



Signatures électrophysiologiques des dysfonctions cognitives associées aux troubles de la conscience

Fabrice Ferré

► To cite this version:

Fabrice Ferré. Signatures électrophysiologiques des dysfonctions cognitives associées aux troubles de la conscience. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30333 . tel-04368961

HAL Id: tel-04368961

<https://theses.hal.science/tel-04368961>

Submitted on 2 Jan 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.



THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE**

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Fabrice FERRE

Le 19 décembre 2022

**Signatures électrophysiologiques des dysfonctions cognitives
associées aux troubles de la conscience**

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences**

Unité de recherche :

ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)

Thèse dirigée par

Stein SILVA et Fabien PERRIN

Jury

Mme Aurore THIBAUT, Rapporteur

Mme Marzia DE LUCIA, Rapporteur

M. Eric AZABOU, Examineur

Mme Céline CAPPE, Examinatrice

M. Stein SILVA, Directeur de thèse

M. Fabien PERRIN, Co-directeur de thèse

“The brain is a mystery and even more so in these states”

Habla con ella, Pedro Almodóvar

SOMMAIRE

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	5
I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	6
II. LA CONSCIENCE	8
A. Généralités	8
B. Un modèle théorique : l'espace de travail neuronal global (Global Neuronal Workspace, GNW)	9
C. Attention sélective et conscience d'accès	10
D. La conscience de soi	11
1. Conscience de soi	11
2. Reconnaissance de soi : perception d'un stimulus autoréférentiel	13
3. Mémoire autobiographique	14
III. LES ÉTATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE	17
A. Taxonomie des états de conscience altérée	17
1. Coma	17
2. Syndrome d'éveil non-répondant	18
3. État de conscience minimale	19
4. Émergence de l'état de conscience minimale	19
B. Potentiels évoqués cognitifs explorés	21
1. Négativité de discordance	22
2. P3	23
3. N400	28
4. Perception consciente et non-consciente	32
C. Dissociation cortico-comportementale	34
1. Définition(s)	34
2. Modulation intentionnelle consciente	36
3. Activité corticale d'ordre supérieur	40
D. Principaux enjeux pronostiques	41
IV. LE DELIRIUM	43
A. Taxonomie du delirium	43
B. Le delirium observé en réanimation	45
C. Le delirium lié aux formes sévères de la COVID-19	49
1. Mécanismes physiopathologiques	49
2. Un cadre théorique : encéphalopathie frontale liée au COVID-19	51
D. Le delirium en réanimation : un nouveau modèle d'état de conscience altérée ?	52
V. HYPOTHESES DE TRAVAIL	56
CHAPITRE 2 : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES	57
I. ARTICLE 1. COVERT SELF-PROCESSING IN PATIENTS WITH DISORDERS OF CONSCIOUSNESS	57
A. Présentation de l'article	57
B. Article	57
II. ARTICLE 2. IMPAIRMENT OF CENTRAL LANGUAGE PROCESSING IN CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS WITH DELIRIUM	84
A. Présentation de l'article	84
B. Article	84
III. ARTICLE 3. MULTIDIMENSIONAL HIGHER-ORDER COGNITIVE DYSFUNCTION IN CRITICALLY ILL (COVID-19) PATIENTS WITH DELIRIUM	119
A. Présentation de l'article	119
B. Article	119
CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE	165
I. INTERETS THEORIQUES ET PRATIQUES	166
A. Synthèse des principaux résultats	166

1.	<u>DoC</u>	166
2.	<u>Delirium</u>	167
B.	États transitionnels	168
1.	<u>Coma</u>	168
2.	<u>Delirium</u>	169
C.	Réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN)	170
II.	LIMITES	172
A.	Limites des évaluations comportementales.....	172
B.	Limites méthodologiques	173
1.	<u>Manque de sensibilité des réponses électrophysiologiques</u>	173
2.	<u>Manque de standardisation du (pré)traitement des données EEG</u>	176
III.	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	177
	<u>RÉFÉRENCES</u>	179
	<u>ANNEXES</u>	202
	ANNEXE 1. COGNITIVE TEST FOR DELIRIUM (CTD)	203
	ANNEXE 2. INTENSIVE CARE DELIRIUM SCREENING CHECKLIST (ICDSC)	207
	ANNEXE 3. ÉVALUATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE COGNITIVE MULTIDIMENSIONNELLE A L'AIDE D'UNE BATTERIE (MEEG) DE PARADIGMES AUDITIFS	208
	ANNEXE 4. PLAN EXPERIMENTAL DU PROJET DE RECHERCHE 'DESIGN'	210

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Quelles sont les capacités cognitives résiduelles après une lésion cérébrale ? Quelle est leur valeur prédictive de récupération d'un état de conscience ? Les dysfonctions cognitives associées au delirium de réanimation peuvent-elles être caractérisées ? Pour essayer de répondre à ces questions dont les enjeux neuroscientifiques et médicaux sont majeurs, une littérature riche s'est intéressée à l'étude des capacités et processus cérébraux des sujets sains ou des patients présentant un trouble de la conscience. Certaines fonctions cognitives comme le maintien actif et durable d'une information en mémoire de travail ou la réalisation de comportements intentionnels sont intrinsèquement associées à la conscience. Néanmoins, les évidences obtenues en neurosciences auprès de certains états pathologiques de patients non-répondants pour lesquels l'accès direct à la prise de conscience n'était pas possible, témoignent d'une dissociation possible entre capacités cognitives cérébrales et manifestations comportementales. C'est dans ce contexte que nos travaux de recherche s'inscrivent. Nous allons décrire dans un premier temps les propriétés et les particularités de la conscience, notamment dans sa dimension polysémique. Nous verrons alors le caractère singulier de la reconnaissance de soi, attribut évidemment engagé dans la conscience auto-noétique. Nous examinerons ensuite les enseignements fournis par l'étude neurophysiologique des états de conscience altérée secondaires à une agression cérébrale sévère et arriverons à la conclusion que des stimuli élaborés peuvent être traités par le cerveau de sujets conscients et non conscients. Nous décrirons alors ce concept de conscience occulte représentée par la dissociation qu'il peut exister entre des capacités cognitives d'ordre supérieur préservées et l'absence de réponse comportementale. Ce concept sera mis en perspective du défi pronostique qu'il sous-tend et qui représente un enjeu majeur dans l'évaluation des patients non-répondants. Les résultats issus de notre contribution expérimentale sur une grande cohorte de patients atteints de troubles de la conscience mettront en relief leur capacité à traiter un stimulus auto-référentiel indépendamment de leur statut comportemental. La valeur prédictive d'une évolution neurologique favorable de ce découplage sera discutée. Nous nous intéresserons ensuite à l'état de delirium, une désorganisation aiguë et globale du fonctionnement cérébral caractérisée par un trouble attentionnel transitoire fréquemment observé chez les patients hospitalisés en réanimation dans un état critique, dont l'occurrence est reconnue comme un puissant prédicteur de déclin cognitif. Par l'utilisation de méthodes d'explorations électrophysiologiques multidimensionnelles, nous décrirons les dysfonctions cognitives

polymorphes occultes associées à la phase aiguë de cet état. C'est ainsi que nous proposerons d'inscrire le delirium comme étant un nouveau modèle de dissociation cognitivo-comportementale inhérente aux états de conscience altérée. Enfin, nous ferons quelques critiques de notre travail et proposerons des voies de recherche afin de progresser, encore davantage, dans notre compréhension diagnostique et pronostique des états transitionnels de conscience altérée.

II. LA CONSCIENCE

A. Généralités

L'étude neuroscientifique de la conscience et de ses corrélats a connu d'importantes avancées ces dernières années. Les progrès réalisés permettent une meilleure compréhension de nombreuses fonctions cognitives (attention, mémoire, langage...) (Dehaene *et al.*, 2014; Giacino *et al.*, 2014).

La conscience peut être défini comme un état neurologique d'éveil ou de vigilance (niveau de conscience, « *arousal* ») caractérisé par la possibilité de prise de conscience (contenu de conscience, « *awareness* ») de contenus divers (perceptions, souvenirs, émotions...), permettant ainsi de définir une expérience subjective (Laureys *et al.*, 2009).

Cette capacité à vivre une expérience subjective est concernée par 3 intuitions centrales : il s'agit d'un phénomène robuste qui appelle une explication, qui est intimement lié à l'activité du cerveau, et qui a une influence importante sur le comportement (Tononi and Edelman, 1998; Zeman, 2001).

N'ayant, par définition, pas d'accès direct à la prise de conscience subjective d'un individu, une représentation mentale sera qualifiée de consciente si elle est rapportable, c'est-à-dire que l'identité de cette représentation peut être communiquée par un comportement verbal ou non (Weiskrantz, 1997; Naccache, 2006).

Lorsque l'étude observationnelle concerne un patient en état de conscience altéré, sonder ses « pensées et sentiments » se limite à une évaluation du potentiel de perception du monde extérieur et d'interaction volontaire avec celui-ci. En pratique, cela peut se faire par un examen attentif et répété du comportement moteur spontané et de la capacité du patient à formuler des réponses comportementales reproductibles, volontaires, intentionnelles et soutenues à des stimuli auditifs, tactiles, visuels ou nociceptifs.

Dans ce contexte, 3 propriétés semblent spécifiquement associées au traitement conscient (Dehaene and Naccache, 2001; Rohaut and Naccache, 2017) : (i) le maintien actif et durable

d'une information en mémoire de travail, (ii) le développement de stratégies (flexibilité mentale), et (iii) le comportement intentionnel spontané.

Différents auteurs ont proposé d'intégrer l'ensemble des données obtenues en neurobiologie (Crick and Koch, 1990), neurophysiologie et imagerie fonctionnelle sur les corrélats neuronaux de l'accès conscient, afin de proposer des modèles permettant de rendre compte de l'ensemble de ces résultats. Un des principaux modèles théoriques régulièrement étudié et cité ces dernières années est l'espace de travail neuronal global (*Global Neuronal Workspace*, GNW) (Dehaene and Naccache, 2001; Dehaene and Changeux, 2011).

B. Un modèle théorique : l'espace de travail neuronal global (*Global Neuronal Workspace*, GNW)

Ce modèle proposé par Stanislas Dehaene, Jean-Pierre Changeux et Lionel Naccache s'inspire directement de l'hypothèse formulée par Baars, qui décrit la conscience comme l'activité d'une « *collection distribuée de modules spécialisés équipés d'une mémoire de travail, société dont le contenu peut être transmis à l'ensemble du système* » (Baars, 1988; Baars, 1993). Dans ce modèle, à chaque instant de nombreux réseaux cérébraux modulaires traitent des informations de manière inconsciente. Une information représentée localement au sein d'un de ces modules n'accéderait au contenu conscient du sujet que si et seulement si elle est mobilisée par un phénomène d'amplification attentionnelle descendante ('*top-down*') et se propage alors, par le biais de nombreux neurones à axones longs, distribués à travers l'ensemble du cortex cérébral, pour former un état d'activité cohérente à l'échelle globale du cerveau. Cette propriété de connectivité à longue distance de ces neurones au sein d'un espace de travail permet, lorsqu'ils sont durablement activés, de rendre l'information amplifiée accessible à de nombreux processus mentaux tels que la catégorisation perceptive, la mémorisation à long terme, l'évaluation et l'action volontaire. Cette disponibilité globale de l'information à travers cet espace de travail neuronal global correspondrait précisément à ce dont nous faisons l'expérience sous la forme d'une conscience perceptive. Les régions associatives préfrontales et pariétales seraient particulièrement riches en neurones appartenant à cet espace de travail global (**Figure 1**).

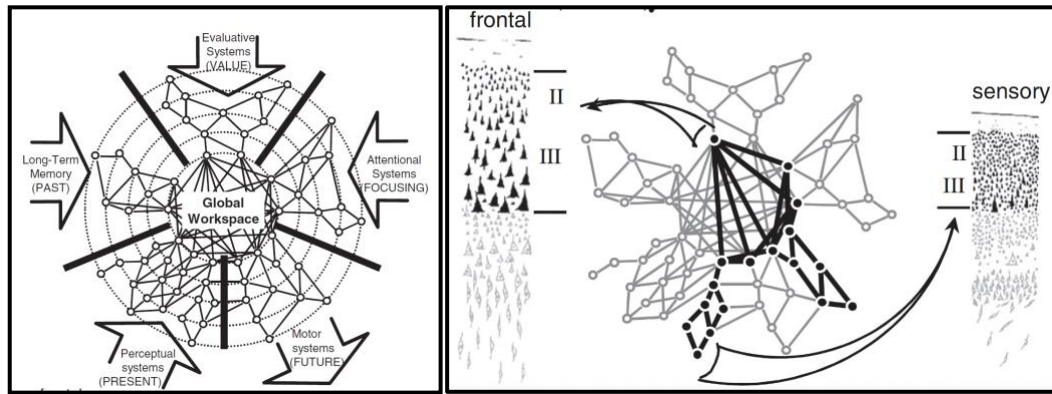


Figure 1. L'hypothèse d'un espace de travail neuronal global (GNW) propose que les zones associatives de perception, de motricité, d'attention, de mémoire et d'évaluation s'interconnectent pour former un espace unifié de haut niveau où les informations sont largement partagées et retransmises aux processeurs de niveau inférieur. Le GNW est caractérisé par sa connectivité massive, rendue possible par des couches II/III épaisses avec de grandes cellules pyramidales envoyant des axones cortico-corticaux à longue distance, particulièrement dense dans le cortex préfrontal (Dehaene and Naccache, 2001; Dehaene and Changeux, 2011).

Finalement, les signatures neuronales du traitement conscient sont définies par des activations cérébrales tardives et prolongées mobilisant des réseaux thalamo-corticaux cohérents à longue distance impliquant particulièrement les régions associatives fronto-pariétales (Dehaene *et al.*, 2006).

Dans la mesure où l'attention permet de sélectionner une information et de maintenir son traitement à un niveau élaboré, une des interrogations soulevées par ce modèle est de déterminer le rôle de l'attention (notamment exogène) pour la prise de conscience d'un stimulus (Chica and Bartolomeo, 2012; Chica *et al.*, 2012).

C. Attention sélective et conscience d'accès

L'accès conscient doit être distingué du concept d'attention. La définition de l'attention donnée par William James (1890), « *la prise de possession par l'esprit, sous une forme claire et vive, d'un élément parmi ce qui semble être plusieurs simultanément possibles* », confond deux processus qui sont maintenant clairement séparés en neuroscience cognitive (par exemple, Posner and Dehaene, 1994; Huang, 2010) : la sélection et l'accès. La sélection (ou attention

sélective), se réfère à la séparation des informations pertinentes et non pertinentes, l'isolement d'un objet ou d'un emplacement, en fonction de sa saillance ou sa pertinence par rapport aux autres objectifs, et l'amplification de ses attributs sensoriels. L'accès se réfère à « *prendre possession de l'esprit* ».

Des preuves empiriques indiquent que la sélection peut se produire sans traitement conscient (Koch and Tsuchiya, 2007) :

- L'attention spatiale sélective peut être attirée par l'emplacement d'un stimulus cible qui reste invisible (Bressan and Pizzighello, 2008).
- L'attention sélective peut également amplifier le traitement des stimuli qui restent inconscients (Naccache *et al.*, 2002).
- Dans les affichages simples avec une seule cible, l'accès conscient peut se produire indépendamment de l'attention sélective (Wyart and Tallon-Baudry, 2008).
- En revanche, dans les affichages encombrés, la sélection semble être une condition préalable à l'accès conscient : lorsque nous sommes confrontés à plusieurs stimuli concurrents, nous avons besoin d'une sélection attentionnelle pour avoir un accès conscient à un seul d'entre eux (Dehaene and Naccache, 2001).

Ces résultats indiquent que l'attention sélective et l'accès conscient sont des concepts liés mais dissociables qui doivent être soigneusement séparés. Dans ce contexte, l'attention sélective devrait être considérée comme un moyen de réguler les informations qui accèdent au traitement conscient. Les capacités de modulation et d'amplification attentionnelle jouent un rôle dans la mobilisation active de l'information et son accès à la conscience.

D. La conscience de soi

1. Conscience de soi

Au-delà de la conscience perceptive, correspondant à une expérience à la fois objective (la perception) et subjective (le ressenti, les « qualia »), la conscience réflexive ou conscience de soi se trouve à un degré cognitif supérieur. Elle correspond à l'attention portée à soi-même, à ses états psychiques, à sa personne, par un sentiment ou une intuition intérieure. Grâce à cette conscience dite « auto-noétique » ou à ce « sentiment d'identité », le sujet se reconnaît lui-même

comme étant une personne unique ayant une identité et une histoire particulière (Tulving, 2002; Duval *et al.*, 2009). Il est le héros d'un récit personnel profondément conditionné par les circonstances.

A un niveau supérieur, la conscience de soi peut également être définie comme la capacité de prendre conscience de ses propres états mentaux et corporels (par exemple, perceptions, attitudes, opinions, intentions d'agir) comme étant ses propres états mentaux et corporels (« méta-conscience » ou « méta-représentation de soi ») (Vogeley and Fink, 2003). Assigner une perspective à la première personne revient à centrer son propre espace expérientiel multimodal sur son propre corps, opérant ainsi dans un cadre de référence égocentrique. L'adoption d'une perspective à la première personne est nécessaire pour la conscience de soi, mais n'est pas suffisante. En effet, deux aspects sont intriqués dans la conscience de soi. Le soi est à la fois un ensemble de représentations mentales personnelles et multidimensionnelles que l'on a sur nous-mêmes et le phénomène de conscience de soi qui lui est associé. Il est à la base de notre identité individuelle et de notre sentiment de continuité au cours du temps. Mais, l'existence et le rôle d'autrui dans la construction de représentations mentales personnelles semblent essentiels ; c'est pourquoi le soi apparaît en relation étroite avec notre capacité à inférer des représentations ou des états mentaux à autrui ('théorie de l'esprit') (Premack and Woodruff, 1978; Call and Tomasello, 2008). Bien que les études portant sur le soi et celles portant sur la théorie de l'esprit soient souvent distinctes, il semble que ces deux concepts partagent des processus communs. Cette idée est confortée par les récentes études d'imagerie cérébrale qui mettent en évidence l'activation d'un réseau neuronal commun (constitué principalement du cortex préfrontal médian et du précuneus) (Mars *et al.*, 2012). Ainsi, notre capacité à se représenter nos pensées et celles de l'autre semble avoir une origine cérébrale similaire. Conscience de soi et conscience de l'autre peuvent donc s'envisager dans une interaction bidirectionnelle à l'origine du fondement de notre identité individuelle et de la compréhension d'autrui, assurant ainsi la régulation des comportements et le bon déroulement des interactions sociales. Finalement, la conscience de soi est un concept complexe qui nécessite notamment une représentation de soi par rapport à l'autre.

La conscience de soi pourrait aussi être étudiée dans sa forme minimale : 'soi mental' (Damasio, 2003), 'noyau du soi' (Damasio, 1999) ou 'soi minimal' (Gallagher, 2000). Dans ce contexte, Northoff et Bermpohl supposent que le traitement autoréférentiel, qui permet de distinguer les stimuli liés à son propre soi de ceux qui ne sont pas pertinents pour ses propres préoccupations, est au cœur du soi (Northoff and Bermpohl, 2004; Northoff *et al.*, 2006).

2. Reconnaissance de soi : perception d'un stimulus autoréférentiel

La conscience de soi peut être étudiée en tant que reconnaissance de soi (Zeman, 2001). La reconnaissance de soi fait référence à notre capacité à reconnaître notre identité et/ou notre propre corps comme étant les nôtres. Chez les patients non-communicants, les stimuli autoréférentiels tels que l'utilisation du propre prénom du patient ou de son propre visage (à l'aide d'un miroir) sont plus efficaces pour explorer leur réactivité que les stimuli non liés au soi. Souvent, les réponses comportementales spécifiques aux stimuli liés au soi sont parmi les premiers signes annonciateurs d'une récupération ultérieure de la conscience, comme en témoignent certains rapports de cas bien documentés (Laureys *et al.*, 2004). Dans les interactions sociales quotidiennes, le fait d'entendre notre propre prénom capte notre attention et donne lieu à un sentiment de conscience de soi. Ainsi, le propre prénom d'une personne est un stimulus saillant intrinsèquement significatif chargé d'un contenu émotionnel (Oswald *et al.*, 1960; Perrin *et al.*, 2015). L'extrême saillance de la présentation de son propre prénom ou de son propre visage a été mise en évidence dans diverses études expérimentales et cliniques. Certaines d'entre elles suggèrent que ces stimuli autoréférentiels sont si puissants qu'ils peuvent « capter l'attention pour ensuite amener le stimulus à la conscience » (Mack *et al.*, 2002).

