACR	84
Figure 8 - Prévalence des lésions temporales, frontales et des noyaux gris centraux à l'IRM cérébrale chez les patients P3+ et P3- dans le contexte post-ACR.....	84
Figure 9 - Amplitude et latence des PEA tardifs dans les groupes MMN-/P3-, MMN-/P3+ et MMN+/P3+ de patients post-ACR.	85
Figure 10 - Résultats neurophysiologiques : pourcentage d' EEG « Bénins » selon la classification ACNS et présence d'une onde N20 aux PES dans les trois groupes de patients post-ACR	86
Figure 11 - Devenir à 3 mois des patients post-ACR : pourcentage de patients décédés ou n'ayant pas récupéré la conscience (GOSE 1-2).....	87
Figure 12 – Paramètres pronostiques des différents tests utilisés, calculés chez les patients post-ACR.	90
Figure 13 – Comparaison des délais écoulés jusqu'à l'évaluation pronostique dans les quatre groupes de patients en contexte non post-ACR.....	100
Figure 14 – Evaluation clinique initiale des patients non post-ACR selon l'échelle de GCS et CRSr	100

Figure 15 – Etiologie des troubles de conscience dans les quatre groupes de patients non post-ACR.	102
Figure 16 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR, lésions frontales, temporales, pariétales et des NGC	103
Figure 17 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR, lésions frontales, temporales et pariétales bilatérales	104
Figure 18 - Analyse morphologique de l'IRM cérébrale des patients dans le contexte non post-ACR, lésions du tronc cérébral	105
Figure 19 – Prévalence des lésions temporales, frontales, pariétales, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral à l'imagerie cérébrale chez les patients MMN+ et MMN- dans le contexte non post-ACR.....	106
Figure 20 - Prévalence des lésions temporales, frontales, pariétales, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral à l'imagerie cérébrale chez les patients P3+ et P3- dans le contexte non post-ACR.	106
Figure 21 - Amplitude et latence des PEA tardifs dans les 4 groupes de patients non post-ACR.	108
Figure 22 - Résultats neurophysiologiques: pourcentage d'EEG réactifs, "Bénins" selon la classification ACNS et présence d'une onde N20 aux PES dans les trois groupes de patients non post-ACR.	109
Figure 23 - Pronostic à trois mois: pourcentage de patients décédés ou n'ayant pas récupéré la conscience (GOSE 1-2), chez les patients non-ACR.	113
Figure 24 - Pronostic à trois mois: distribution selon le score GOSE dans les 4 groupes de patients non-ACR.	113
Figure 25 – Paramètres pronostiques des différents tests utilisés, calculés chez les patients non post-ACR.....	116
Figure 26 – Exemple illustré de trois patients du groupe MMN-/P3+ présentant des lésions significatives du tronc cérébral d'étiologies différentes.....	117 and 122
Figure 27 – Exemple illustré de deux patients du groupe MMN-/P3+ présentant des lésions temporales bilatérales significatives d'étiologies différentes	121

Sauf mention contraire, les figures sont de l'auteure.

Table des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques de l'arrêt cardiaque et facteurs pronostiques initiaux dans les trois groupes de patients post-ACR.....	79
Tableau 2 - Devenir des patients à trois mois de l'évaluation pronostique des patients post-ACR.	88
Tableau 3 - Tableau de contingence permettant de calculer les paramètres pronostiques des réponses MMN et P3 pour la prédiction d'un retour à la conscience dans le contexte post-ACR.	89
Tableau 4. Caractéristiques cliniques, étiologie du trouble de conscience et facteurs pronostiques initiaux dans les quatre groupes de patients non post-ACR.....	99
Tableau 5 – Amplitudes et latences des PEA tardifs dans les 4 groupes de patients non post-ACR.	107
Tableau 6 – Pronostic neurologique à trois mois de l'évaluation dans les 4 groupes de patients non post-ACR.....	112
Tableau 7 - Tableau de contingence permettant de calculer les paramètres pronostiques des réponses MMN et P3 pour la prédiction d'un retour à la conscience dans le contexte non post-ACR.	115

Sauf mention contraire, les figures sont de l'auteure.

Annexes

Annexe n°1 – Coma Recovery Scale revised, ou échelle de récupération du coma, version française. Source : Livret d'évaluation et d'administration, Giacino et Kalmar 2008.