Les gens remarquent parfois que leur propre prénom a été mentionné dans une conversation à laquelle ils n'étaient pas consciemment attentifs (effet « cocktail party »). En effet, les participants impliqués dans une tâche d'écoute dichotique détectent plus facilement l'occurrence de leur propre prénom joué dans l'oreille ignorée que des mots ordinaires (Wood and Cowan, 1995). Un analogue visuel de ce paradigme d'attention sélective auditive a été proposé (Wolford and Morrison, 1980). Les jugements de parité de deux chiffres cibles encadrant un mot à ignorer étaient ralentis lorsque le mot était le prénom du participant. D'autres études utilisant la présentation visuelle rapide en série (*Rapid Serial Visual Presentation*, RSVP) ont indiqué que les participants ne faisaient pas de clignement attentionnel (détection d'une cible entravée par la détection d'un cible immédiatement préalable) pour leur propre prénom, alors qu'ils le faisaient pour d'autres prénoms (Shapiro *et al.*, 1997). De plus, l'effet de cécité de répétition (sous-estimation du nombre de cibles identiques) était atténué lorsque la cible était le prénom du participant. Toutes ces études suggèrent que le prénom est un stimulus qui capte automatiquement l'attention et provoque une distraction.

La détection particulièrement facile de son prénom dans les expériences habituellement réalisées avec des participants sains est cohérente avec les recherches qui ont montré une détection puissante du propre prénom dans des situations de conscience réduite. La présentation auditive du prénom du participant pendant son sommeil peut le réveiller (Oswald *et al.*, 1960). De plus, après une anesthésie générale, la réactivité du patient à son prénom survient en premier, avant la réactivité à la douleur et au bruit (Kurtz *et al.*, 1977).

La détection plus facile de son propre prénom pourrait être expliquée par sa familiarité. En effet, le prénom est un élément d'information que nous traitons dans la modalité auditive dès la petite enfance (Mandel *et al.*, 1995). La propriété émotionnelle pourrait également être un facteur qui joue un rôle dans la facilité de détection de son prénom ou dans le changement momentané d'attention que son prénom peut produire. Dans ce contexte, c'est le niveau d'éveil émotionnel (état d'excitation) qui le rendrait plus facile à détecter (Schimmack and Derryberry, 2005).

En résumé, l'occurrence de son propre prénom dans l'environnement est particulièrement susceptible de déclencher momentanément un déplacement involontaire de l'attention. La réponse cognitive inhérente à la présentation de son propre prénom est liée à la charge perceptive activée par la saillance singulière de ce stimulus autoréférentiel au sein de la mémoire autobiographique d'un individu.

3. Mémoire autobiographique

La mémoire autobiographique est la capacité de se souvenir d'événements passés de sa propre vie. D'après Conway, la mémoire autobiographique intègre les composantes sémantique, épisodique et exécutive (Conway and Pleydell-Pearce, 2000). La mémoire épisodique consiste à se souvenir d'événements passés spécifiques avec les détails du contexte. En revanche, la mémoire sémantique fait référence à la connaissance de faits concernant le monde et notre vie (Tulving, 2002). Ainsi, la mémoire autobiographique stocke l'ensemble des informations (composante sémantique) et des souvenirs spécifiques (composante épisodique) d'un individu qui ont été accumulés depuis son plus jeune âge et qui lui permettent de construire un sentiment d'identité et de continuité impliquant la conscience auto-noétique (Eustache *et al.*, 2000).

Un souvenir autobiographique spécifique correspond à la remémoration consciente et détaillée d'un événement unique du passé caractérisé par un sentiment de reviviscence. Ce souvenir est

le fruit de la récupération simultanée de souvenirs épisodiques et des connaissances sémantiques liées au même événement, sous l'influence des processus exécutifs de la mémoire de travail (Conway and Pleydell-Pearce, 2000). Ces processus exécutifs sont un ensemble hiérarchisé de processus de sélection, élaborés en fonction des croyances, buts et désirs actuels de l'individu, afin de satisfaire au principe de cohérence de soi (Conway and Pleydell-Pearce, 2000).

Les processus de récupération d'un souvenir autobiographique, caractérisés par un état de reviviscence de la situation d'encodage (accès concomitant à la conscience de représentations épisodiques et sémantiques), véritable « *voyage mental dans le temps* » (Wheeler *et al.*, 1997; Tulving, 2002), impliquerait un vaste réseau cérébral, et notamment le cortex préfrontal médial, particulièrement impliqué dans le traitement d'un stimulus autoréférentiel permettant d'accéder à la représentation de soi (Cabeza and St Jacques, 2007) (**Figure 2**).

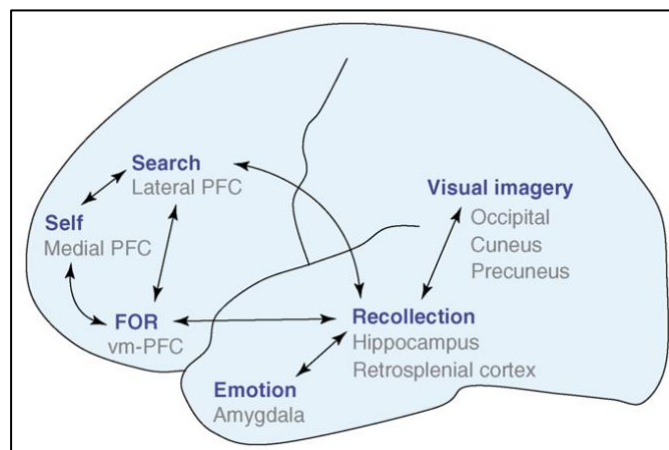


Figure 2. Description simplifiée des composantes les plus cruciales du réseau de récupération de la mémoire autobiographique : (i) les processus de recherche et de contrôle, impliquant le cortex préfrontal (PFC) latéral gauche ; (ii) les processus autoréférentiels, dans le PFC médian ; (iii) le souvenir, impliquant l'hippocampe et le cortex rétrosplénial ; (iv) le traitement des émotions, dans l'amygdale ; (v) l'imagerie visuelle, dans les régions occipitales et cuneus/précuneus ; et (vi) la cohérence de soi ou sentiment d'exactitude (*feeling-of-rightness*, FOR) dans le PFC ventro-médian (vm-PFC). D'après (Cabeza and St Jacques, 2007).

La discrimination possible du propre prénom dans les états d'inconscience, suggère que l'accès à la représentation autobiographique d'un individu permettant la récupération d'un stimulus autoréférentiel peut se faire de façon automatique et involontaire.

III. LES ÉTATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

A. Taxonomie des états de conscience altérée

1. Coma

Le coma est la forme la plus sévère des troubles de la conscience (*Disorders of Consciousness*, DoC). Dans cet état, les patients ont leurs 2 dimensions de la conscience (i.e. niveau et contenu) sévèrement altérées entraînant l'absence d'éveil (défini généralement par une absence d'ouverture des yeux) et de réponses motrices adaptées même en réponse à une stimulation nociceptive. D'après Plum et Posner, le patient comateux n'a aucune conscience de soi et de son environnement (Plum and Posner, 1972).

Le coma est toujours la traduction d'une souffrance de la structure neuro-anatomique qui sous-tend l'éveil : la substance réticulée activatrice ascendante (SRAA), ses noyaux, ses voies de projection corticale ou ses relais thalamiques (Parvizi and Damasio, 2001; Saper *et al.*, 2005). Les neurones de la SRAA ont la particularité d'exercer une action sur de vastes régions corticales et sous-corticales, régulant ainsi les différents états physiologiques que sont l'état de veille et les différents stades de sommeil. Les noyaux constituant la SRAA sont localisés principalement dans la partie postérieure de la protubérance et des pédoncules cérébraux comme en témoignent les comas observés en cas de lésions du tronc cérébral (Parvizi and Damasio, 2003).

Sur le plan comportemental, l'échelle de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) permet de quantifier l'éveil et la conscience de façon standardisée au chevet du patient. Le GCS comporte trois composantes évaluant l'ouverture des yeux et les réponses verbales et motrices (Teasdale and Jennett, 1974). Des échelles de coma incluant les réflexes du tronc cérébral ont également été proposées face à l'utilisation croissante de l'intubation et de la ventilation mécanique rendant la composante verbale du GCS impossible à évaluer chez de nombreux patients dans le coma. Dans ce contexte, l'échelle de Glasgow-Liège (*Glasgow Liège Scale*, GLS) combine le GCS avec cinq réflexes du tronc cérébral (fronto-orbitaire, oculo-céphalique vertical, photomoteur, oculo-céphalique horizontal, et oculo-cardiaque). Plus récemment, le *Full Outline of UnResponsiveness* (FOUR ; qui correspond également au nombre

de composantes testées : oculaire, motrice, tronc cérébral, et fonction respiratoire) permet de tester la réponse à une commande motrice volontaire comme alternative à la composante verbale du GCS (Wijdicks *et al.*, 2005). Même si le FOUR semble avoir une meilleure valeur pronostique de la mortalité hospitalière que le GCS, ces échelles comportementales sont encore insuffisantes pour préciser le pronostic neurologique à plus long terme (McNett *et al.*, 2014).

En général, les patients comateux qui survivent commencent à se réveiller et se rétablissent progressivement en quelques jours ou semaines (Laureys *et al.*, 2009). Cette récupération peut ne pas aller plus loin que l'état végétatif (désormais nommé syndrome d'éveil non-répondant, *unresponsive wakefulness syndrome*, UWS) ou atteindre l'état de conscience minimale (*minimally conscious state*, MCS), ou bien il peut s'agir d'étapes (brèves ou prolongées) vers une récupération plus complète de la conscience (Laureys *et al.*, 2009).

2. Syndrome d'éveil non-répondant

Le terme d'état végétatif a été introduit en 1972 pour décrire les patients survivant à un coma qui, malgré l'absence de signe de conscience, conservent une régulation des fonctions végétatives comme la ventilation, la régulation hémodynamique, les réflexes de déglutition et de toux (Jennett and Plum, 1972). Les patients en état végétatif conservent souvent une alternance de périodes d'éveil spontané et de sommeil (Bekinschtein *et al.*, 2009b). Lorsqu'ils ont les yeux fermés ils sont facilement éveillables, mais l'interaction avec l'examineur ne permet pas de mettre en évidence de comportements ou de réactions témoignant d'une quelconque perception consciente de l'environnement ou d'eux même. Seules des réactions motrices stéréotypées ou réflexes sont observables telle qu'une réaction de retrait, une grimace à la stimulation nociceptive, ou un clignement à la menace visuelle (Multi-Society Task Force on PVS, 1994). En 2010, le terme « syndrome d'éveil non répondant » (*unresponsive wakefulness syndrome* ou UWS) a été proposé (Laureys *et al.*, 2010). Il est intéressant de noter que l'état UWS constitue la situation la plus caricaturale permettant de dissocier le niveau d'éveil du contenu conscient : le patient est éveillé mais ne manifeste aucun comportement conscient.

3. État de conscience minimale

Lorsqu'il existe à l'évidence des signes cliniques d'activité motrice volontaire (orientée ou adaptée), les patients évoluent alors vers un état de conscience minimale (*minimally conscious state*, MCS) (Giacino *et al.*, 2002; Giacino, 2005). Des comportements fluctuants à médiation corticale sont alors observables (Naccache, 2018). Giacino et al. ont mis au point une échelle dédiée au suivi de la récupération des patients présentant un trouble de la conscience : la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Giacino *et al.*, 2004). Cette échelle d'items hiérarchisés définit les critères de sortie d'état végétatif vers l'état de conscience minimale, comme par exemple la poursuite visuelle, une réponse adaptée à la stimulation nociceptive (soustraction du stimulus) ou l'obtention de mouvements sur demande. Les comportements moteurs ne pouvant être totalement réflexes et impliquant un certain degré de programmation intentionnelle d'une réponse motrice plus ou moins complexe, le terme MCS sous-entend la possibilité d'intégration consciente d'une information (Giacino *et al.*, 2002; Giacino, 2005), à la différence des états coma et UWS (**Tableau**).

En 2011, la complexité et l'hétérogénéité comportementale des patients MCS a encouragé sa sous-catégorisation : MCS-plus (MCS+) pour décrire les réponses comportementales de haut niveau (c'est-à-dire réponse aux ordres, verbalisation intelligible ou communication non fonctionnelle), et MCS-moins (MCS-) pour décrire les réponses comportementales de bas niveau (c'est-à-dire poursuite visuelle, localisation de la stimulation nociceptive ou réponse affective occasionnelle tel qu'un sourire ou des pleurs appropriés à des stimuli émotionnels) (Bruno *et al.*, 2011).

4. Émergence de l'état de conscience minimale

La CRS-R définit par ailleurs la sortie de l'état de conscience minimale (*exit-MCS*, EMCS), c'est-à-dire l'entrée dans l'état conscient par l'obtention d'une communication fonctionnelle fiable et cohérente (réponse précise par oui ou par non), ou par l'utilisation fonctionnelle d'objet (Giacino *et al.*, 2002).

Pour améliorer la fiabilité de l'évaluation, la communication fonctionnelle a été définie de manière opérationnelle comme l'obtention de réponses correctes à 6 des 6 questions oui/non d'orientation situationnelle (e.g., est-ce que je touche mon nez ? est-ce que je frappe dans les mains ?) lors de 2 évaluations consécutives. Faute de données suffisantes pour établir une

définition empirique, ces recommandations ont été élaborées sur la base d'un consensus (Giacino *et al.*, 2002).

Cependant, les personnes conscientes présentant des troubles sévères de la cognition auraient des difficultés à atteindre le seuil de précision proposé pour démontrer leur état d'émergence (Bernat, 2002). Une étude portant sur 336 patients répondants en phase de réhabilitation après une lésion cérébrale traumatique a révélé que 22% d'entre eux n'atteignait jamais les réponses correctes requises aux 4 questions de compréhension oui/non du *Cognitive Test for Delirium* (CTD), qui sont certes réputées plus difficile que les questions d'orientation situationnelle normalement recommandées (Nakase-Richardson *et al.*, 2008). En 2009, Nakase-Richardson *et al.* ont évalué l'utilisation d'items à difficulté graduée afin d'identifier un seuil opérationnel de précision plus approprié. Dans ce contexte, la sous-échelle de précision des 10 items oui/non du *Mississippi Aphasia Screening Test* (MAST) évaluant orientation personnelle, orientation situationnelle et capacités de jugements simples a démontré : (i) que 27% des patients manifestaient un état confusionnel (i.e., delirium) selon les critères DSM-IV, et (ii) qu'un quart des patients confus n'était pas capable de reconnaître leur propre prénom (Nakase-Richardson *et al.*, 2009).

Les patients EMCS sont généralement désorientés, atteints de troubles cognitifs (Nakase-Richardson *et al.*, 2008; Nakase-Richardson *et al.*, 2009), inattentifs (Stuss *et al.*, 1999) et inconscients des circonstances entourant leur lésion cérébrale et leur niveau d'invalidité (Bodien *et al.*, 2020). Des perturbations du sommeil, un faible éveil diurne et des troubles de la perception sont les symptômes cliniques qui accompagnent cette phase de récupération (Nakase-Thompson *et al.*, 2004). Les patients EMCS restent largement dépendants pour les activités quotidiennes et ont souvent besoin d'une supervision constante pour assurer leur sécurité (Nakase-Richardson *et al.*, 2009).

Ainsi, le profil cognitif et comportemental associé aux patients EMCS coïncide avec celui d'un delirium. En utilisant un protocole d'évaluation de la confusion (*confusion assessment protocol*, CAP ; 7 items composite évaluant la cognition, la désorientation, l'agitation, la fluctuation des symptômes, la perturbation du cycle veille-sommeil et les symptômes psychotiques) réalisé dans les 7 jours qui suivait le diagnostic EMCS (environ 50 jours après l'ictus), Bodien *et al.* ont mis évidence que 93% des patients ayant obtenu des scores valides étaient dans un état confusionnel aigu et manifestaient principalement des altérations cognitives (attention, mémoire), une désorientation et une agitation, entraînant un handicap sévère. De façon

intéressante, cet état concernait les patients indépendamment de l'étiologie traumatique ou non-traumatique de leur lésion cérébrale initiale (Bodien *et al.*, 2020).

Plusieurs études ont identifié le delirium des patients EMCS comme un indicateur pronostique d'une mauvaise coopération pendant la réhabilitation (Silva *et al.*, 2012) et d'une diminution de la productivité et de l'emploi 1 an après un traumatisme crânien (Nakase-Richardson *et al.*, 2007; Sherer *et al.*, 2008).

	COMA	UWS	MCS-	MCS+	EMCS
Ouverture des yeux	Aucune	Spontanée	Spontanée	Spontanée	Spontanée
Mouvement	Aucune	Reflexe/stéréotypé	Automatique/manipulation objet	Automatique/manipulation objet	Utilisation fonctionnelle objet
Réponse à la douleur	Posture/aucune	Retrait en flexion/posture	Localisation	Localisation	NA
Réponse visuelle	Aucune	Sursaut	Localisation objet/poursuite/fixation	Reconnaissance objet	Reconnaissance objet
Réponse affective	Aucune	Aléatoire	Occasionnelle	Occasionnelle	Occasionnelle
Réponse aux ordres	Aucune	Aucune	Aucune	Reproductible	Cohérente/reproductible
Verbalisation	Aucune	Aucune	Vocalisation aléatoire/aucune	Mots intelligibles	Mots intelligibles
Communication	Aucune	Aucune	Non fiable	Non fiable	Fiable

Tableau. Comparaison des principales caractéristiques comportementales des patients coma, UWS, MCS-, MCS+ et EMCS. D'après (Schnakers, 2020).

B. Potentiels évoqués cognitifs explorés

Pour renforcer l'examen clinique des patients DoC, les modalités d'explorations neurophysiologiques par l'électroencéphalogramme (EEG) et les potentiels évoqués se sont développées (Andre-Obadia *et al.*, 2018). Ces examens non invasifs, peu coûteux et relativement faciles à mettre en œuvre au lit du patient permettent d'évaluer l'état fonctionnel du tronc cérébral et de l'encéphale.

Les potentiels évoqués cognitifs (*event-related potentials*, ERPs) sont des potentiels à latence élevée généralement enregistrés quand un sujet est engagé dans une tâche cognitive (consciente

ou non), quel que soit sa modalité (e.g., auditive, visuelle, olfactive, imagerie mentale). Ces réponses sont le résultat de l'ajustement du cerveau d'un état discordant (haute entropie) à un état ordonné (basse entropie) induit par sa synchronisation avec une tâche particulière (Cek *et al.*, 2010).

Les ERPs correspondent à un état constitué d'une succession d'étapes du traitement hiérarchique de l'information ascendante impliquant différentes fonctions cognitives (attention, mémoire, émotion, langage...) (Andre-Obadia *et al.*, 2018).

Les ERPs peuvent être analysés par rapport l'intensité de la réponse (amplitude) ainsi que le moment où la réponse se produit (latence) par rapport au stimulus.

Parce que la latence des ERPs reflètent les caractéristiques temporelles de l'activité neuronale, ils sont très utiles pour quantifier le moment et la séquence des différentes étapes ou aspects du traitement cognitif, depuis les structures réceptives (cortex primaires) aux cortex associatifs (Deuschl and Eisen, 1999).

Ils indexent non seulement les caractéristiques objectives d'un stimulus (souvent au cours des 200 premières ms), mais également les influences endogènes et exogènes vis-à-vis du stimulus (entre 200 et 1500 ms après l'apparition du stimulus) (Kiefer and Spitzer, 2000; Kutas and Federmeier, 2011).

Chez les patients DoC (notamment UWS et MCS), différents protocoles ERPs utilisant la modalité sensorielle auditive ont été élaborés permettant de détecter des réponses largement considérées comme étant des marqueurs des étapes clés du traitement hiérarchique de l'information menant à la perception.

1. Négativité de discordance

Lors d'un paradigme 'oddball', l'enregistrement d'une catégorisation perceptuelle d'un stimulus auditif rare et déviant délivré au sein d'une série de stimuli standards fréquents permet l'identification d'une réponse corticale particulière : la négativité de discordance ou MMN (*mismatch negativity*) (Naatanen *et al.*, 1978; Ulanovsky *et al.*, 2003) (**Figure 3**). La MMN est une déflexion négative fronto-centrale qui atteint son maximum environ 120 à 220 ms après la présentation du stimulus (Naatanen *et al.*, 1992). Cette réponse correspond à la différence de

trace électrophysiologique calculée en soustrayant la réponse aux stimuli standard des stimuli déviants. Elle est considérée comme un corrélat du déclenchement de l'orientation pré-attentionnelle, automatique, vers le stimulus déviant (Naatanen *et al.*, 1978; Naatanen *et al.*, 1987), bien qu'elle puisse être modulée par l'attention (Naatanen *et al.*, 2007) et influencée par l'activation récurrente des zones frontales (Garrido *et al.*, 2007, 2009).

Depuis les premiers rapports sur la MMN, de nombreux travaux expérimentaux ont été menés pour étudier ses modulations dans différents contextes (voir (Naatanen *et al.*, 2007) pour une revue). Ainsi, la MMN reflète les changements dans une trace de mémoire auditive sensible au contexte et continuellement mise à jour (Sussman and Winkler, 2001). La MMN permet d'accéder au traitement préconscient de la structure temporelle de l'information auditive au-delà du stade sensoriel de base, mais avant qu'elle ne bénéficie de l'attention volontaire ou n'entre dans la perception consciente (« *intelligence primitive* ») (Naatanen *et al.*, 2001).

En raison de cette propriété, la MMN permettrait de (i) sonder les anomalies du traitement auditif cortical résultant d'un dysfonctionnement neurologique, et (ii) suivre le processus de récupération de ces anomalies (Wijnen *et al.*, 2007).

2. P3

La réponse P3 (ou P300) est également évoquée par des paradigmes de type *oddball*. Le stimulus cible peut s'agir, par exemple, d'une tonalité différente dans une série de tonalités similaires, ou de son propre prénom dans une série de prénoms. La composante P3 peut être évoquée de façon passive (en écoutant simplement les stimuli auditifs), ou active (en comptant les stimuli singuliers).

- *P3 à la déviance acoustique*

La composante P3 est la signature la plus étudiée en électrophysiologie cognitive. Les preuves à cet égard l'identifient généralement comme un pic de déflexion positive environ 250-400 ms après la cible, indexant la discrimination perceptive d'événements ou de stimuli saillants (Sutton *et al.*, 1965).

Selon le contexte expérimental, plusieurs hypothèses ont été postulées pour expliquer les mécanismes engagés : stockage en mémoire de travail (les stimuli rares doivent être mémorisés pour être identifiés à nouveau (Polich, 2007)), mise à jour du contexte (les stimuli rares

déclenchent d'avantage la mise à jour du modèle), fermeture de l'époque cognitive et réinitialisation du système de traitement cérébral une fois la décision prise (les stimuli rares sont pertinents (Desmedt and Debecker, 1979)), réactivation du lien stimulus – réponse (les réponses rares nécessitent plus de réactivation) (pour une revue voir (Verleger, 2020)).

La réponse P3 est considérée comme ayant 2 composantes distinctes, la P3a (précoce) et la P3b (tardive) (Polich, 2007).

La P3a, déflexion positive de topographie centro-frontale qui culmine généralement 250 à 300 ms après le début du stimulus, est connue pour être déclenchée de manière ascendante par des stimuli nouveaux et imprévisibles, même s'ils ne sont pas pertinents pour la tâche en cours (Squires *et al.*, 1975). Bien que la P3a soit lié à la MMN, elle est considérée comme l'indice d'un processus distinct dirigé par l'attention. En ce sens, elle serait le corrélat du processus qui accompagne la réorientation de l'attention involontaire déclenchée par des processus indexés par la MMN (Ranganath and Rainer, 2003).

La P3b, plus postérieure et plus tardive (pic à environ 300-350 ms), est considérée comme un indice du déploiement 'top-down' de l'attention sélective sur les stimuli jugés pertinents pour la tâche, et de leur entrée ultérieure dans la conscience et la mémoire de travail (Kok, 2001; Bekinschtein *et al.*, 2009a; Naccache *et al.*, 2015; Rohaut and Naccache, 2017).

Ces ERPs se sont avérés transmettre des informations précieuses dans un cadre clinique, conduisant à des applications qui ont éclairé une variété de questions concernant la nature du traitement perceptif des patients cérébrolésés (Polich and Herbst, 2000; Bekinschtein *et al.*, 2009a; Duncan *et al.*, 2009).

Dans ce contexte, Bekinschtein *et al.* ont développé et expérimenté le paradigme auditif « Local Global » évaluant la réponse cérébrale aux violations de régularité temporelle locale et globale (**Figure 3**) (Bekinschtein *et al.*, 2009a). Chez les volontaires sains, l'effet de déviance locale a systématiquement conduit à une réponse précoce (MMN à 130 msec centrée sur le vertex suivi d'une composante P3a occipito-temporal entre 200 et 300 msec du début du 5ème son) indépendamment de l'attention ou de la présence d'une tâche visuelle concurrente ; alors que l'effet de déviance globale a conduit à une réponse tardive topographiquement plus distribuée (P3b débutant 260 msec après le début du 5ème son et persistant jusqu'à 700 msec) uniquement présente lorsque les sujets étaient attentifs à la détection de la déviance globale (instruction).

- A la lumière de ces résultats, 3 observations ont été faites par les auteurs :
 - i. La présence d'un effet de déviance globale (P3b) est la signature neurale du maintien actif et durable d'une information en mémoire de travail, et donc d'un traitement conscient de cette information.
 - ii. La détection de l'effet de déviance globale nécessite une attention sélective servant de « passerelle » pour accéder au contenu conscient (Dehaene and Changeux, 2011; Chennu and Bekinschtein, 2012).
 - iii. L'absence d'un effet de déviance globale n'exclut pas la possibilité d'un traitement conscient. Un patient pourrait être conscient mais incapable de comprendre les instructions, de maintenir sélectivement son attention, ou d'utiliser sa mémoire de travail pour réaliser la tâche.

- D'un point de vue pronostique :
 - i. A l'échelle individuelle, seuls les patients MCS (ou UWS qui finissaient par récupérer un état conscient dans les jours suivant l'enregistrement), percevaient la déviance globale (Bekinschtein *et al.*, 2009a; Faugeras *et al.*, 2011; Faugeras *et al.*, 2012).
 - ii. La valeur pronostique d'un effet global a récemment été étudiée sur une grande cohorte (n=236) de patients DoC (Perez *et al.*, 2020). Dans ce contexte, la capacité à traiter la déviance sonore globale (effet global) était associée à la récupération d'un état de conscience (EMCS) à 6 mois avec une spécificité et une valeur prédictive positive à 84% et 80% respectivement. Cependant, parmi les patients ayant un effet global et une évolution pronostique documentée, 35% étaient classés EMCS au moment des acquisitions EEG. Ainsi, la présence de cet effet pourrait appuyer l'hypothèse d'un traitement conscient de la déviance globale, plutôt que de prédire sa récupération tardive (Tononi and Edelman, 1998; Dehaene and Naccache, 2001; Bekinschtein *et al.*, 2009a; Faugeras *et al.*, 2011; Faugeras *et al.*, 2012; Perez *et al.*, 2020).
 - iii. Concernant le devenir des patients, nous devons garder à l'esprit les faibles sensibilité (35%) et valeur prédictive négative (42%) : l'absence d'effet global ne prédit pas de façon fiable une évolution neurologique défavorable (Perez *et al.*, 2020).

Ainsi, la pertinence du paradigme Local Global pourrait être remise en cause dans l'évaluation précoce des patients cérébrolésés sévères.

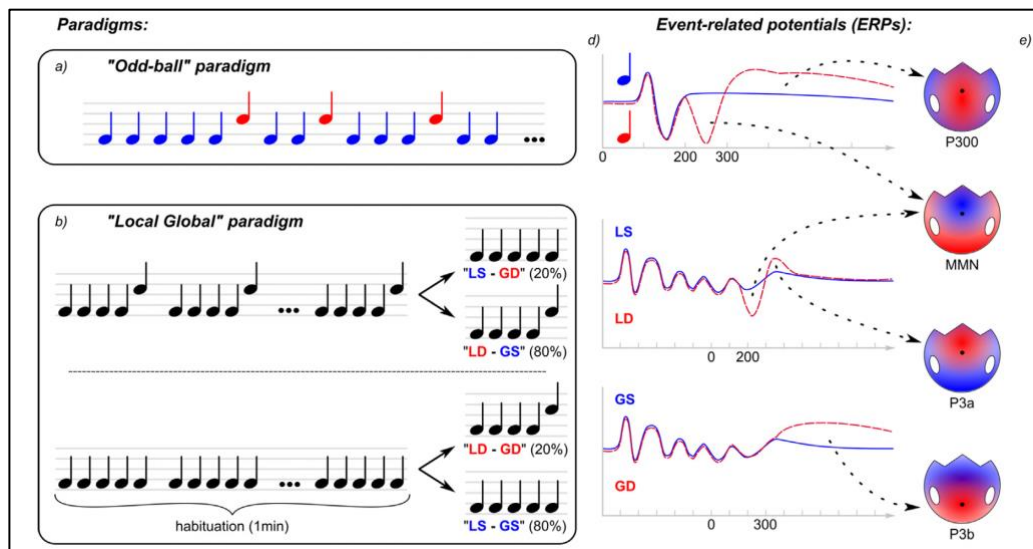


Figure 3. Réponses ERPs des paradigmes *oddball* (a) et Local Global (b). Chaque paradigme provoque des ERPs spécifiques (d) dont la topographie du contraste (condition expérimentale – condition contrôle) à un instant dédié est représentée sur le cuir chevelu (e). Le paradigme Local Global a été conçu pour démêler les 2 composantes de l'onde P3 classiquement provoquées par le paradigme *oddball* : P3a (précoce) et P3b (tardive). Abréviations : LS, *local standard* ; LD, *local déviant* ; GS, *global standard* ; GD : *global déviant* ; MMN, *mismatch negativity* (négativité de discordance). D'après (Rohaut and Naccache, 2017).

- *P3 au propre prénom*

La composante P3 en réponse à des tonalités sinusoïdales simples déviantes peut parfois être absente, même chez les participants sains.

Pour augmenter la probabilité de détection d'un événement singulier, de nombreux chercheurs ont utilisé un stimulus saillant, intrinsèquement significatif par sa familiarité et le niveau d'éveil émotionnel qu'il procure : le propre prénom (PP) (Laureys *et al.*, 2004; Perrin *et al.*, 2006; Di *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2008; Schnakers *et al.*, 2008; Fischer *et al.*, 2010; Castro *et al.*, 2015) (**Figure 4**).

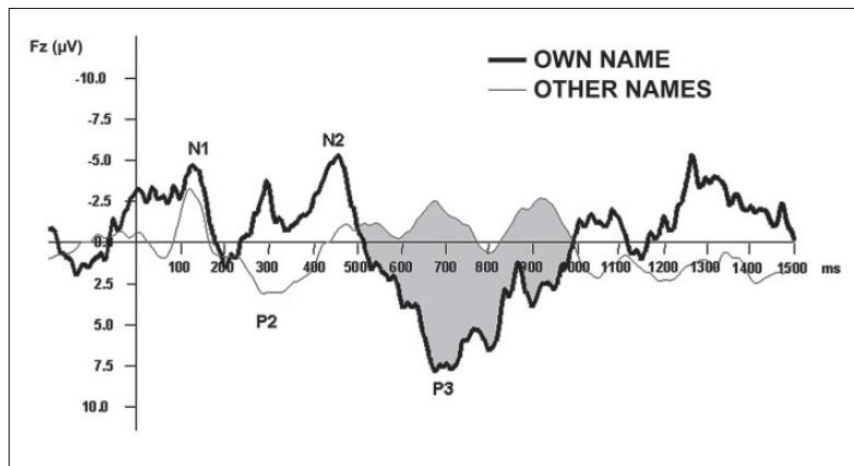


Figure 4. Potentiels évoqués cognitifs (*event-related potentials*, ERPs) dont les composantes **P3 en réponse au propre prénom** (*own name*) et P2 en réponse à d'autres prénoms (*other names*), chez un patient en état de conscience minimale 6 mois après une hémorragie intracérébrale. D'après (Laureys et al., 2004).

En comparant ce stimulus autoréférentiel à d'autres prénoms (AP) ou à des tonalités déviantes, une réponse P3, peu dépendante de la probabilité d'occurrence du stimulus, est obtenue. Sa latence (~ 500 ms) est plus longue que celle habituellement obtenue en réponse à des sons purs (300 ms). Cette observation pourrait être en rapport avec la durée du stimulus (Perrin *et al.*, 1999).

L'utilisation du PP a été promue ces dernières années pour investiguer les patients DoC dans le but d'identifier leur capacité à catégoriser des stimuli autoréférentiels (Perrin *et al.*, 2006; Perrin *et al.*, 2015). Par exemple, Perrin *et al.* ont démontré que l'audition du PP présenté de façon équiprobable au sein d'AP non familiers, entraînait un P3 tardif chez tous les patients MCS (6/6) et ceux ayant un *locked-in syndrome* (4/4), et seulement certains patients UWS (3/5) (Perrin *et al.*, 2006). Ces résultats suggèrent une capacité de traitement sémantique d'un stimulus autoréférentiel au moins partiellement préservée chez les patients DoC.

Depuis, plusieurs auteurs ont investigué la réponse P3 à l'aide de divers paradigmes de réponse au PP.

- Sur le plan diagnostique, en comparant notamment les patients MCS et UWS, 4 observations peuvent être faites (pour une revue, voir (Wutzl *et al.*, 2021)) :

- i. La capacité à discriminer son PP serait préférentiellement observée chez les patients MCS (Kotchoubey *et al.*, 2005; Perrin *et al.*, 2006; Schnakers *et al.*, 2008; Hauger *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2015; Sergent *et al.*, 2017).
 - ii. La modulation de la réponse P3 sous l'effet d'une tâche active de comptage, dont l'objectif est d'entraîner une focalisation volontaire de l'attention sur les cibles, est observée exclusivement chez les patients MCS (Schnakers *et al.*, 2008; Riseti *et al.*, 2013).
 - iii. Des extraits de musique favorites précédents le PP pourraient augmenter l'incidence de la réponse P3 par un effet d'amorçage autobiographique (Castro *et al.*, 2015).
 - iv. L'utilisation d'une voix familière pour prononcer le PP pourrait amplifier la composante tardive pariétale de la réponse P3 au PP. Cette hypothèse retrouvée chez les volontaires sains en électrophysiologie (Holeckova *et al.*, 2006) mériterait d'être testée à large échelle chez les patients DoC (pour plus de détails, se référer aux données obtenues en imagerie fonctionnelle (e.g., (Di *et al.*, 2007; Holeckova *et al.*, 2008)).
- D'un point de vue pronostique :
 - i. La présence/absence d'une réponse cérébrale P3 au PP amplifiée par la musique serait associée à un bon/mauvais pronostic (Castro *et al.*, 2015).
 - ii. L'utilisation complémentaire d'une réponse P3 suscitée par le PP augmenterait la valeur pronostique de la MMN pour prédire le réveil des patients comateux (Daltrozzo *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2008).

3. N400

- *Effet N400 d'incongruence sémantique et lexicale*

L'électrophysiologie peut s'appliquer à l'étude du langage. Après la présentation de divers stimuli linguistiques signifiants (e.g., lecture d'une phrase), un stimulus discordant provoque une déflexion négative atteignant un pic environ 400 ms après le stimulus et généralement observée sur des localisations centro-pariétales du cuir chevelu : la N400 (Kutas and Hillyard, 1980; Kutas and Federmeier, 2000, 2011) (**Figure 5**).

La N400 en réponse à un mot est d'autant plus ample que le mot est incongru/imprévu par rapport au contexte sémantique dans lequel il apparaît (Kutas and Hillyard, 1984). La N400

reflète l'effet comportemental d'amorçage sémantique (*'semantic priming effect'* (Bentin *et al.*, 1985)), qui se manifeste par le fait qu'un mot donné est reconnu plus rapidement s'il est précédé par un mot amorce qui lui est sémantiquement associé. Le rapport entre la N400 et l'effet d'amorçage est inverse, puisque l'amplitude de la composante augmente si le degré d'amorçage diminue. Ainsi, l'augmentation de la N400 signe « l'échec de préparation sémantique ».

Les réponses N400 marqueraient non seulement l'apparition d'une incongruence sémantique, mais également d'autres types de dissemblances entre stimuli. Laszlo et Federmeier (2009) ont démontré que l'amplitude du N400 était augmentée après la présentation de pseudo-mots (combinaison de syllabes orthographiquement légale, prononçable, mais dépourvue de sens, e.g., 'argue') (Laszlo and Federmeier, 2009). La soustraction des réponses obtenues après des mots congruents et des pseudo-mots peut nous renseigner sur les mécanismes spécifiquement associés au traitement lexical (Kutas and Federmeier, 2000).

Au total, la N400 est une réponse électrophysiologique observable au décours de dissemblances linguistiques qui constitue un marqueur fiable des processus cognitifs associées au traitement sémantique verbal (Kutas and Federmeier, 2000).

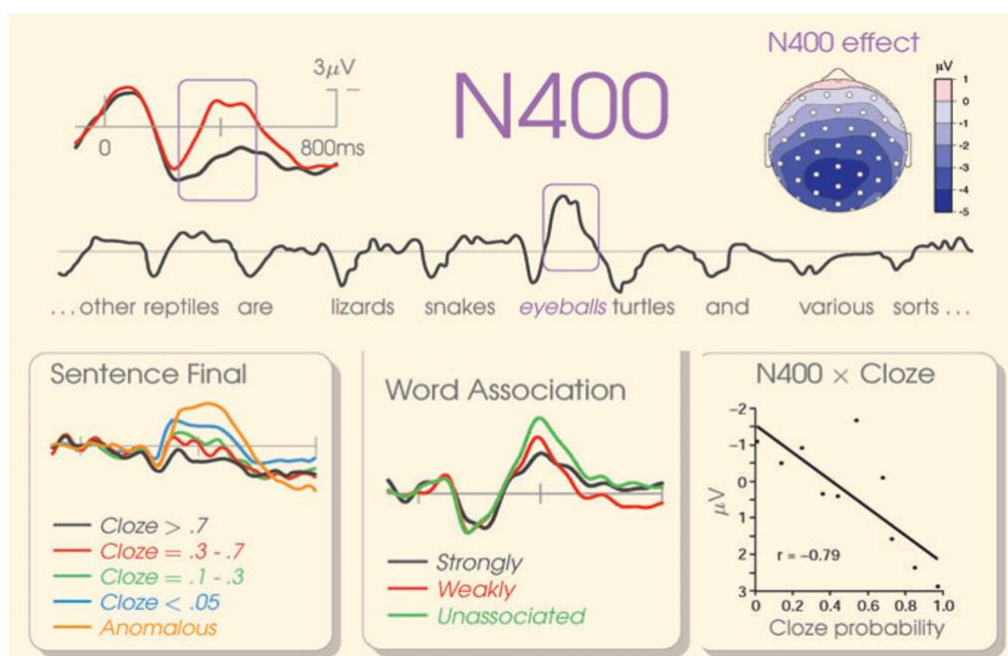


Figure 5. N400. Potentiels évoqués par un mot congruent (en noir) et incongru (en rouge) montrant la différence de voltage autour de 400 ms dont la topographie du contraste (incongru – congruent) est centro-pariétale. Chaque mot incongru évoque

une N400 dont l'amplitude varie avec la difficulté à incorporer ce mot au contexte ; l'amplitude de la N400 d'un mot est donc inversement proportionnelle à la probabilité que ce mot survienne dans le contexte (*cloze probability*). D'après (Kutas and Federmeier, 2011).

Cependant, détecter un effet N400 de traitement sémantique en écoute passive représente un défi à l'échelle individuelle, même chez des sujets contrôles conscients. Même avec une force d'association sémantique élevée, un effet N400 est détectable, au mieux, chez 40 à 50% des participants sains (Cruse *et al.*, 2014; Rohaut *et al.*, 2015). Engager les participants dans une tâche active (e.g., jugement mental de la congruence sémantique d'une paire de mot) améliorerait la détection de l'effet N400.