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE ©2008 Formulaire de rapport									
Patient :					Date atteinte cérébrale :				
Etiologie :					Date admission :				
Diagnostic initial :		Date :							
		Examineur:							
 FONCTION AUDITIVE									
4 – Mouvement systématique sur demande*									
3 – Mouvement reproductible sur demande*									
2 – Localisation de sons									
1 – Réflexe de sursaut au bruit									
0 – Néant									
 FONCTION VISUELLE									
5 – Reconnaissance des objets*									
4 – Localisation des objets : atteinte*									
3 – Poursuite visuelle*									
2 – Fixation*									
1 – Réflexe de clignement à la menace									
0 – Néant									
 FONCTION MOTRICE									
6 – Utilisation fonctionnelle des objets*									
5 – Réaction motrice automatique*									
4 – Manipulation d'objets*									
3 – Localisation des stimulations nociceptives*									
2 – Flexion en retrait									
1 – Posture anormale stéréotypée									
0 – Néant / Flaccidité									
 FONCTION OROMOTRICE/VERBALE									
3 – Production verbale intelligible*									
2 – Production vocale / Mouvements oraux									
1 – Réflexes oraux									
0 – Néant									
 COMMUNICATION									
2 – Fonctionnelle : exacte*									
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle*									
0 – Néant									
 ÉVEIL									
3 – Attention									
2 – Ouverture des yeux sans stimulation									
1 – Ouverture des yeux avec stimulation									
0 – Aucun éveil									
 SCORE TOTAL									

Indique l'émergence de l'état de conscience minimale *

Indique un état de conscience minimale *

Annexe n°2 - Entretien structuré pour l'échelle du Glasgow Outcome Scale Extended (GOSE).
 Source : Fayol et al. 2004 (382).

CONSCIENCE	
1 Le sujet est-il capable de répondre aux ordres simples ou de dire un mot ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
	(2)
INDEPENDANCE AU DOMICILE	
2a Le sujet est-il capable de se prendre en charge à domicile, sans aide, pendant 24 H. si nécessaire ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>Pour répondre "Oui" le sujet doit être capable de se prendre en charge dans les différentes activités de la vie quotidienne pendant 24 H. si nécessaire, même si en ce moment ce n'est pas le cas. Ceci comprend la capacité à planifier et à mener à bien les activités suivantes : toilette, habillage, préparation d'un repas pour soi-même, réponse au téléphone et résolution des problèmes domestiques mineurs. Le sujet doit être capable d'exécuter ces activités sans incitation ni rappel et peut être laissé seul durant la nuit. Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 2b.</p>	
2b Le sujet est-il capable de se prendre en charge à domicile, sans aide, pendant 8 H. si nécessaire ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>Pour répondre "Oui" le sujet doit être capable de se prendre en charge dans les différentes activités de la vie quotidienne pendant au moins 8 H durant la journée si nécessaire, même si en ce moment ce n'est pas le cas.</p>	
	(4) (3)

2c Avant le traumatisme le sujet était-il capable de se prendre en charge ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

INDEPENDANCE EN DEHORS DU DOMICILE	
3a Le sujet est-il capable de faire ses courses sans aide ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>Ceci inclut la capacité de planifier les achats, de les payer, et de se comporter de façon appropriée en public. Si le sujet ne fait pas habituellement ses courses, répondre à la question comme s'il avait à les faire.</p>	
	(4)

3b Avant le traumatisme le sujet était-il capable de faire ses courses sans aide ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

4a Le sujet est-il capable de se déplacer dans la localité sans aide ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>Le sujet peut conduire, utiliser les transports en commun ou prendre un taxi (le commander par téléphone, donner les instructions au chauffeur).</p>	
	(4)

4b Avant le traumatisme, le sujet était-il capable de se déplacer dans la localité sans aide ?	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

TRAVAIL	
<p>5a Le sujet est-il capable actuellement de travailler à son niveau antérieur ?</p> <p>Si le sujet était à la recherche d'un travail avant le traumatisme, répondre "Oui" si le traumatisme n'a pas affecté ses chances d'obtenir un travail ou le niveau de travail qu'il pouvait espérer. Si le sujet était étudiant avant le traumatisme, répondre "Oui" si sa capacité à suivre des études n'a pas été affectée. Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 5b.</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (6) (5)
<p>5b Importance de la restriction du travail : 1) réduction de la capacité de travail 2) uniquement capable de travailler en milieu protégé ou dans un travail non compétitif ou incapable de travailler</p>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2

<p>5c Avant le traumatisme, le sujet avait-il un travail ou était-il à la recherche d'un emploi (répondre "Oui") ou ni l'un ni l'autre (répondre "Non") ?</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
VIE SOCIALE ET LOISIRS	
<p>6a Le sujet est-il capable de poursuivre des relations sociales régulières et d'avoir des activités de loisirs en dehors du domicile ?</p> <p>Si le sujet n'a pas repris toutes ses activités de loisirs, mais qu'il n'est pas gêné par des difficultés physiques ou mentales, répondre "Oui". S'il a arrêté ses activités en raison d'un manque d'intérêt ou de motivation répondre "Non". Si vous avez répondu "Oui", ne répondez pas à la question 6b.</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>6b Importance de la restriction des activités sociales ou de loisirs : par rapport à avant le traumatisme</p> <p>1) participe un peu moins : moins de deux fois moins souvent 2) participe beaucoup moins : plus de deux fois moins souvent 3) participe rarement, pour ne pas dire jamais</p>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 (7) (6) (5)