- Chez les patients DoC, la valeur diagnostique de l'effet N400 d'incongruence sémantique a été étudiée :
 - i. Dans ce contexte, un effet N400 était identifiable dans chacun des groupes de patients MCS et UWS (Rohaut *et al.*, 2015).
 - ii. A l'échelle individuelle, 5/14 patients MCS, et 1/15 patient UWS avaient une réponse sémantique différentielle (Rohaut *et al.*, 2015). Cette faible sensibilité à l'échelle individuelle a également été rapportée par Beukema *et al.* (2016). En utilisant une batterie hiérarchique de potentiels évoqués auditifs chez des patients MCS et UWS, des réponses corticales auditives de bas niveau aux sons ont été observées chez tous les patients ; 7/16 (44%) patients ont présenté des marqueurs du traitement perceptif (mot vs bruit) ; et 1/16 patient a produit des preuves de traitement sémantique indiquant un manque de spécificité diagnostique pour ce paradigme (Beukema *et al.*, 2016).
- D'un point de vue pronostique :
 - i. Steppacher *et al.* ont évalué le traitement cortical hiérarchique déclenché par un son environnemental (P3) et une incongruence sémantique (N400) chez des patients UWS (n=53) et MCS (n=39) enregistrés dans l'année qui suivait leur lésion cérébrale (Steppacher *et al.*, 2013). Dans ce contexte, de nombreux patients avaient une réponse P3 intègre, et plusieurs une réponse N400, indiquant un traitement résiduel considérable de l'information. Lors du suivi clinique de leur évolution, environ 25 % des patients se sont rétablis et ont retrouvé des capacités de

communication. Une association hautement significative entre la présence de la N400 (mais pas du P3) et la récupération neurologique ultérieure a été retrouvée.

- ii. Enfin, Formisano et al. (2019) ont rétrospectivement évalué 8 patients EMCS qui avaient bénéficié d'un paradigme d'amorçage sémantique 1 an auparavant, lorsqu'ils étaient en phase subaiguë de leur trouble UWS ou MCS. De façon intéressante, aucun effet N400 n'avait été détecté parmi les 4 patients présentant des troubles phasiques (anomie, circonlocutions, paraphasies verbales, néologismes ou déficits de dénomination des objets). Les 4 patients EMCS sans troubles phasiques avaient tous présentés un effet N400 (Formisano *et al.*, 2019).

Au total, la N400 est un marqueur électrophysiologique permettant d'évaluer les capacités cognitives d'ordre supérieur engagées dans le traitement sémantique et/ou lexical du langage. La présence de cet ERP pourrait prédire la probabilité de récupération des patients DoC. Cependant, la difficulté à détecter un effet N400 de traitement sémantique verbal chez des sujets uniques en écoute passive constitue un frein à son utilisation en pratique clinique. Des méthodes d'évaluation hiérarchique semblent nécessaires afin de caractériser pleinement les capacités résiduelles liées au langage des patients souffrant de troubles de la conscience.

- *Effet N400 d'incongruence arithmétique*

D'autres incongruences peuvent générer un effet N400.

Le traitement de problèmes de calcul mental dont les résultats sont incorrects produit généralement une composante N400 négative entre 300 et 500 ms interprétée comme un indice de discordance. Cet effet reflète la surprise du sujet par la solution incongrue dans sa tâche de vérification (Niedeggen *et al.*, 1999; Kutas and Federmeier, 2011; Van Beek *et al.*, 2014).

L'amplitude de l'effet N400 serait fonction de la « distance numérique » qui sépare les résultats incorrect et correct (plus le résultat incorrect est arithmétiquement éloigné, donc incongru, plus l'effet N400 est ample), et de la « parenté » de la solution incorrecte avec un des opérandes (moins le résultat est lié, plus l'effet N400 est ample ; e.g., résultat lié : $5 \times 8 = 32$, 24, ou 16 ; ou non lié : $5 \times 8 = 34$, 26, ou 18) (Niedeggen and Rosler, 1999).

L'analyse des ERPs lors de faits arithmétiques est également connue pour révéler l'existence d'une onde lente positive tardive (Niedeggen and Rosler, 1999; Nunez-Pena and Honrubia-Serrano, 2004; Van Beek *et al.*, 2014; Dickson *et al.*, 2018; Dickson and Wicha, 2019). Cette

LPC, dont la distribution est pariétale postérieure, pourrait être une signature neurale de clôture du processus de décision catégorielle entre les résultats corrects et incorrects et de la réinitialisation du système de traitement une fois cette décision prise (Niedeggen and Rosler, 1999).

Sur le plan cognitif, la résolution de ces opérations nécessiterait un accès sémantique permettant la catégorisation correcte des stimuli arithmétiques, des capacités attentionnelles volontaires permettant d'encoder les faits arithmétiques en mémoire de travail, et/ou une flexibilité mentale (e.g., stratégie de comptage telle que : $5 + 3 = 6$, 7, 8).

A notre connaissance, aucune recherche utilisant ces manipulations arithmétiques n'a été appliqué aux patients présentant des états de conscience altérée.

4. Perception consciente et non-consciente

De la même façon que de nombreux processus cognitifs peuvent survenir de façon non consciente chez des sujets conscients ou chez des patients non conscients (Laureys *et al.*, 2005; Owen *et al.*, 2005; Dehaene *et al.*, 2006), certaines des réponses électrophysiologiques citées ci-dessus et associées à des fonctions cognitives spécifiques, peuvent être évoquées lors de perception consciente et/ou non consciente (Rohaut and Naccache, 2017). En synthèse, nous retiendrons les convictions suivantes :

- *MMN/P3a et P3b à la déviance acoustique :*

Les propriétés respectives de ces réponses suggèrent que le MMN et le P3a reflètent principalement une réponse pré-attentive et inconsciente (Naatanen *et al.*, 2001), alors que la composante tardive du complexe P3 (P3b), qui a été théorisée comme un indice de la mise à jour de la mémoire de travail (Verleger, 2020), est généralement associée à un accès conscient (Sergent *et al.*, 2005). Contrairement au complexe MMN/P3a, il a été démontré que la composante P3b est insensible aux intervalles entre les stimuli (Pegado *et al.*, 2010), ce qui implique un maintien actif des stimuli précédents dans la mémoire de travail. En revanche, le complexe MMN/P3a disparaît lorsque l'intervalle entre les stimuli dépasse quelques secondes (Pegado *et al.*, 2010), ce qui suggère une décroissance rapide caractéristique de la mémoire iconique automatique préconsciente (Lu *et al.*, 2005). En plus de cette distinction temporelle entre les réponses MMN/P3a et P3b, MMN/P3a sont largement résistants aux effets *top-down*

et attentionnels. Elles peuvent même être observées pendant le sommeil paradoxal (Atienza *et al.*, 1997) et l'anesthésie (Heinke *et al.*, 2004), et chez des patients inconscients dans un état comateux (Naccache *et al.*, 2005) ou végétatif (Perrin *et al.*, 2006) ou en réponse à des stimuli visuels subliminaux (Brazdil *et al.*, 2001), alors que la P3b dépend fortement de l'attention et de la conscience du stimulus (Sergent *et al.*, 2005; Del Cul *et al.*, 2007).

- *P3 au propre prénom*

La persistance du traitement autoréférentiel a déjà été démontrée dans différents états d'inconscience. Par exemple, la présentation du PP évoque une réponse électrique cérébrale différentielle en condition visuelle subliminale ou auditive oddball (par exemple, (Brazdil *et al.*, 2001; Silverstein *et al.*, 2015; Doradzinska *et al.*, 2020)), ou pendant le sommeil, notamment en phases 2 et paradoxale (Perrin *et al.*, 1999; Bastuji *et al.*, 2002).

- *N400/LPC à l'incongruence sémantique/lexicale*

La N400 semble refléter les tentatives initiales d'accès lexico-sémantique, qui se déroulent automatiquement et implicitement (Kutas and Federmeier, 2011). En effet, l'analyse sémantique des stimuli auditifs reste possible en phases 2 et paradoxale du sommeil (Perrin *et al.*, 2002; Daltrozzo *et al.*, 2012). De la même façon, plusieurs études ont démontré que le traitement sémantique de mots visuels peut se produire inconsciemment chez des sujets conscients. Par exemple, les effets N400 liées à l'intégration sémantique de plusieurs mots présentés en condition subliminale dans un paradigme de masquage visuel seraient similaires pour les conditions masquées et non masquées (van Gaal *et al.*, 2014). En utilisant une tâche RSVP de clignement attentionnel, les sujets ne signalent pas les mots cibles alors qu'une signature N400 du traitement sémantique verbal est observée (Luck *et al.*, 1996). Sergent et Dehaene ont répliqué cette constatation et montré que, si le N400 pouvait se produire en l'absence d'un accès conscient au mot cible, une composante positive tardive ultérieure (*Late Positive component*, LPC ou P600) était observée que si les sujets étaient conscients de ce mot (Sergent *et al.*, 2005). Cette composante tardive partage de nombreuses propriétés (topographie, latence, modulation) avec la réponse P3b rapportée dans d'autres paradigmes d'accès conscient à des représentations perceptives (Bekinschtein *et al.*, 2009a; Faugeras *et al.*, 2012) (**Figure 6**). Sur la base de ces observations et du « modèle sériel à 2 étapes » de perception, Rohaut et Naccache ont proposé de considérer la LPC comme une signature neurale consciente du traitement sémantique en relation avec le caractère fonctionnel d'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales fronto-pariétales (Rohaut *et al.*, 2015; Rohaut and Naccache, 2017).

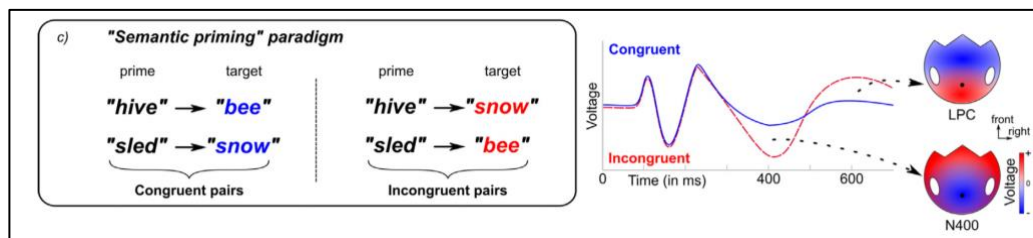


Figure 6. Réponses ERPs associées au paradigme d'amorçage sémantique. Un effet N400 est évoqué par la détection d'une incongruence sémantique. Rohaut et Naccache souhaitent souligner la similarité de la relation entre la séquence MMN et P3b déclenchée par le paradigme Local Global (voir **Figure 3**) et la séquence N400/LPC déclenchée par le paradigme d'amorçage sémantique (« modèle sériel à 2 étapes »). Abbreviations : LPC, *late positive component* (composante positive tardive). D'après (Rohaut and Naccache, 2017).

- *N400/LPC à l'incongruence arithmétique*

Strauss et Dehaene ont récemment démontré que la capacité à détecter les violations de faits arithmétiques simples était drastiquement réduite pendant le sommeil, avec la disparition des effets N400 et LPC observés à l'éveil (Strauss and Dehaene, 2019).

A notre connaissance, aucune autre étude évaluant la détection non consciente d'un effet N400 arithmétique n'a été publiée.

C. Dissociation cortico-comportementale

1. Définition(s)

Depuis la publication d'une étude marquante (Owen *et al.*, 2006) ayant démontré qu'une patiente UWS était capable d'un traitement volontaire conscient (lorsqu'on lui a demandé d'imaginer qu'elle jouait au tennis ou qu'elle se déplaçait dans sa maison, la patiente a activé en IRMf des zones corticales exactement comparables à celles d'un groupe de volontaires sains), les neurosciences sont apparues comme une approche complémentaire, puissante, permettant de détecter qu'un fonctionnement cérébral (relativement) préservé pouvait être associé à une absence de réponse comportementale (par exemple, (Owen *et al.*, 2006;

Fernandez-Espejo *et al.*, 2008; Monti *et al.*, 2010; Cruse *et al.*, 2011; Fernandez-Espejo and Owen, 2013; Schiff, 2015; Edlow *et al.*, 2017; Claassen *et al.*, 2019).

Deux méta-analyses récentes ont montré que cette dissociation cognitivo – comportementale était observable chez 14 à 17% des patients dont l'évaluation du comportement suggérait un état UWS (Kondziella *et al.*, 2016; Schnakers *et al.*, 2020).

L'existence fascinante de cette dissociation a conduit les Académies Américaine et Européenne de Neurologie à souligner l'importance de techniques complémentaires telles que la neuroimagerie ou l'électrophysiologie pour préciser le diagnostic des patients DoC (Giacino *et al.*, 2018; Kondziella *et al.*, 2020). C'est d'ailleurs à partir de la mise en évidence de l'existence de cette dissociation que l'*European Task Force on Disorders of Consciousness* a proposé de changer la terminologie des patients en états végétatifs (VS, absence de conscience) en UWS (absence de réponse) (Laureys *et al.*, 2010).

Très récemment, Schnakers *et al.* ont réalisé une revue systématique de la littérature des (161) articles jugés pertinents sur ce sujet publiés entre 2006 et 2021, afin de (i) répertorier toutes les définitions prêtées à ces états de dissociation, et (ii) proposer une nomenclature standardisée (Schnakers *et al.*, 2022).

Ainsi, 25 noms différents ont été donnés à cette entité. Les 5 nomenclatures les plus fréquemment utilisés étaient : état de conscience occulte, dissociation cognitivo – motrice, *locked-in* fonctionnel, MCS non-comportemental (MCS*), et dissociation cortex d'ordre supérieur – activité motrice.

Dans ce contexte, le développement d'une taxonomie standardisée permettant d'établir un consensus, par exemple par méthode Delphi, doit être considéré comme un objectif clinique et expérimental majeur (Schnakers *et al.*, 2022).

En l'état de l'art, 2 niveaux de dissociation peuvent être distingué :

- L'existence d'une modulation intentionnelle (volontaire) de l'activité cérébrale des patients DoC signant un traitement conscient de l'information. Les paradigmes concernés par la recherche d'une telle activité consciente emploient une tâche (mentale) d'imagerie motrice en réponse à une consigne.

- L'existence d'activités corticales associatives d'ordre supérieur en réponse passive, par exemple, à la présentation des stimuli linguistiques ou musicaux.

2. Modulation intentionnelle consciente

- *Un cas d'école*

Pour illustrer cette dissociation, nous rapporterons le cas d'un patient resté UWS pendant 12 ans après une lésion cérébrale traumatique, mais qui a pu démontrer qu'il était conscient, en utilisant, pour la 1^{ère} fois dans la littérature, une approche multimodale combinant IRMf et EEG (Fernandez-Espejo and Owen, 2013).

Le patient avait 26 ans lorsqu'il a subi un traumatisme crânien grave dans un accident de voiture en 1999. Son GCS initiale était coté à 4/15. Une tomodensitométrie alors réalisée à l'admission à l'hôpital révélait une contusion hémorragique temporo-pariétale gauche et des signes d'engagement sous falcique. Au cours des 12 années suivantes, le patient a été évalué régulièrement par des neurologues et des équipes multidisciplinaires et son comportement est resté conforme aux critères CRS-R d'état végétatif. Le score le plus élevé obtenu était à 7/23, avec, au mieux, un sursaut auditif et visuel, un retrait en flexion, un mouvement réflexe oral et une ouverture des yeux spontanée. Douze ans après son accident, le patient bénéficiait d'une 1^{ère} IRMf. On lui a d'abord demandé d'imaginer qu'il jouait au tennis, ce qui a entraîné une activité constante dans l'aire motrice supplémentaire (AMS), formellement identique à celle qui a été observée à plusieurs reprises chez des participants témoins (Boly *et al.*, 2007). Cette réponse univoque a d'ailleurs été observée à plusieurs reprises. On lui a ensuite demandé une tâche de « navigation spatiale » en imaginant qu'il se déplaçait d'une pièce à l'autre de sa maison, et un pattern d'activation impliquant la jonction pariéto-occipitale a été observé. Cette activité et celle de l'AMS ont donc été adoptées comme des indicateurs de réponse aux commandes en utilisant une approche oui/non (réponse par « oui » en imaginant jouer au tennis ; réponse par « non » en imaginant se déplacer) (Monti *et al.*, 2010) (**Figure 7**). Grâce à cette méthode, le patient a pu donner des réponses correctes à plusieurs questions, notamment son propre prénom, le prénom de son aidant personnel (qu'il n'avait rencontré que dans les années suivant son accident) et la date du jour. Plusieurs questions (non vérifiables) ont ensuite été posées, dont certaines portaient sur ses préférences en matière de soins (par exemple, s'il aimait regarder les matchs de hockey à la télévision) et d'autres sur les détails de son état

clinique actuel (par exemple, s'il souffrait de douleurs physiques). À ce jour, des réponses à 12 questions différentes ont été obtenues au cours de plusieurs séances. Il est important de noter que le patient n'a pas répondu à chaque IRMf ; parfois, aucune activité significative n'a été observée, ce qui pourrait indiquer un manque d'attention, de motivation ou de volonté ce jour-là.

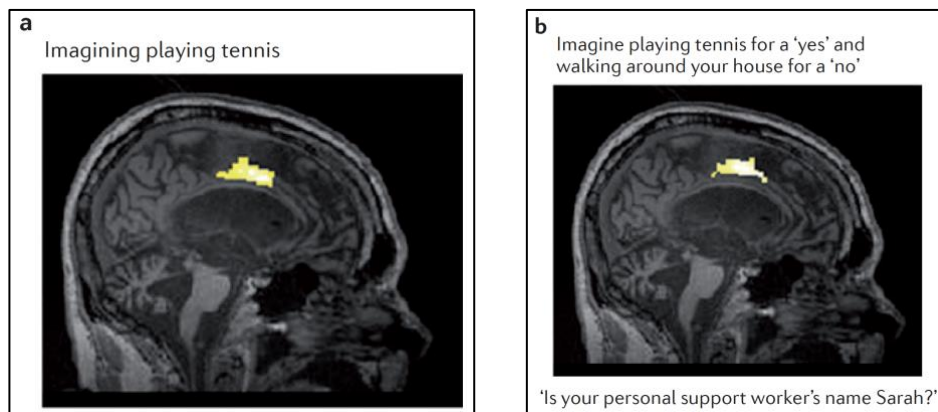


Figure 7. Communication fonctionnelle par IRM chez un patient diagnostiqué en état végétatif depuis 12 ans. [a] On a d'abord demandé au patient de s'imaginer en train de jouer au tennis, puis de se déplacer dans les pièces de sa maison afin de générer des localisateurs anatomiques dans le cortex prémoteur et la jonction pariéto-occipitale respectivement. **[b]** Dans une série ultérieure d'IRMf, on lui a demandé d'imaginer qu'il jouait au tennis pour transmettre une réponse ("oui" ou "non") et d'imaginer qu'il se déplaçait dans les pièces de sa maison pour réponse alternative. Lorsqu'on lui a demandé si le nom de son assistante personnelle était Sarah, le schéma d'activité observé était presque identique à celui qui avait été précédemment associé au fait qu'il imaginait jouer au tennis - une réponse "oui" - confirmant qu'il était capable d'encoder de nouveaux souvenirs des années après son accident. D'après (Monti et al., 2010; Fernandez-Espejo and Owen, 2013).

L'EEG a également été utilisé au chevet du patient pour confirmer qu'il était conscient. Dans cette expérimentation, on a demandé au patient d'essayer de bouger sa main gauche ou sa main droite, et des modulations fiables des rythmes beta sensorimoteurs (*event-related desynchronization*, ERD) ont été observées, permettant de les classer de manière significative comme des réponses à la commande.

Étant donné la complexité des tâches utilisées et la spécificité des réponses mesurées, on peut tirer des conclusions bien plus élaborées sur l'état mental de ce patient que le simple fait qu'il soit conscient. Par exemple, l'attention soutenue (nécessaire pour rester concentré tout au long

de chaque tâche), la compréhension du langage (nécessaire pour comprendre les instructions de la tâche), la sélection des réponses (nécessaire pour passer d'une tâche ou d'une condition à l'autre) et la mémoire de travail (nécessaire pour se souvenir de la tâche à effectuer lorsque l'on reçoit des instructions) doivent toutes être sensiblement préservées. Ce sont tous des aspects du contrôle cognitif '*top-down*' qui sont généralement associés à des niveaux élevés de conscience (Fernandez-Espejo and Owen, 2013).

Très récemment, Claassen et al. ont démontré, pour la première fois, la valeur pronostique d'une dissociation cognitivo – motrice identifiée en électrophysiologie chez 15% (16/104) des patients non-répondants enrôlés dans l'étude (patients coma, UWS et MCS-) (Claassen *et al.*, 2019). Leur capacité à réaliser une tâche d'imagerie motrice (« continuez à ouvrir et fermer votre main droite/gauche »), 1 semaine environ après la lésion cérébrale, était associée à un bon score de réhabilitation (GOS-E ≥ 4) chez 44% d'entre eux, alors que seulement 14% des patients sans activation cérébrale obtenaient un tel score à 12 mois (odds ratio 4,6 ; IC_{95%} 1,2 à 17,1). Il est intéressant de noter que 50% des patients ayant une dissociation ont présenté des signes cliniques comportementaux de réponse aux ordres à la sortie de l'hôpital, c'est-à-dire 6 jours [IQR 4,5 – 8,3] après l'acquisition EEG (Claassen *et al.*, 2019).

- *L'hypothèse du mésocircuit*

En 2010, sur la base d'observations combinant des données obtenues en neuroimagerie et des données révélant l'efficacité de certaines interventions, Nicholas Schiff a théorisé cette dissociation cognitivo – motrice en proposant le modèle du « *mésocircuit* » (Schiff, 2010). Cette modélisation du cerveau antérieur et de son dysfonctionnement en cas de lésions cérébrales graves a permis de préciser les rôles spécifiques des différents changements structurels et dynamiques qui peuvent se produire au cours de la récupération progressive de fonctions cognitives supérieures (**Figure 8**).

Dans les suites de lésions cérébrales multifocales entraînant une désafférentation généralisée, le système composé de boucles cortex (pré)frontal – striatum – pallidum – thalamus – cortex est vulnérable. Les projections corticales issues du thalamus central auraient un rôle important dans la réduction du métabolisme cérébral observée à la suite de différents mécanismes lésionnels (Brefel-Courbon *et al.*, 2007; Kato *et al.*, 2007) ; ces projections ont un rôle activateur fort des neurones corticaux et du striatum (Smith *et al.*, 2009). Les neurones du striatum qui envoient des projections inhibitrices au Globus Pallidus interne (GPi), ont besoin d'un niveau élevé d'activité synaptique de fond et de neuromodulation dopaminergique pour

maintenir leur taux d'excitation (Grillner *et al.*, 2005). Sans la stimulation striatale, le GPi inhibe toniquement le thalamus central, catalysant potentiellement un arrêt du cerveau antérieur. La régulation à la baisse de l'activité du mésocircuit devrait alors avoir un impact modulateur sur la dynamique globale du système thalamo-cortical (Llinas and Steriade, 2006); des changements spécifiques au sein du mésocircuit identifiés avec les modifications de conscience associées au sommeil et à l'anesthésie soutiennent cette déduction (Balkin *et al.*, 2002; Alkire *et al.*, 2008). Le modèle du mésocircuit explique également les effets observés de certaines interventions restaurant les fonctions associées à ce système cérébral antérieur (e.g., agents dopaminergiques (Matsuda *et al.*, 2003), zolpidem (Brefel-Courbon *et al.*, 2007) et stimulation cérébrale (Schiff *et al.*, 2007)) (**Figure 8**).

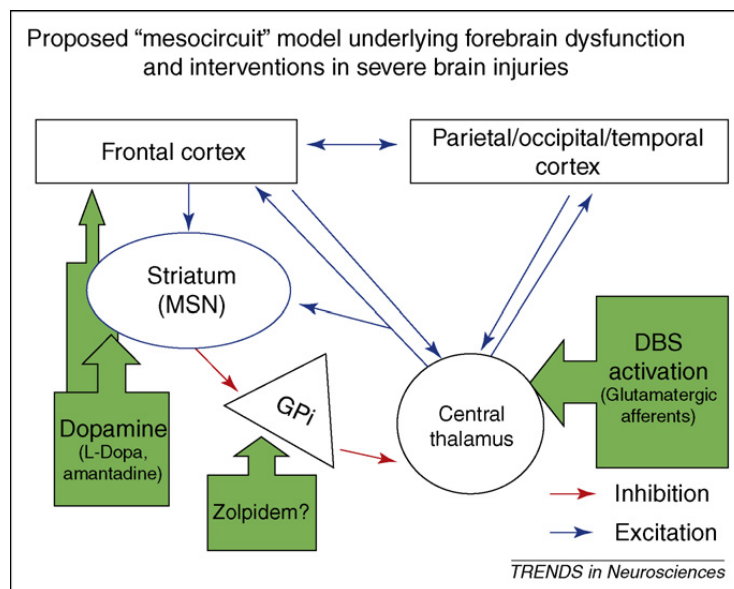


Figure 8. Proposition d'un modèle de « mésocircuit » sous-tendant le dysfonctionnement du cerveau antérieur et les interventions décrits dans les lésions cérébrales graves. Se référer au texte pour plus d'informations. D'après (Schiff, 2010).

Le mésocircuit permettrait d'expliquer la dissociation qui peut exister entre une commande volontaire motrice préservée et une réponse comportementale annihilée. En effet, une étude réalisée en IRMf a démontré que contrairement à l'exécution mentale, l'exécution motrice nécessitait un couplage excitateur entre le thalamus et le cortex moteur primaire (M1) (Fernandez-Espejo *et al.*, 2015). Par ailleurs, une perturbation structurelle sélective des fibres

reliant ces 2 régions a été détectée chez un patient UWS ayant à l'évidence un état de conscience occulte (patient « *un cas d'école* »), contrairement à un patient DoC contrôle ayant une évidence de réponse comportementale aux ordres. Ces résultats suggèrent qu'un dommage spécifique des fibres thalamo-corticales motrices devrait être considéré comme un biomarqueur d'absence comportementale de mouvement intentionnel chez les patients ayant un état de conscience occulte, soulignant encore l'importance du thalamus (ventrolatéral) dans l'exécution de mouvements intentionnels, et en tant que cible potentielle de thérapies réparatrices (Fernandez-Espejo *et al.*, 2015). Une régulation négative des réseaux fronto-pariétaux causée par la suppression métabolique du thalamus central expliquerait l'absence de conscience des états végétatifs. Dans ce contexte, ce sont les projections issues du noyau dorso-médial du thalamus vers les régions associatives du cortex frontal qui auraient un rôle capital (Maxwell *et al.*, 2004; Fernandez-Espejo *et al.*, 2010).

3. Activité corticale d'ordre supérieur

Cependant, la dissociation entre fonctionnement cérébral et comportement peut être ramener à un niveau cognitif inférieur. Même si la capacité cérébrale de commande volontaire dirigée est un corrélat indéniable d'une conscience préservée, un certain nombre de patients UWS gardent des capacités cognitives de haut niveau sans que l'on puisse présager de leur état de conscience.

Dans ce contexte, Edlow *et al.* ont démontré, à l'aide d'une approche multimodale, que 2 des 3 patients UWS enrôlés dans leur étude étaient capable de déclencher des réponses corticales associatives au langage (discours d'investiture de JFK) et à la musique (« Rodeo – Four Dance Episodes » d'Aaron Copland), en IRMf (gyrus de Heschl et gyrus temporal supérieur) comme en EEG (densité spectrale de puissance). De façon intéressante, aucun des 2 patients coma inclus dans l'étude n'a présenté de réponse corticale (Edlow *et al.*, 2017).

Au total, ces résultats rendent compte d'une activité cognitive résiduelle corticale de haut niveau préservée qui est dissociée d'une activité cognitive comportementale altérée et de bas niveau (*higher-order cortex motor dissociation*, HMD) (Edlow *et al.*, 2017).

Finalement, cette dissociation cognitive avait déjà été rapporté dans la littérature. Lorsque des patients UWS manifestent une réponse électrophysiologique corticale P3 de discrimination d'un stimulus autoréférentiel (PP vs AP), alors que seules les fonctions reflexes neurovégétatives sont présentes (Perrin *et al.*, 2006), il s'agit d'une dissociation. Au lieu de

remettre en cause l'évaluation comportementale standardisée par CSR-R en considérant que la classification de leur état de conscience était erronée, il serait pertinent de considérer que certains patients UWS peuvent avoir des fonctions cognitives résiduelles occultes.

Désormais, les évidences d'une dissociation cortex – comportement sont fortes et incitent précisément à découpler les 2 composantes pour finalement les intégrer dans une nouvelle taxonomie permettant de décrire les patients cérébrolésés avec fiabilité (Rohaut *et al.*, 2019).

D. Principaux enjeux pronostiques

En combinant les données comportementales cliniques d'une part, et celles obtenues en neurophysiologie et/ou imagerie fonctionnelle d'autre part, il est maintenant possible de décrire pleinement le profil cognitif des patients DoC.

Dans ce contexte, l'évaluation des capacités cognitives du traitement hiérarchique de l'information, depuis des aires réceptives de bas niveau aux aires associatives de plus haut niveau, à l'aide d'une batterie électrophysiologique multidimensionnelle, permettrait de préciser le diagnostic et le pronostic des patients ayant un trouble de la conscience.

Ces outils innovants ouvrent de nombreuses perspectives aux conséquences médicales, éthiques, sociales et philosophiques importantes.

En effet, les implications des résultats concernant la dissociation cerveau – comportement vont bien au-delà des conclusions cliniques et scientifiques immédiates, et soulèvent de nouvelles questions éthiques sur les limitations et arrêts des thérapeutiques, en offrant notamment de nouvelles options aux patients et aux familles dans ce processus décisionnel. Ces résultats ont également suscité un important débat public sur le rôle de la recherche en neurosciences dans la société.

Quoi qu'il en soit, une approche bidirectionnelle réalisée à la fois chez des patients atteints de troubles de la conscience et des volontaires sains dans différents états de conscience est encore nécessaire pour (Rohaut and Naccache, 2017) :

- Observer des résultats inattendus

- Dédire des principes théoriques qui peuvent être vérifiés et testés chez des volontaires sains
- S'engager dans des efforts translationnels visant à fournir aux patients des outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques innovants (Thibaut *et al.*, 2019).

IV. LE DELIRIUM

A. Taxonomie du delirium

Le delirium est la manifestation d'un dysfonctionnement cérébral aigu défini par le DSM-V en tant que trouble de l'attention et de la conscience (critère **A**), qui se développe sur une courte période de temps, fluctue tout au long de la journée (critère **C**), et s'accompagne de modifications cognitives (e.g. mnésiques) (critère **B**). Ces troubles ne sont pas entièrement expliqués par un désordre neurocognitif préexistant ou en évolution (bien que le delirium puisse se surajouter à un trouble cognitif primaire ou une lésion cérébrale) (critère **D**). A l'évidence, la perturbation est causée par une conséquence directe d'un contexte médical (critère **E**) (Davis, 2014; Pandharipande *et al.*, 2017).

Le DSM-V permet de préciser les manifestations comportementales des critères A et B associés au delirium :

- Critère A : La perturbation de la conscience se manifeste par une réduction de l'orientation à l'environnement. La capacité à diriger, focaliser, soutenir ou déplacer l'attention est altérée. Les patients atteints de delirium ont des difficultés à suivre une conversation ou des instructions. Il faut répéter les questions au sujet ; parfois, il persévère à répéter la réponse à une question précédente. Il est facilement distrait par des stimuli hors de propos. Il peut être difficile (voire impossible) d'engager une conversation avec lui en raison de ces perturbations.
- Critère B : Les perturbations du fonctionnement cognitif peuvent inclure une altération de la mémoire, une désorientation, une perturbation du langage ou l'apparition de troubles perceptifs. L'altération de la mémoire se manifeste le plus généralement par des troubles mnésiques récents évaluables en demandant au sujet de se souvenir des noms de différents objets sans relation entre eux ou d'une phrase courte puis ensuite de les répéter après avoir distrait son attention pendant quelques minutes. La désorientation est habituellement temporelle et spatiale. Dans les formes légères du delirium, la désorientation dans le temps peut être le premier symptôme à apparaître. La non reconnaissance de soi est plus rare. La

perturbation du langage peut apparaître clairement sous forme d'une dysarthrie, d'une dysnomie ou d'une dysgraphie, ou même d'une aphasie. Parfois, le discours est décousu et hors de propos ; d'autre fois, il est précipité et incohérent avec des changements de sujet imprévisibles.

Le clinicien peut éprouver des difficultés à évaluer les modifications cognitives en raison de l'inattention et de l'incohérence du sujet. Dans ces circonstances, il est utile de reprendre l'histoire de la maladie et de rechercher d'autres sources d'informations que le sujet lui-même, en particulier auprès des membres de sa famille. Les anomalies des perceptions peuvent comprendre des interprétations erronées, des illusions ou des hallucinations. Par exemple, le claquement d'une porte peut être pris pour un coup de feu (interprétation erronée), les plis des draps pour des objets animés (illusion) ou bien l'individu peut "voir" un groupe de personnes planant au-dessus de son lit (hallucination). L'individu peut être convaincu de la réalité de ses hallucinations et avoir des réactions émotionnelles et comportementales en rapport avec leur contenu. Bien que les perceptions sensorielles erronées soient le plus souvent visuelles, elles peuvent aussi concerner d'autres modalités sensorielles.

Par ailleurs, le comportement psychomoteur est lui aussi fréquemment perturbé. Les patients agités présentent une forme hyperactive de delirium. Cette hyperactivité motrice peut comporter des gestes de tâtonnement ou de grattage des draps, des tentatives dangereuses ou intempestives pour sortir du lit, des mouvements brusques ou une combativité. L'état d'agitation nécessite souvent l'intervention du personnel soignant et une utilisation de psychotropes sédatifs. À l'opposé, il peut y avoir une diminution de l'activité motrice (forme hypoactive), avec une lenteur et une léthargie confinant à la stupeur. Cette forme hypoactive est particulièrement fréquente chez les sujets âgés. L'activité psychomotrice peut passer d'un extrême à l'autre au cours de la journée (forme mixte).

Ainsi, le diagnostic de delirium par une évaluation psychiatrique experte selon les critères du DSM identifie la constellation de signes d'une désorganisation aiguë et globale du fonctionnement cérébral (**Figure 9**).

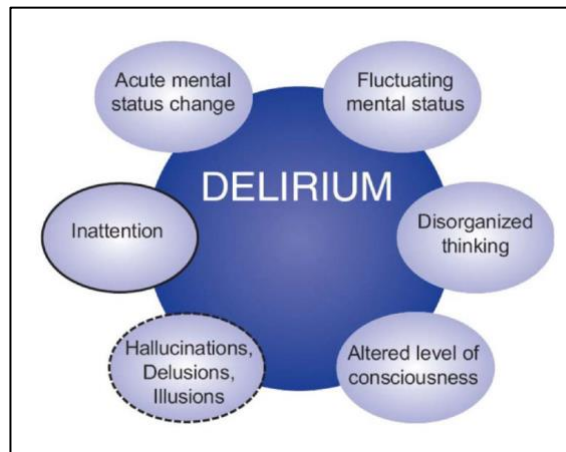


Figure 9. Le diagnostic de **delirium** identifie une constellation de signes cliniques d'un dysfonctionnement cérébral aiguë et polymorphe avec une composante obligatoire : le trouble de l'attention. Des illusions ou hallucinations peuvent exister. D'après (Pandharipande et al., 2017).

De nombreux facteurs favorisants existent (e.g., âge, comorbidités). La fragilité neurologique (i.e., dysfonctions cognitives préexistantes) est un facteur prédisposant au delirium. Il est intéressant de noter que des scores de performance plus bas sur les tests évaluant l'attention complexe, les fonctions exécutives et un accès rapide à la connaissance verbale ou à des réseaux sémantiques sont observés au préalable, à l'état basal, chez des patients âgés qui développeront un delirium au décours d'une chirurgie non cardiaque programmée (Fong *et al.*, 2015).

Étant donné la fréquence du delirium, particulièrement élevée chez les patients vulnérables hospitalisés (Inouye, 1994, 1999), Inouye et al. ont proposé la méthode d'évaluation de la confusion (*Confusion Assessment Method*, CAM) pour aider les cliniciens, sans formation psychiatrique, à dépister la présence de cet état (Inouye *et al.*, 1990).

B. Le delirium observé en réanimation

L'incidence du delirium pourrait concerner 20 à 80% des patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique (Ely *et al.*, 2001; Devlin *et al.*, 2007). La variabilité de l'incidence du delirium rapportée dans la littérature pourrait être inhérente à l'utilisation des outils de dépistage cliniques actuellement proposés (Hayhurst *et al.*, 2016). Parmi les méthodes

disponibles, nous pouvons citer le CTD (*Cognitive Test for Delirium*, **Annexe 1**, (Hart *et al.*, 1996)), l'ICDSC (*Intensive Care Delirium Screening Check list*, **Annexe 2**, (Bergeron *et al.*, 2001)) ou la CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the ICU*, **Figure 10**). La CAM-ICU est l'échelle d'évaluation la plus largement utilisée en réanimation. Sa mise en œuvre est facilement réalisable par le personnel soignant médical ou infirmier après une formation appropriée (Ely *et al.*, 2001).

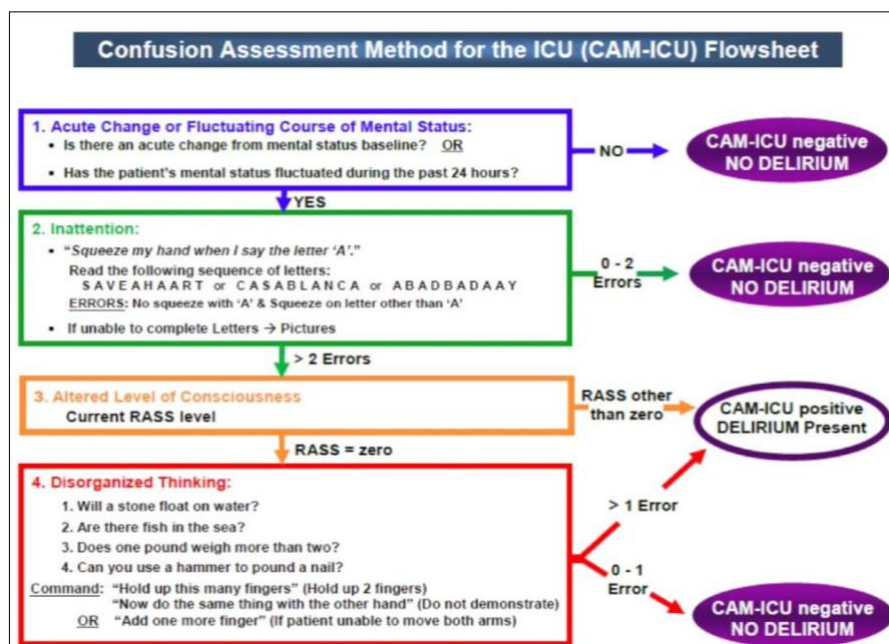


Figure 10. CAM-ICU. Le dépistage du delirium en réanimation par la CAM-ICU (*Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*) nécessite les critères 1 plus 2, et soit 3 soit 4. Abréviation : RASS, *Richmond Agitation and Sedation Scale*. D'après (Ely *et al.*, 2001).

Malgré la bonne valeur diagnostique de ces outils, cette démarche n'est pas satisfaisante car intrinsèquement limitée par l'existence de facteurs confondants (e.g. niveau d'éveil, troubles sensoriels, sensitifs ou moteurs) et de formes phénotypiques hétérogènes (hypoactives, hyperactives ou mixtes) limitant la fiabilité et la pertinence de l'examen clinique (Robinson *et al.*, 2011). Ainsi, l'incidence du delirium pourrait encore être sous-évaluée (Pandharipande *et al.*, 2007).

Il est important de souligner que la CAM-ICU est un test binaire (i.e., ‘présence’ ou ‘absence’) de dépistage du delirium, qui ne permet pas d’évaluer de façon précise : i) l’altération des différentes composantes cognitives liées à cet état (diagnostic de gravité), ii) la récupération éventuelle de ces composantes au cours du temps (suivi clinique), iii) le lien entre l’intensité et l’étendu des troubles cognitifs liés au delirium d’une part et l’évolution des patients à long terme d’autre part (valeur pronostique).

En effet, les dysfonctions cognitives sont difficilement évaluables sur le plan comportemental. Quelle que soit l’expression motrice du delirium (hypoactive, léthargique, ou hyperactive, agitée), l’altération du niveau d’éveil des patients empêche d’utiliser les tests comportementaux usuels permettant de quantifier la gamme des anomalies cognitives associées à cet état (**Figure 11**).

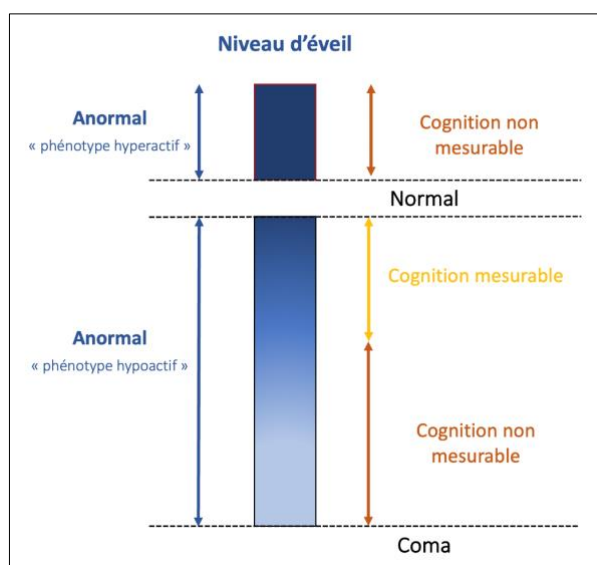


Figure 11. Altération du niveau d’éveil associé au delirium. Les patients en état de delirium qui présentent une altération du niveau d’éveil (par exemple, somnolence, stupeur ou agitation) sont incapables de se livrer à un entretien cognitif fiable utilisant les tests cliniques habituels.