<p>6c Avant le traumatisme le sujet prenait-il part à des activités sociales régulières et à des activités de loisirs en dehors du domicile ?</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
FAMILLE ET AMIS	
<p>7a Y-a-t-il eu des problèmes psychologiques ayant conduit à des ruptures familiales ou amicales toujours présentes actuellement ?</p> <p>Les modifications typiques de la personnalité post-traumatique sont : l'impulsivité, l'irritabilité, l'anxiété, l'indifférence à autrui, les changements d'humeur, la dépression et le comportement irresponsable ou infantin. Si vous avez répondu "Non", ne répondez pas à la question 7b.</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non
<p>7b Importance des ruptures ou des tensions :</p> <p>1) occasionnelles : moins d'une fois par semaine 2) fréquentes : une fois par semaine ou plus mais tolérable 3) constantes : quotidiennes et intolérables.</p>	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 (7) (6) (5)

<p>7c Avant le traumatisme y avait-il des problèmes avec la famille ou les amis ? Si tel était le cas mais si ces problèmes se sont aggravés de façon marquée, répondre quand même "Non".</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

REPRISE D'UNE VIE NORMALE	
<p>8a Existe-t-il actuellement d'autres problèmes dus au traumatisme et qui affectent la vie quotidienne ?</p> <p>Les autres problèmes typiquement rapportés après un traumatisme crânien sont : céphalées, vertiges, fatigue, sensibilité au bruit ou à la lumière, ralentissement, manque de mémoire et difficultés de concentration.</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non (7) (8)

<p>8b Existait-il des problèmes du même ordre avant le traumatisme ? Si tel était le cas mais si ces problèmes se sont aggravés de façon marquée, répondre quand même "Non".</p>	<input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non

Épilepsie : Depuis le traumatisme le sujet a-t-il présenté des crises d'épilepsie ? oui non
Lui a-t-on dit qu'il risquait de faire des crises d'épilepsie ? oui non

Quel est le facteur le plus important du devenir ?

le traumatisme crânien : ____ un traumatisme non crânien ou une maladie : ____ un mélange des deux : ____

Cotation : le score global du patient est basé sur l'indication de la catégorie de devenir la moins bonne. Reportez-vous aux recommandations pour de plus amples informations concernant la passation de l'entretien et la cotation.

Bonne récupération :

Niveau supérieur 8
Niveau inférieur 7

Handicap modéré :

Niveau supérieur 6
Niveau inférieur 5

Handicap sévère :

Niveau supérieur 4
Niveau inférieur 3

État végétatif persistant 2

(Décès) (1)

Discordances dans l'évaluation neuropronostique des troubles de conscience

Résumé :

La pronostication du devenir neurologique est une étape cruciale de la prise en charge des patients présentant un trouble de conscience. Elle s'appuie sur un principe fondamental de multimodalité, qui concerne à la fois les techniques utilisées (cliniques, radiologiques, neurophysiologiques et biochimiques) et les fonctions cérébrales explorées. Ce principe essentiel permet de s'assurer de n'ignorer aucune fonction cérébrale pouvant témoigner d'une conscience résiduelle et d'éviter de poser à tort des décisions de limitations thérapeutiques chez un patient ayant un espoir de récupération. Les discordances entre modalités d'évaluation rendent l'interprétation du bilan délicate et peuvent en affecter la compréhension par les proches. Dans ce travail, nous passons d'abord en revue les discordances pouvant être anticipées et expliquées par de mauvaises conditions de réalisation ou d'interprétation des différents outils neuro-pronostiques. D'autres discordances sont liées au mécanisme physiopathologique sous-jacent au trouble de conscience, qui peut affecter certaines fonctions cérébrales et en préserver d'autres. Ici, nous nous sommes particulièrement intéressés aux discordances au sein des résultats de potentiels évoqués auditifs tardifs (MMN et P3), et en particulier le profil MMN-/P3+. Ces deux réponses, lorsqu'elles sont présentes, ont été associées à un bon pronostic d'éveil. Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique d'une part chez des patients présentant un trouble de conscience secondaire à un arrêt cardio-respiratoire (ACR) puis d'autre part sur les autres causes de troubles de conscience. Les patients de profil discordant MMN-/P3+ semblent présenter une plus grande prévalence de lésions au niveau des régions impliquées dans l'intégration de l'information auditive, en particulier les régions temporales, mais également les noyaux gris centraux chez les patients post-ACR et le tronc cérébral chez les patients non post-ACR. La P3 semble plus robuste que la MMN vis-à-vis de la présence de lésions cérébrales focales. Ces résultats, bien que méritant d'être confirmés sur de plus grands effectifs, aident à la compréhension des bilans pronostiques discordants, ils incitent à les interpréter avec prudence et à la lumière des données de l'analyse radiologique.

Spécialité : Neurologie

Mots clés français : [\[coma\]](#) [\[troubles de la conscience\]](#) [\[pronostic\]](#) [\[potentiels évoqués auditifs\]](#) [\[arrêt cardiaque\]](#) [\[neurophysiologie\]](#) [\[hypoxie-ischémie du cerveau\]](#)

Forme ou Genre :

[fMeSH : Dissertation universitaire](#)

[Rameau : Thèses et écrits académiques](#)

Université de Paris
UFR de médecine
15 Rue de l'École de Médecine
75006 Paris