Sur le plan du devenir des patients, la survenue du delirium est un facteur prédictif indépendant d’une augmentation de la durée d’hospitalisation, du coût lié à sa prise en charge, mais également d’une surmortalité (Pandharipande *et al.*, 2017). Il faut également souligner l’impact délétère à long terme sur la santé mentale du delirium en réanimation. A ce jour, l’élément de

mauvais pronostic qui est associé au delirium avec le plus de certitude est la persistance des dysfonctions cognitives à long terme. En effet, cette défaillance cérébrale aiguë est un puissant facteur prédictif de déclin cognitif dont le handicap neurologique à 1 an peut être comparable à celui décrit au cours des états pré-déméntiels (Pandharipande *et al.*, 2013) (**Figure 12**). Chaque jour passé en état de delirium serait indépendamment associé à un risque accru de décès (Ely *et al.*, 2004). Des troubles neuropsychologiques (e.g. troubles de stress post-traumatique, anxiété, dépression) peuvent également persister des mois, voire des années après une hospitalisation en réanimation (DiMartini *et al.*, 2007; Elliott *et al.*, 2013). Dans ce contexte, les patients retrouvent difficilement leur qualité de vie antérieure (Battle *et al.*, 2017). Au total, les symptômes neuropsychologiques cliniques observables au décours d'un épisode de delirium survenant en réanimation ont un retentissement sur le fonctionnement social et/ou professionnel des patients.

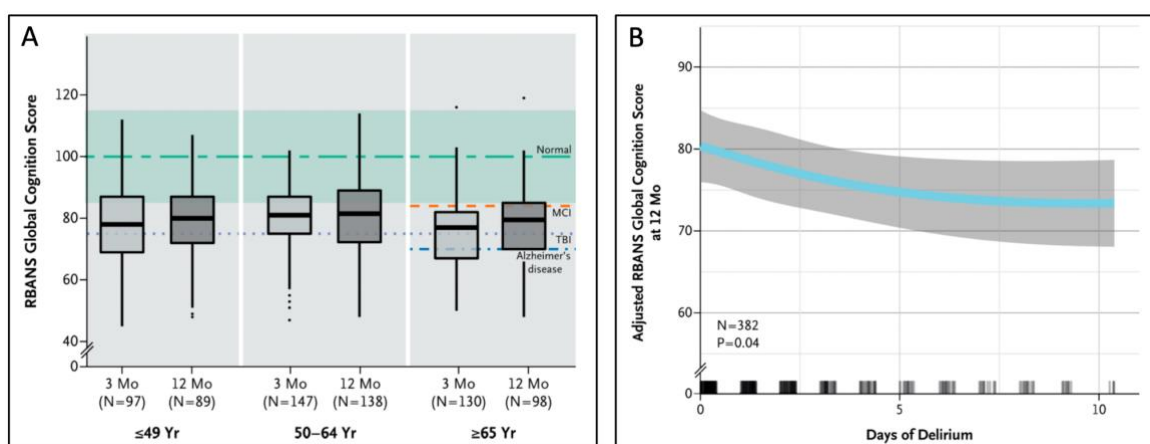


Figure 12. [A] Scores de cognition globale à 3 et 12 mois d'une hospitalisation en réanimation obtenus à la batterie d'évaluation de l'état neuropsychologique (*Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*, RBANS) ; avec une moyenne ajustée à l'âge de la population et des scores plus faibles indiquant une moins bonne cognition globale) à 3 mois (cases gris clair) et 12 mois (cases gris foncé), selon l'âge. La ligne pointillée verte indique la moyenne de la population ajustée selon l'âge (100) pour les adultes en bonne santé, et la bande verte indique l'écart-type (15). Sont également indiquées les moyennes de population attendues pour les déficiences cognitives légères (*mild cognitive impairment*, MCI), les lésions cérébrales traumatiques (*traumatic brain injury*, TBI) modérées et la maladie d'Alzheimer débutante sur la base d'autres études de cohorte. **[B] Durée du delirium et score de cognition globale à 12 mois.** Une durée plus longue de delirium est indépendamment associée à un score de cognition globale RBANS plus faible à 12 mois. Les estimations ponctuelles et l'intervalle de confiance à 95 % pour ces relations sont représentés respectivement par la ligne bleue et la bande grise. Les scores de cognition globale RBANS ont été ajustés à

l'âge, avec un score moyen ($\pm$ DS) de 100 ± 15 . 90 % des patients ont eu un délire de 10 jours ou moins. Les patients avec 5 jours de delirium avaient des scores de cognition globale RBANS inférieurs de 5,6 points en moyenne aux scores des patients sans delirium. D'après (Pandharipande et al., 2013).

L'ensemble de ces éléments, largement sous-estimés à ce jour, soulignent le besoin de préciser les dysfonctions cognitives associées au delirium observé en réanimation. Le développement d'outils paracliniques objectifs fiables permettant de caractériser de manière multidimensionnelle les déficits cognitifs associées au delirium dans ses différentes formes (biomarqueurs diagnostiques), et d'évaluer l'impact de ces anomalies sur le pronostic neurocognitif et psychologique à distance de l'épisode initial (biomarqueurs pronostiques), constitue une voie de recherche majeure permettant d'envisager des approches innovantes pour un traitement personnalisé des patients.

C. Le delirium lié aux formes sévères de la COVID-19

1. Mécanismes physiopathologiques

Une grande partie de la recherche clinique autour de l'infection par le SARS-CoV-2 a été orientée autour de l'atteinte respiratoire de cette maladie. Néanmoins des données récentes soulignent une incidence importante des manifestations neurologiques et en particulier du delirium chez les patients COVID-19 admis en réanimation (Pun *et al.*, 2021). Pour expliquer cette forte incidence du delirium (de 55% à 84%) chez les patients COVID-19 (Helms *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2020b; Lambrecq *et al.*, 2021; Pun *et al.*, 2021), plusieurs mécanismes à l'origine d'une inflammation systémique et cérébrale excessive ont été proposés (van den Boogaard *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2020a) (voir **Figure 13** pour plus de détails). Dans l'ensemble, ces processus physiopathologiques sont responsables de lésions cérébrales, principalement décrites dans le tronc cérébral et les aires corticales associatives (Manganelli *et al.*, 2020; Lambrecq *et al.*, 2021; Pun *et al.*, 2021).

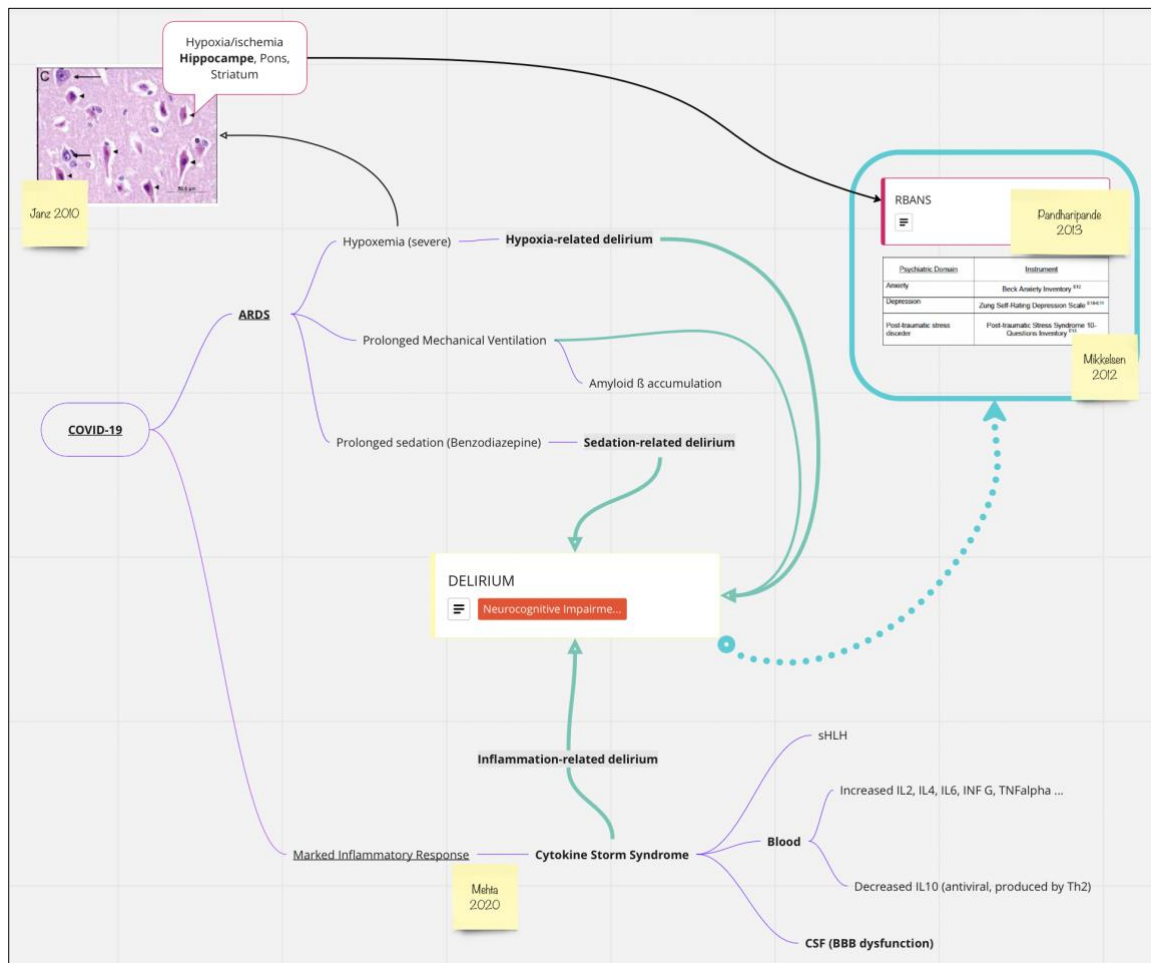


Figure 13. Mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale indirecte expliquant l'incidence élevée du delirium associé à la COVID-19. En cas d'infection respiratoire grave (ARDS, acute respiratory distress syndrome), une hypoxémie sévère peut nécessiter une ventilation mécanique et une sédation prolongée favorisant la survenue du delirium. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (sHLH) à l'infection virale à SARS-CoV-2 va amplifier la réponse inflammatoire et provoquer un orage cytokinique augmentation/diminution des cytokines pro/anti-inflammatoires dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (CSF, *cerebrospinal fluid*) par dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (BBB, *blood brain barrier*). Dans ce contexte, la survenue d'un delirium combinée à une atteinte de l'hippocampe, structure reconnue vulnérable à l'ischémie hypoxique, pourrait entraîner des anomalies cognitives (notamment mnésiques) à distance de l'hospitalisation en réanimation. Ces anomalies sont évaluables par une batterie de tests cliniques neuropsychologiques (RBANS, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*). Des désordres psychologiques (anxiété, dépression, état de stress post-traumatique) sont également attendus au décours d'un épisode de delirium survenant en réanimation. Illustration consultable à l'adresse :

https://miro.com/app/board/o9J_ku8YyrI=?share_link_id=81469735997

2. Un cadre théorique : encéphalopathie frontale liée au COVID-19

Il est intéressant de noter que les études récentes menées chez les patients atteints d'encéphalopathies COVID-19 incriminent préférentiellement une atteinte des lobes frontaux (Cani et al., 2021; Le Guennec et al., 2020; Toniolo et al., 2021). En effet les études 18F-FDG-TEP ont démontré un hypométabolisme orbito-frontal (Cani et al., 2021; Delorme et al., 2020). Ces résultats sont en accord avec les données en IRM de perfusion (Toniolo et al., 2021), et avec les études EEG retrouvant des ralentissements frontaux dans un tiers des cas (Antony & Haneef, 2020). Un processus inflammatoire indirect lié à une augmentation de la perméabilité hémato-encéphalique médiée par les cytokines (Pensato et al., 2021) pourrait expliquer l'atteinte préférentielle des lobes frontaux au cours des formes neurologiques de COVID-19 (Figure 14).

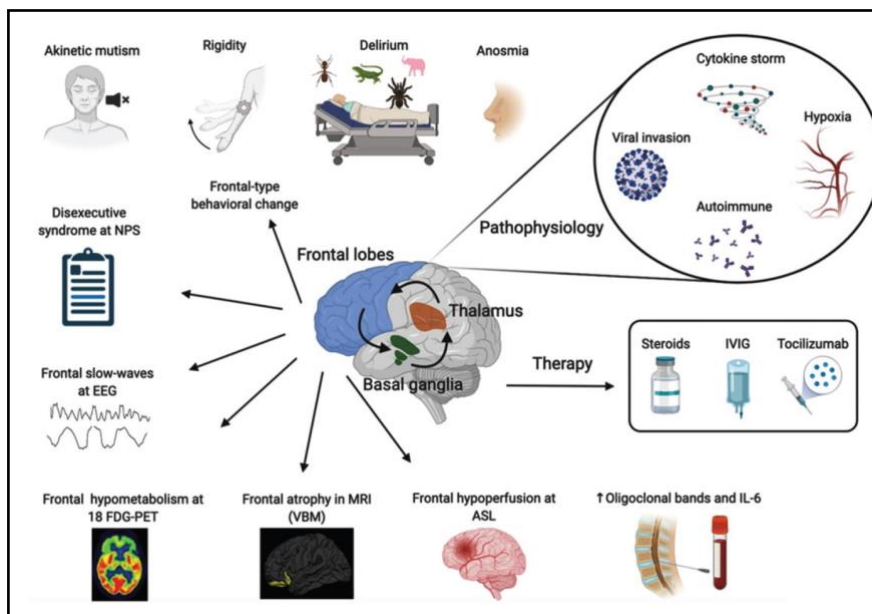


Figure 14. Aperçu des mécanismes physiopathologiques, des symptômes, des biomarqueurs de l'encéphalopathie frontale et des thérapeutiques de la COVID-19. Un processus para-infectieux inflammatoire ciblant préférentiellement les lobes frontaux pourrait être la cause sous-jacente de ces résultats cliniques, neurophysiologiques et d'imagerie partagés par les patients COVID-19. Abréviations : NPS, tests neuropsychologiques ; EEG, électroencéphalogramme ; 18 FDG-PET, tomographie par émission de positons avec F¹⁸ fluorodésoxyglucose ; MRI, imagerie par résonance magnétique ; VBM, morphométrie à base de voxels ; ASL, *arterial spin labeling* ; IL-6, interleukine 6 ; IVIG, immunoglobulines intraveineuses. D'après (Toniolo et al., 2021).

Un dysfonctionnement frontal associé à une déconnexion fronto-temporale pourrait expliquer les difficultés de compréhension et d'expression, voire le mutisme akinétique parfois observé dans les cas d'encéphalopathie liée au COVID-19 (Nersesjan et al., 2021). Cette complication a aussi été rapportée dans la neurotoxicité liée aux CAR T-cells – thérapie cellulaire utilisée dans les leucémies et fréquemment à l'origine d'un syndrome de relargage cytokinique. Les nombreuses caractéristiques communes entre encéphalopathie liée à la COVID-19 et toxicité aux CAR T-cells ont conduit un groupe d'experts à les réunir sous le terme d'encéphalopathie associée à l'orage cytokinique (*Cytokine Storm-associated Encephalopathy*, CySE) (Pensato et al., 2021).

D'autres études sur les mécanismes neuronaux qui sous-tendent les réseaux linguistiques ou l'architecture fonctionnelle du cerveau sont nécessaires pour clarifier la physiopathologie du delirium associé à la COVID-19.

Compte tenu de la dimension mondiale de la pandémie actuelle et de la fréquence élevée du delirium chez les patients sévèrement atteints par la COVID-19, on peut s'inquiéter du fardeau cognitif dramatique attendu à long terme. Par conséquent, la mise en place d'études longitudinales décrivant l'étendue des dysfonctions cognitives observables chez les patients COVID-19 atteints de delirium, représente un enjeu majeur afin de favoriser la recherche qui mènera finalement à sa prévention et à son traitement.

D. Le delirium en réanimation : un nouveau modèle d'état de conscience altérée ?

L'évaluation neuropsychologique clinique des différentes dysfonctions cognitives associées au delirium est intrinsèquement limitée par l'existence de facteurs confondants, de formes phénotypiques hétérogènes et d'une altération du niveau d'éveil lié à cet état.

Les enseignements neuroscientifiques délivrés par la caractérisation de la dissociation cognitivo-comportementale des patients DoC nous incitent à combiner les approches cliniques et paracliniques pour évaluer les patients présentant un trouble de la conscience (**Figure 15**).

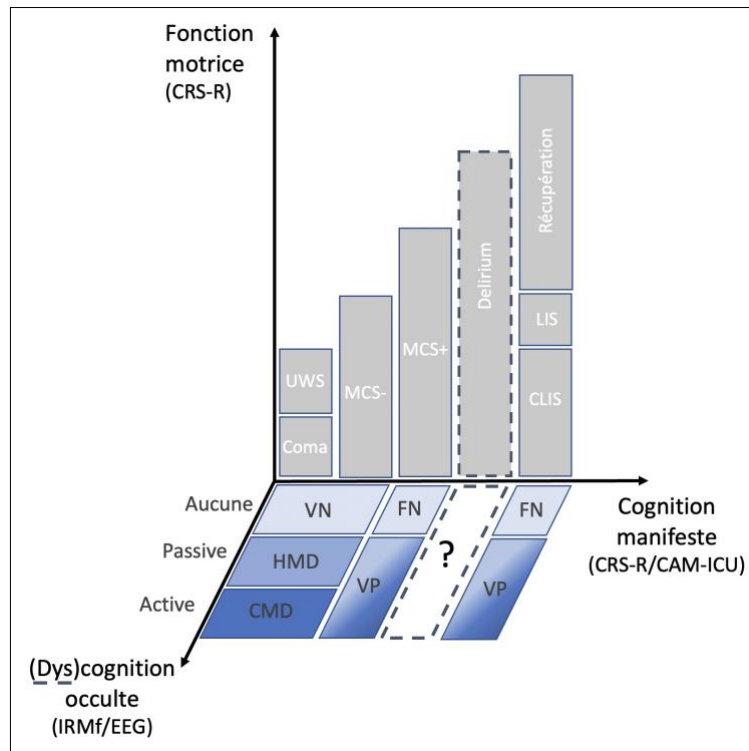


Figure 15. Schéma illustrant l'intérêt d'une évaluation multimodale pour établir le profil cognitif complet des patients aux états de conscience altérée. La fonction motrice et la cognition manifeste (i.e., comportementale) sont évaluées au chevet du patient, à l'aide de la CRS-R et/ou de la CAM-ICU. La cognition ou les dysfonctions cognitives occultes (i.e., qui échappent à la détection par l'évaluation comportementale) sont évaluées par IRMf et/ou EEG.

Abréviations: CRS-R, *coma recovery scale-revised* ; CAM-ICU, *confusion assessment method for the intensive care unit* ; UWS, *unresponsive wakefulness syndrome* ; MCS-, *minimally conscious state minus* ; MCS+, *minimally conscious state plus* ; CLIS, *complete locked-in syndrome* ; LIS, *locked-in syndrome* ; VN, vrais négatifs ; FN, faux négatifs ; VP, vrais positifs ; HMD, *higher-order cortex motor dissociation* ; CMD, *cognitive motor dissociation*.

HMD : présence de réponses IRMf et/ou EEG dans les aires corticales associatives pendant des tâches de stimulation passive (e.g., langage, musique), malgré l'absence de preuves comportementales de traitement cognitif de ces stimulations. CMD : présence de réponses IRMf et/ou EEG démontrant l'exécution d'une commande lors d'une tâche d'imagerie motrice active, malgré l'absence de preuves comportementales de réponse à la commande. En utilisant le diagnostic cognitif comportemental comme norme de référence, les patients coma, UWS et MCS- sont classés comme de vrais négatifs s'il n'y a pas de réponses fonctionnelles par IRM ou EEG. Les (dys)fonctions cognitives associées au delirium de réanimation sont méconnues (?) car (i) non évaluables de façon fiable avec les tests comportementaux, et (ii) jamais explorées en électrophysiologie ou imagerie fonctionnelle.

Le développement d'outils EEG et/ou IRMf fiables permettant de caractériser de manière multidimensionnelle les déficits cognitifs associés au delirium dans ses différentes formes constitue une voie de recherche majeure (**Figure 16**).

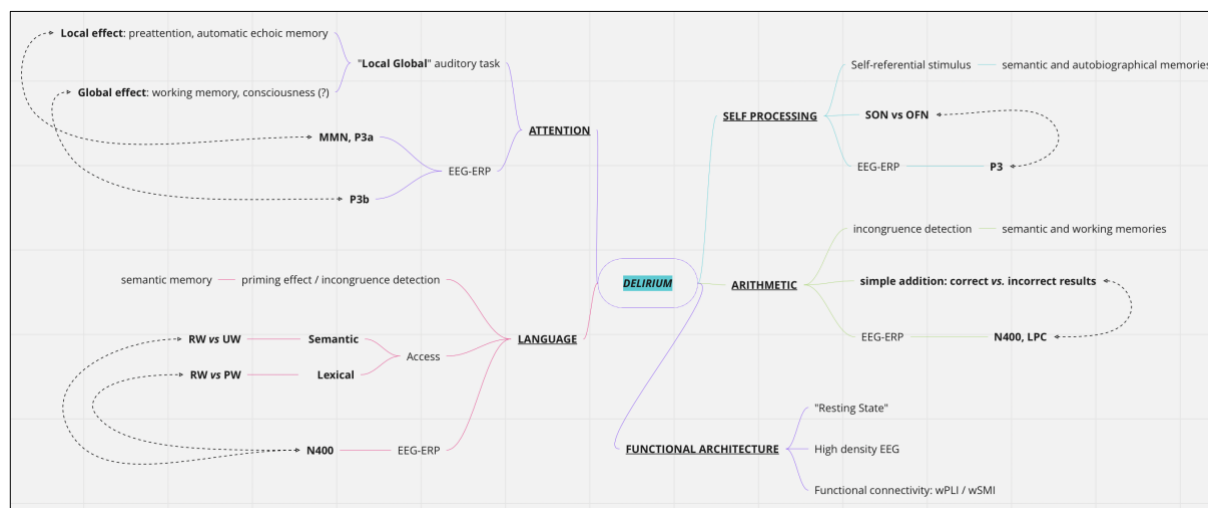


Figure 16. Batterie d'évaluation électrophysiologique cognitive multidimensionnelle (mEEG). Représentation schématique d'une batterie électrophysiologique multidimensionnelle (mEEG) permettant (i) une évaluation de l'architecture fonctionnelle cérébrale au repos, et (ii) une évaluation des capacités cognitives attentionnelles, de langage, de reconnaissance de soi et arithmétique lors de stimulations auditives passives. Abréviations : EEG, électroencéphalogramme ; ERP, *event-related potential* (potentiel évoqué cognitif) ; SON, *subject's own name* (propre prénom) ; OFN, *other first name* (autre prénom) ; RW, *related words* (mots associés) ; UW, *unrelated words* (mots non associés) ; PW, *pseudo-words* (pseudo-mots) ; MMN, *mismatch negativity* (négativité de discordance) ; P300, potentiel évoqué positif survenant 300 msec après le début du stimulus ; P3a et P3b, respectivement composante précoce et tardive de la réponse P300 ; LPC, *late positive component* (composante positive tardive) ; N400, potentiel évoqué négatif survenant 400 msec après le début du stimulus ; wPLI, *weighted phase lag index* (ou indice de décalage de phase pondéré) ; wSMI, *weighted symbolic mutual information* (ou information mutuelle symbolique pondérée). Illustration consultable à l'adresse : https://miro.com/app/board/o9J_kvAqbnk=?share_link_id=680883328304

L'intérêt d'utiliser une batterie électrophysiologique d'évaluation multidimensionnelle (mEEG) est de pouvoir sonder le fonctionnement d'un ensemble de processus cognitifs

organisés hiérarchiquement, en lien avec l'analyse de réponses ERPs spécifiques dont les sources corticales sont décrites dans la littérature (**Annexe 3**).

V. HYPOTHESES DE TRAVAIL

Quatre questions principales sont abordées dans ce travail de thèse :

1. Quelle est la capacité cognitive cérébrale de reconnaissance de soi des patients ayant un état de conscience altérée ?
 - A partir des évidences publiées sur l'existence d'une dissociation cerveau – comportement, nous faisons l'hypothèse que la reconnaissance de soi peut être préservée quel que soit le statut comportemental de conscience des patients.
2. Cette capacité cognitive occulte est-elle prédictive de la récupération d'un état comportemental de conscience ?
 - Nous faisons l'hypothèse que la présence de cet index cérébral de reconnaissance de soi est un prérequis cognitif préalable au retour à la conscience.
3. Quelles sont les dysfonctions cognitives associées au delirium ?
 - Nous faisons l'hypothèse que le delirium est associé à un ensemble polymorphe de dysfonctions cognitives occultes qui peuvent être caractérisées par l'utilisation d'une batterie électrophysiologique multidimensionnelle (mEEG).
 - Nous faisons également l'hypothèse que les dysfonctions cognitives occultes associées au delirium sont fonction du niveau de complexité du traitement cortical de l'information et concernent notamment les fonctions hiérarchiques d'ordre supérieur liées au langage.
4. Quels sont les mécanismes cognitifs lésionnels impliqués dans le delirium ?
 - Nous faisons l'hypothèse qu'une altération du système attentionnel volontaire ascendant ('*top-down*') est à l'origine des dysfonctions cognitives associées au delirium.
 - Nous faisons également l'hypothèse que les mécanismes cognitifs impliqués concernent un réseau fronto-temporo-pariétal distribué.

CHAPITRE 2 : CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES

I. ARTICLE 1. *Covert self-processing in patients with disorders of consciousness*

A. Présentation de l'article

Avec ce premier article, nous avons souhaité étudier la capacité cognitive de reconnaissance de soi des patients cérébrolésés présentant un état de conscience altérée.

Cette étude multicentrique a été réalisée sur une cohorte de patients UWS, MCS, et pour la 1^{ère} fois au stade aigu de coma, ayant une évolution neurologique documentée à 6 mois de l'ictus.

En étudiant la réponse électrophysiologique P3 à leur propre prénom, nous avons cherché à explorer dans quelle mesure la capacité à catégoriser un stimulus autoréférentiel était une condition cognitive préalable à la récupération ultérieure d'un état de conscience.

B. Article

Covert self-processing in patients with disorders of consciousness

Fabrice Ferré^{1,2,3}, Lizette Heine¹, Edouard Naboulsi², Florent Gobert⁴, Maude Beaudoin⁵, Frédéric Dailler⁴, William Buffières^{2,3}, Alexandra Corneyllie¹, Benjamine Sarton^{2,3}, Béatrice Riu², Jacques Luauté⁵, Stein Silva^{2,3}, Fabien Perrin¹

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), équipe CAP, UCBL - Inserm U1028 - CNRS UMR 5292. Centre Hospitalier Le Vinatier, 69677 Bron, FRANCE.

² Réanimation polyvalente adultes. Centre Hospitalier Universitaire Purpan, 31300 Toulouse, FRANCE.

³ Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC), UPS - Inserm UMR1214. Centre Hospitalier Universitaire Purpan, 31300 Toulouse, FRANCE.

⁴ Réanimation Neurologique et Soins Continus, Hôpital Pierre Wertheimer, HCL, 69677 Bron, FRANCE

⁵ Service de Médecine Physique et de Réadaptation Neurologique, Hôpital Henry Gabrielle, 69230 Saint Genis Laval, FRANCE

ABSTRACT

It is now clearly established that patients with acquired disorders of consciousness (DoC) can evoke cerebral responses to active paradigms, despite the absence of behavioral sign of conscious processing. Altogether, these studies mainly focused on the preservation of high-level cognitive markers, but did not specifically investigate lower but key-cognitive functions to consciousness emergence, such as the ability to take a first-person perspective. Indeed, it could be argued that the preservation of self-recognition can reflect the ability to recover consciousness, independently of the clinical status. To test this hypothesis, we sought to explore to which extent patients diagnosed with DoC were able to perform self-processing and whether the presence of this cerebral index was a cognitive prerequisite for the recovery of consciousness.

Using bedside electroencephalographic recordings, we acquired the brain response to the subject's own name (SON) and to unfamiliar other first names (OFN) in a large cohort of 129 severely brain damaged patients of whom 112 could be analyzed for the primary endpoint (mean age $\pm$ SD = 46 $\pm$ 18.3 years, sex ratio M/F: 71/41), who were either in coma (n=38), unresponsive wakefulness syndrome (UWS, n=30) or minimally conscious state (MCS, n=44), according to the revised version of the Coma Recovery Scale (CRS-R).

Overall, 33 DoC patients (29.5%) evoked an individual and significant discriminative P3 event-related brain response to the SON as compared to OFN. The detection of the electrophysiological response was similar between coma (28.9%), MCS (23.3%) and UWS (34.1%) patients ($p=0.61$). The presence of a brain response to the SON, in the 72 survivors' patients, predicts patient's behaviourally overt consciousness recovery (exit-MCS) or behavioural improvement of consciousness at 6 months with high specificity (respectively 85% and 82%) and high positive predictive value (respectively 75% and 81%), but with low sensitivity (respectively 27% and 24%) and negative predictive value (respectively 41% and 25%).

About 30% of severely brain-damaged patients suffering from DoC are capable to process salient self-referential auditory stimuli, even in case of absence of behavioural detection of self-conscious processing. We suggest that this covert brain ability predicts good outcome with a high probability, thus that self-recognition is probably a prerequisite for consciousness recovery.

Keywords: disorders of consciousness, self-processing, P3

INTRODUCTION

Patients with disorders of consciousness (DoC) following severe brain injuries are currently classified in three main behavioural neurological categories: coma, unresponsive wakefulness syndrome (UWS, formerly known as vegetative state (Laureys *et al.*, 2010)) and minimally conscious state (MCS) (Giacino *et al.*, 2004; Giacino, 2005; Laureys *et al.*, 2009; Rohaut *et al.*, 2013; Rohaut *et al.*, 2019). Comatose state is usually easy to diagnose due to its unequivocal definition: it is a state of profound unawareness from which the patient cannot be aroused (Plum and Posner, 1983) and is defined by an absence of eye opening and adapted motor response even after nociceptive stimuli. In contrast, the diagnosis of UWS, MCS or exit-MCS (EMCS) requires the practical use of the revised version of the Coma Recovery Scale (CRS-R) (Giacino *et al.*, 2004; Schnakers *et al.*, 2008a), this behavioural approach being now considered as the gold standard (Giacino *et al.*, 2004). However, the CRS-R behavioural examination is limited by patient's neurological deficits (e.g., aphasia (Majerus *et al.*, 2009)), fluctuating state (e.g., related to arousal (Piarulli *et al.*, 2016)), or an examiner's subjective interpretation of ambiguous responses (Gill-Thwaites, 2006).

Despite these limitations, the CRS-R is used to infer patient's conscious contents. Indeed, while comatose patients are considered to have no awareness of self and environment (because no reactivity is observed), MCS patients would show "minimal" self and environmental awareness (if, for instance, visual fixation/pursuit or adapted motor reaction to pain are observed) (Giacino *et al.*, 2002; Giacino, 2005; Bruno *et al.*, 2011). Non-reflexive behaviours most likely require some cortical function, but high-level cortical activities and non-reflexive behaviours are not necessarily associated with conscious contents. Indeed, cortically generated behaviours or cortical signs of high level cognitive activities can occur in unconscious individuals, and can be absent in conscious patients (Naccache, 2018). The most demonstrative illustrations originate from epileptic patients with complex partial (frontal) seizures who experience a 'pure' form of unawareness (while their vigilance is still preserved, they typically lose ability of self-reporting any subjective content) (Blumenfeld, 2016), from auditory perception during sleep (Oswald *et al.*, 1960) and from classical locked-in syndrome which is an extreme example of intact self-awareness with nearly complete motor deficit (Laureys *et al.*, 2009).

Since a landmark study in 2006 demonstrated that functional MRI can detect evidence of consciousness in a patient fulfilling the criteria for UWS diagnosis (Owen *et al.*, 2006), there has been growing interest in using functional imaging techniques to identify covert

consciousness, or cognitive motor dissociation (Fernandez-Espejo *et al.*, 2015; Schiff, 2015; Schnakers *et al.*, 2022). Functional MRI and EEG studies using active motor imagery tasks have demonstrated that a small but significant minority of patients with DoC shows signs of cognitive motor dissociation, as evidenced by command-following during the task (Monti *et al.*, 2010; Cruse *et al.*, 2011; Edlow *et al.*, 2017; Claassen *et al.*, 2019). In addition, studies using passive language and music stimuli have shown that some patients with post-traumatic DoC demonstrate association cortex responses despite absent behavioural evidence of language expression and comprehension (Coleman *et al.*, 2009; Okumura *et al.*, 2014; Edlow *et al.*, 2017), a state defined here as higher-order cortex motor dissociation (HMD). Taken together, these studies are extremely important since they suggest that brain activities associated with high-level cognitive functions, and sometimes with conscious content, can be observed in patients for whom the behaviour rather suggests a state of unconsciousness. Nevertheless, it is also useful to know whether patients, regardless of the diagnostic category in which they are found, have the ability to regain consciousness. This means that different (unconscious) processes must be functional to allow the return of consciousness, in other words that they are prerequisites for consciousness recovery. For example, self-consciousness depends on first-person-perspective, i.e., on meta-representations of mental and bodily states as one's own mental and bodily states (Vogeley and Fink, 2003). Interestingly, Damasio investigated minimal forms of self that he coined 'mental or core self' stipulating that they are required in the making of consciousness (Damasio, 1999). From a clinical point of view, it could even be asserted that without recovery of autonomy, of individuality, there can be no recovery of consciousness.

Self-recognition indicates that the elements from the environment that refer to the self are identifiable and categorizable (Laureys *et al.*, 2007). The persistence of self-referential processing has already been demonstrated in different states of unconsciousness. For instance, during sleep, the presentation of the subject's first name – a stimulus that is subjectively extremely salient – evokes a differential brain electrical response, as compared to other unfamiliar first names (Perrin *et al.*, 1999; Pratt *et al.*, 1999; Ibanez *et al.*, 2009). More recently, Doradzinska and colleagues confirmed that the self-name was associated with larger P3 event-related potential (ERP) amplitude than the other-names when they were presented subliminally (Doradzinska *et al.*, 2020). Taken together, these findings suggest that the identification of self-referential stimuli remains during reduced states of consciousness (Perrin *et al.*, 2006). Its presence in DoC patients at the individual level could be considered as an index of at least

partially preserved, albeit restricted, cerebral processing of self. In the setting of patients with acquired DoC, it could be argued that the preservation of the self (consciously or unconsciously) can reflect the ability to recover consciousness, independently of the clinical status. To test this hypothesis, we sought to explore to which extent patients diagnosed with DoC were able to perform self-processing and whether the presence of this cerebral index was a cognitive prerequisite for the recovery of consciousness.

Through the study of electrophysiological marker of auditory discrimination of the subject's own name (SON) in a large cohort of coma, MCS and UWS patients with a documented outcome, we made the assumption that a P3 response could be identified independently of their behavioural status, and that its presence was associated with a favourable outcome.

METHODS

Population

Data from 22 healthy subjects (mean age 34.5 years (± 14.7), sex ratio (M/F): 14/8, right-handed, postgraduate) were recorded from February 2017 to June 2018.

Coma, MCS and VS patients hospitalized in the Critical Care Unit of the University Hospital of Purpan (Toulouse, France) between December 2017 and October 2019 or hospitalized in the Critical Care Unit or in the Post-Critical Care Neurological Rehabilitation Unit of the Pierre Wertheimer Hospital (Hospices Civils de Lyon, Bron, France) during the 2011-2022 period were included in the present study.

During their stay, several evaluations and exams were performed when indicated including neurological clinical assessment, brain CT scan and structural brain MRI, clinical EEG, and ERPs induced by the subject's own name (SON) auditory task.

The study was approved by the ethics committees "CPP Sud-Est II (2012-036-2)" and "CPP Nord-Ouest II (69LHCL19_0672)". Written consent was obtained from healthy participants and all patients' close relatives. All experiments were conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

Clinical assessment of behavioural diagnosis and outcome

The state of coma of acute severely brain-damaged patients was determined using both of the following criteria: $GCS \leq 8$ and absence of eye opening and adapted motor response even after nociceptive stimuli at the time of enrolment (Rohaut *et al.*, 2019). Interruption of any sedative agent for at least 48 hours (for propofol, ketamine, clonidine, morphine, dexmedetomidine) or 72 hours (for benzodiazepines) was a prerequisite for the ERPs recording.

MCS and UWS patients were defined using the French version of the coma recovery scale-revised (CRS-R) (Giacino *et al.*, 2004; Schnakers *et al.*, 2008a).

The primary outcome was patient status assessed 6 months after the brain injury and was collected during neurological clinical assessment by neurologists or specialists of neurorehabilitation or intensivists who are trained users of the French version of CRS-R. Two measures of recovery have been evaluated: conscious state and behavioral improvement.

Patients were considered conscious if they were categorized EMCS (i.e., univocal functional use of object or accurate communication) (Giacino *et al.*, 2004) at 6 months, or were considered unconscious if they were categorized UWS or MCS. Behavioural improvement was stipulated for patients who were in a coma at the inclusion and were MCS or EMCS at 6 months, for patients who were in a UWS at the inclusion and were MCS or EMCS at 6 months, and for patients who were in a MCS at the inclusion and were EMCS at 6 months. The Glasgow outcome scale (GOS) defining 5 categories (from 1=death to 5=good recovery) of possible outcomes after a brain injury was also collected at the same time (Jennett and Bond, 1975). These analyses were conducted on survivors to discard the impact of withdrawing of life-sustaining therapies in potentially conscious but extremely impaired patients (Perez *et al.*, 2020).

SON paradigm: stimuli and procedure of ERPs recordings

From 2011 to 2022, three different versions (v1, v2 and v3) of the SON paradigm were developed and tested, and part of these data were previously published (Castro *et al.*, 2015; Heine *et al.*, 2021). The common main aim of these protocols was to investigate the cerebral discriminative response to the SON against 7 (v1) or 6 (v2 and v3) irrelevant stimuli (other unfamiliar first names; OFN). The SON (or nickname if relevant) was selected for each subject. Irrelevant OFN were selected by asking participants or representatives to indicate on a predefined list if any were familiar or not. All OFN were disyllabic (1.05 s, SD=0.05 s). All names were pronounced by a female voice (v1) or by voice(s) created using text to speech software with a neutral intonation (Natural Reader, NaturalSoft Ltd.). All stimuli were equalized to the same A-weighted sound level, and presented binaurally during the experiment at a sound pressure level of approximatively 65 dBA SPL. In patients, if environmental noise was high, the presentation level was slightly increased to a level that was clearly audible but not painful.

Ten sequences of 64 equiprobable first names (v1), or 24 sequences (v2) or 12 sequences (v3) of 42 first names, were created and in a pseudo-random order (with no repetition of a same name and with a homogeneous temporal distribution of the first names). The mean stimulus onset asynchrony was 1414 ± 137 ms (v1) and was between 1400 and 1500 ms, with random steps of 100 ms (v2 and v3). The three versions also varied by the presence (or not) of excerpt of music that preceded each sequence of first name, and we decided to average the first names after music and its control condition (neutral sound).

Finally, all subjects were instructed as follows: “You will hear a series of names. You will hear them passively but you must pay attention. The experiment lasts about [x] minutes”; [x] depending on the version of the protocol.

EEG recording

EEG signals were acquired in v1 from 13 Ag/AgCl electrodes referenced to the nose, as well as a bipolar EOG (below and above the right eye) and amplified using SystemPlus EEG amplifier (Micromed®) and in v2 and v3 from 128 electrodes referenced to the vertex and amplified using geodesic sensor net (EGI®, Philips) system.

All raw data were resampled at 250 Hz and visually inspected to identify bad channels. Any channels with huge continuous outliers were indicated as bad, interpolated (using spherical spline method) but taken out of the analysis. Data were bandpass filtered between 0.1 and 40 Hz using a FIR zero-double filter and a notch at 50 Hz. For patients, a second analysis was done with data filtered between 1 and 40 Hz (as previously motivated in (Sergent *et al.*, 2017; Heine *et al.*, 2021)) and an effect was suggested if one of the two analyses showed an effect. All electrodes signal were calculated from an average reference. Cz was interpolated for EGI recordings. For any subject where data were affected by eye-blinks, an ICA (*fastICA*) was performed to remove the blink components from the signal. Trials were then segmented (epochs) from -200 ms to +1000 ms relative to the onset of the stimulus and a baseline correction (-200 to 0 ms) was applied. To further clean the data, an automatic rejection function was used where bad trials are either interpolated or rejected based on trial-wise assessment of individual sensor thresholds (Jas *et al.*, 2018). All these processing stages were performed using MNE-Python version 19.2.

Event-related individual analyses

Averaged responses to SON and OFN preceding it (for comparisons with similar signal-to-noise ratio) were computed for each individual and for each of the 13 electrodes common to the Micromed® and EGI® acquisition systems. Statistical effects between SON and OFN were tested at the individual level (for healthy participants and DoC patients), using temporal clustering permutation tests, with one sided t-tests and 10 000 permutations (Maris and Oostenveld, 2007). Cluster level alpha was set to 0.01 with a cluster forming threshold of 0.05. To reduce the risk of error by making multiple comparisons on 13 electrodes, a ‘SON effect’ (defined as the statistical difference between ERP elicited in SON and OFN conditions) was

deemed present if a temporal cluster was identified on at least 2 electrodes from 200 ms after stimulus onset to the end of epoch (this criterion was determined on the basis of the large time window effect observed between SON and OFN in previous studies) (Perrin *et al.*, 2006).

Comparison between ERPs effect and outcome

The normality of the data was verified using the Shapiro-Wilk test. Quantitative data were expressed as median [25th - 75th percentile] or mean ($\pm$ standard deviation) as appropriate. Qualitative variables were expressed as number (%). Categorical variables were compared using Chi2 or McNemar tests. Frequentist approach was used to compute sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive (LR+), negative (LR-) likelihood ratio, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC). Statistical analysis was performed using MedCalc software (version 12.6.1, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2013). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

Data availability

Due to the clinical nature of patient data and institutional restriction, data are available from the corresponding author upon request.

RESULTS

During the 2011-2022 period, 129 non-communicating patients were recorded with ERPs acquisition during the SON paradigm. Seventeen patients were excluded because of insufficient electrophysiological data quality. The final cohort consisted of 112 patients, age 46.0 ($\pm$ 18.3) years, of whom 71 (63.4%) were males (Table 1).

Among these 112 patients, 38 (33.9%), 30 (26.8%) and 44 (39.3%) were in a state of coma, MCS or UWS respectively (Table 1). The most common aetiology was traumatic brain injury (TBI) (49%), then anoxia (28.6%). The delay between the brain lesion and the evaluation was $\leq$ 3 months for 99 patients (88.4%) (Table 1).

ERPs to SON

Thirty-three patients (29.5%) had a significant difference between SON and OFN. Interestingly, no difference in the incidence of the effect was found between coma, MCS and UWS patients ($p=0.61$). Furthermore, the effect was more frequently observed in non-traumatic brain patients (23/57, 40.4%) than in traumatic brain patients (10/55, 18.2%) ($p=0.01$ for comparison between groups).

Outcome of DoC patients

- Overall population of DoC patients

Among the 109 patients with a documented outcome, 85 patients (78%) survived 6 months after the brain damage. Forty-eight patients (44%) were considered conscious (EMCS), 20 patients (18.3%) were MCS, and 17 patients (15.6%) were UWS (Table 1). MCS patients at the time of enrolment were more likely to be conscious at 6 months (20/30, 66.7%) than coma patients (13/36, 36.1%) and UWS patients (15/43, 34.9%) ($p=0.013$ for comparison between groups). The median [25th – 75th percentile] Glasgow outcome scale (GOS, from 1=death to 5=good recovery) was 3 [2 – 3]. The global outcome of traumatic brain patients was better than non-traumatic brain one (respectively 33 patients (62.3%) vs 15 patients (26.3%) were EMCS at 6 months, $p=0.0002$).

The prognostic value of the SON effect has been studied in the 72 survivors' patients for whom the delay between ictus and EEG recording was $\leq$ 3 months ('acute and subacute patients'). Among them, 16 (22.2%) had a SON effect, and 45 (62.5%) were EMCS at 6 months. The Se,

Sp, PPV, NPV, LR+, LR- and AUC of the SON effect are reported in table 2. Notably, the specificity (i.e., percentage of patients without SON effect among the group of unconscious patients at 6 months) and positive predictive value (i.e., percentage of conscious patients at 6 months among patients with a SON effect) were 85.2% and 75% respectively.

Among the 72 DoC patients who survived, 55 (76.4%) improved their clinical status at 6 months. The analysis of the prognostic value of a SON effect towards their behavioural improvement gave the following results: Sp=82.4% [56.6 – 96.2], PPV=81.3% [58.3 – 93.1], Se=23.6% [13.2 – 37], NPV=25% [20.4 – 30.3], and AUC=0.53.

- Focus on coma patients

The characteristics of the 38 coma patients are detailed table 3. Individual analyses showed 11/38 patients (28.9%) with a significant difference between SON and OFN on at least 2 electrodes.

Among the 36 coma patients with a documented outcome, 24 of them (66.7%) were alive at 6 months among whom 13 were EMCS (54.2%). The Se, Sp, PPV, NPV, LR+, LR- and AUC of SON effect regarding their evolution towards a conscious state are reported in table 4. Notably, the Sp and PPV were 81.8% and 66.7% respectively.

Among the 24 survivors' coma patients, 16 (66.7%) improved their clinical status at 6 months. The analysis of the prognostic value of a SON effect towards their behavioural improvement gave the following results: Sp=75% [34.9 – 96.8], PPV=66.7% [31.5 – 89.7], Se=25% [7.3 – 52.4], NPV=33.3% [23.4 – 44.9], and AUC=0.50.

DISCUSSION

The neurological outcome following severe brain injury is a daily interrogation for the caregivers and family members of (acute) non-communicating patients. Clinicians specializing in the care of severely brain-damaged patients are well acquainted with the clinical features of DoC. Notably, coma and UWS patients are characterized by the complete absence of behavioural signs of self and environmental awareness, the likelihood of withholding life-sustaining therapies or denying rehabilitative services increasing substantially with the persistence of this behavioural status. In this context, we reported new evidence about covert abilities to discriminate self-relevant words in this specific population of patients. Interestingly, we demonstrated, in a large series of DoC patients, that the presence of a bedside P3 ERP to SON predicted behaviourally overt consciousness recovery, and is thus a key-cognitive function to consciousness emergence.

The use of personally relevant stimuli has been promoted in recent years for investigating severely brain damaged DoC patients with the aim of identifying their ability to categorize self-related stimuli (Perrin *et al.*, 2006; Castro *et al.*, 2015; Perrin *et al.*, 2015). In this context, it has been demonstrated that hearing one's own first name, presented within other unfamiliar first names, evoked a P3 potential (Perrin *et al.*, 2006). The amplitude of the P3 wave is known to be modulated by saliency (the fact that a stimulus can grab attention, because of its meaning, emotional content, familiarity, etc.) and arousal (the fact that the person who perceives is awake, aware, and attentive). Evoked by the SON, the P3 could be associated with self-processing as neuroimaging studies have shown, in controls and MCS patients, regional cerebral blood flow changes notably in both frontal and parietal medial cortical structures, that are known to be involved in self-recognition (Laureys, 2004; Perrin *et al.*, 2005). In our study, we demonstrated that coma, MCS and UWS patients were able to discriminate their own name as a significant P3 was individually observed in about 30% of them. Interestingly, this SON effect has no added value in clarifying the diagnosis of an altered state of behavioural awareness. Indeed, whereas several published articles supposed that it should be mainly found in MCS patients in which definite behavioural evidence of self-awareness is demonstrated (Perrin *et al.*, 2006; Schnakers *et al.*, 2008b; Hauger *et al.*, 2015; Schnakers *et al.*, 2015; Sergent *et al.*, 2017) – for a review, see (Wutzl *et al.*, 2021) – a P3 response to SON was indifferently observed in all the phenotypes of DoC. This result paved the way of a potentially existing dissociation between electrophysiological evidence of self and environmental processing and the complete absence of its behavioural signs, notably in the acute stage of coma and in UWS

patients. In the early 2000s, functional neuroimaging studies suggested that cognitive processing capacity might be underestimated in MCS patients (Hirsch *et al.*, 2001; Schiff *et al.*, 2005). Based on our results, we assumed that a higher-order cortex motor dissociation (HMD) exists in unconscious patients with UWS (Edlow *et al.*, 2017) but also in the acute stage of coma. The pattern of residual higher-order neural activity we identified in such individuals suggest that EEG paradigms are required to complement behavioural assessment in patients without command following at the bedside (Kondziella *et al.*, 2020). Definitely, behaviour is an indirect and thus incomplete measure of brain functions leading to interpretative errors in DoC patients. Consequently, standardized clinical evaluation, EEG-based techniques and/or functional neuroimaging should be integrated for multimodal evaluation of patients with DoC (Kondziella *et al.*, 2020).

Importantly, we do not to assert that HMD is indicative of covert consciousness. Current conceptual models of consciousness, such as the global neuronal workspace theory (GNWT) (Dehaene and Changeux, 2011) and the information integration theory (Tononi, 2004), propose that consciousness requires the integrated activity of association cortices. However, such activation is likely necessary but not sufficient for consciousness. Indeed, prior functional MRI studies have shown that associative cortices respond to passive language stimuli in healthy humans who are sleeping (Portas *et al.*, 2000) or undergoing propofol sedation (Davis *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2012). Nonetheless, the question of whether the processing of SON was conscious or not remains unsolved. Actually, it has been suggested that the late component of the P3 complex (Squires *et al.*, 1975), also known as the P3b component which typically occurs over centro-parietal regions between 300 and 600 ms after stimulus presentation (Polich, 2007), was associated with conscious access because of its high dependency on attention and conscious awareness of the stimulus (Bekinschtein *et al.*, 2009; Faugeras *et al.*, 2011). However, studies reported that P3b can be evoked even by subliminal visual or auditory oddballs' stimuli, as the SON (Silverstein *et al.*, 2015) or during sleep (Perrin *et al.*, 1999; Bastuji *et al.*, 2002), strongly speaking against interpreting this component as a correlate of consciousness.

The preservation of self-recognition could reflect the ability to use first-person perspective and should be considered as a key-cognitive prerequisite to consciousness emergence. Indeed, one of our main results was the good positive predictive value attributed to the presence of a P3 component in response to SON: this self-recognition electrophysiological pattern predicted an improvement of consciousness until its behaviourally overt emergence. This specific brain reactivity to the own name alludes to Zeman's fourth sense of self-consciousness referring as

self-recognition, i.e., our ability to recognize our own bodies as our own, for example in mirror (Zeman, 2001, 2005). From a conceptual point of view, Northoff assumes self-referential processing, accounting for distinguishing stimuli related to one's own self from those that are not relevant to one's own concerns, to be at the core of the self (Northoff and Bermpohl, 2004; Northoff *et al.*, 2006). Furthermore, Damasio investigated minimal forms of self that he coined 'mental or core self' stipulating that they are required in the making of consciousness (Damasio, 1999).

Finally, we assert that this covert brain ability to correctly categorize self-referential ecological stimulation from outside is both an accurate index of self-processing and a prerequisite for consciousness recovery. This brain ability observed in up to 30% of coma patients suggests that coma is not a passive state of sensory isolation, but rather a transient and active state that could benefit from a rich sensory stimulation regimen in which, from instance, music – and its autobiographical characteristics – could have a role to play through cortical arousal and/or awareness enhancement (in agreement with “the arousal and mood hypothesis” (Janata *et al.*, 2007; Zatorre, 2013; Castro *et al.*, 2015). Our good specificity and positive predictive value are in accordance with the recently published results obtained by Perez and colleagues in a large cohort of patients suffering from DoC who were subjected to the local-global auditory task (Perez *et al.*, 2020). In this setting, the ability to process global regularity violation (P3b to global deviant sounds or ‘global effect’) was associated with a good neurological outcome. However, a large proportion of global effect was observed in the EMCS group (who accounted for 35% of the patients with a global effect and a documented outcome), suggesting that the presence of a global effect could rather confirm the presence of conscious processing rather than predicting its late recovery (Tononi and Edelman, 1998; Dehaene and Naccache, 2001; Bekinschtein *et al.*, 2009; Faugeras *et al.*, 2011; Perez *et al.*, 2020). It is worth noting that we decided to delineate the border of behavioural consciousness recovery between MCS and EMCS patients (and not between UWS and MCS one). This questionable decision was made to increase the reliability of the outcome diagnosis. Indeed, the functional use of object and/or accurate communication attributed to EMCS patients undoubtedly represent the clearest signs of emerging consciousness, while behavioural evidence of self or environmental awareness may be minimal and fluctuate in MCS patients.

Our results must be interpreted with caution and a number of limitations should be borne in mind. Firstly, the proof of a potential for consciousness recovery (or not) using electrophysiological biomarker of self-processing is forcefully being challenged at the

individual level by the very weak negative predictive strength – meaning that its absence was not a reliable predictor of negative outcome – and the low sensitivity we noticed. It is worth noting that the sensitivity for all cognitive evoked potentials is known to be low (i.e., with a high rate of false negative), even in healthy subjects (Perrin *et al.*, 2006; Schnakers *et al.*, 2008b; Fischer *et al.*, 2010; Faugeras *et al.*, 2011; Faugeras *et al.*, 2012; Sergent *et al.*, 2017). Nonetheless, a SON effect was detected in 17 of the 22 healthy subjects (77%) enrolled in our study. This relatively low rate of false negative could be due to the extreme salience of being presented one's own name and might be associated to the enhancement of top-down and/or arousal mechanisms (Chennu and Bekinschtein, 2012). However, even if personal and emotional significance increases the probability to observe a brain response in DoC patients – P3 to SON is elicited more frequently as compared to P3 to rare tone (Cavinato *et al.*, 2011) – the high rate of false negative (59%) in our cohort of patients underscores the need for caution in interpreting negative findings on EEG. In this setting, we think that complementary pattern of predictive power would be interesting. For instance, the 'local effect' (i.e., MMN/P3a obtained to local deviant sounds during the local-global auditory task) could be used as a surrogate marker of low-level perceptive function therefore reflecting the preservation of a local cortical network and playing as a necessary but insufficient condition to consciousness recovery (Baars, 1988; Dehaene and Naccache, 2001; Dehaene and Changeux, 2011). To go further, the use of a multifaceted ERP battery exploring more distinct cognitive processes to provide a more nuanced cognitive profile, from low-level perceptive (e.g., echoic memory) to higher-order cognitive abilities, would be promising (Sergent *et al.*, 2017). Secondly, we were surprised to find a higher incidence of the P3 response to SON in non-traumatic (40%) than traumatic brain (18%) patients, while the latter had a more favourable neurological outcome. These findings could support the notion of brain cortical modularity in P3 generation to target stimuli. Theoretically, global forms of brain injury (e.g., cerebral hypoxia, diffuse axonal injury) could sever the connections between each module without destroying the module itself (Giacino, 2005). Under these circumstances, the functional integrity of a particular module (e.g., the module generating a P3 to self-relevant stimuli) may be spared. Finally, modules that remain active but become isolated may produce higher-order cortical response that occur in the absence of conscious experience (please, see the intriguing possibility of 'words without mind' suggesting activity of isolated 'islands of cortex' described by Schiff *et al.* in a patient suffering from UWS (Schiff *et al.*, 1999)). Conversely, traumatic brain injury could produce a focal lesion of a specific cognitive module that may become underactive while connections between modules are spared. It would seem therefore interesting to confront our assumption with the

topography of the traumatic brain lesions. Lastly, the calculation of the predictive strength of the SON effect on consciousness recovery was focused on long-term survivors in order to discard the impact of withdrawing of life-sustaining therapies in potentially conscious but extremely impaired patients. However, this methodological choice is not transposable to the management of patients and their family in real-time clinical practice.

To conclude, about 30% of severely brain-damaged patients suffering from DoC are capable to process salient self-referential auditory stimuli, even in case of absence of behavioural detection of conscious processing. We suggest that this covert brain ability is both an accurate index of self-processing and a prerequisite for consciousness recovery. Guide the research on the potential conscious perception of SON in non-communicating patients would contribute to enriching the discussion regarding neural correlates of consciousness.

REFERENCES

- Baars BJ. Cognitive Theory of Consciousness. Cambridge University Press; 1988.
- Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L. Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *Int J Psychophysiol* 2002; 46(3): 243-55.
- 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.
- Blumenfeld H. Epilepsy and consciousness. In: Laureys S, Gosseries O, Tononi G, editors. *The neurology of consciousness*: London Academic Press; 2016. p. 255-70.
- Bruno MA, 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.
- Castro M, Tillmann B, Luaute J, Corneyllie A, Dailler F, Andre-Obadia N, *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29(8): 734-42.
- Cavinato M, Volpato C, Silvoni S, Sacchetto M, Merico A, Piccione F. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage. *Clin Neurophysiol* 2011; 122(4): 719-24.
- Chennu S, Bekinschtein TA. Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol* 2012; 3: 65.
- 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.
- Coleman MR, Davis MH, Rodd JM, Robson T, Ali A, Owen AM, *et al.* Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain* 2009; 132(Pt 9): 2541-52.
- Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, Fernandez-Espejo D, Pickard JD, *et al.* Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011; 378(9809): 2088-94.
- Damasio A. *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. New York Harcourt Brace ed; 1999.
- Davis MH, Coleman MR, Absalom AR, Rodd JM, Johnsrude IS, Matta BF, *et al.* Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(41): 16032-7.

Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70(2): 200-27.

Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79(1-2): 1-37.

Doradzinska L, Wojcik MJ, Paz M, Nowicka MM, Nowicka A, Bola M. Unconscious perception of one's own name modulates amplitude of the P3B ERP component. *Neuropsychologia* 2020; 147: 107564.

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* 2017; 140(9): 2399-414.

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.

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.

Fernandez-Espejo D, Rossit S, Owen AM. A Thalamocortical Mechanism for the Absence of Overt Motor Behavior in Covertly Aware Patients. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1442-50.

Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(7): 1032-42.

Giacino JT. The minimally conscious state: defining the borders of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150: 381-95.

Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3): 349-53.

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.

Gill-Thwaites H. Lotteries, loopholes and luck: misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Inj* 2006; 20(13-14): 1321-8.

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.

Heine L, Corneyllie A, Gobert F, Luaute J, Lavandier M, Perrin F. Virtually spatialized sounds enhance auditory processing in healthy participants and patients with a disorder of consciousness. *Sci Rep* 2021; 11(1): 13702.

Hirsch J, Kamal A, Rodriguez-Moreno D, Petrovitch N, Giacino J, Plum F, *et al.* fMRI reveals intact cognitive systems in two minimally conscious patients. Society of Neurosciences; 2001.

Ibanez AM, Martin RS, Hurtado E, Lopez V. ERPs studies of cognitive processing during sleep. *Int J Psychol* 2009; 44(4): 290-304.

Janata P, Tomic ST, Rakowski SK. Characterization of music-evoked autobiographical memories. *Memory* 2007; 15(8): 845-60.

Jas M, Larson E, Engemann DA, Leppakangas J, Taulu S, Hamalainen M, *et al.* A Reproducible MEG/EEG Group Study With the MNE Software: Recommendations, Quality Assessments, and Good Practices. *Front Neurosci* 2018; 12: 530.

Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1(7905): 480-4.

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.

Laureys S. Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation* 2004; 19(4): 335-41.

Laureys S, Boly M, Moonen G, Maquet P. Coma: *Encyclopedia of Neuroscience*; 2009.

Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68.

Laureys S, Perrin F, Bredart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious Cogn* 2007; 16(3): 722-41; discussion 42-5.

Liu X, Lauer KK, Ward BD, Rao SM, Li SJ, Hudetz AG. Propofol disrupts functional interactions between sensory and high-order processing of auditory verbal memory. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(10): 2487-98.

Majerus S, Bruno MA, Schnakers C, Giacino JT, Laureys S. The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. *Prog Brain Res* 2009; 177: 49-61.

Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods* 2007; 164(1): 177-90.

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.

Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2018; 141(4): 949-60.

Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(3): 102-7.

Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 2006; 31(1): 440-57.

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.

Oswald I, Taylor AM, Treisman M. Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain* 1960; 83: 440-53.

Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313(5792): 1402.

Perez P, Valente M, Hermann B, Sitt J, Faugeras F, Demeret S, *et al.* Auditory Event-Related "Global Effect" Predicts Recovery of Overt Consciousness. *Front Neurol* 2020; 11: 588233.

Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luaute J. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 2015; 6: 1102.

Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguiere F, Bastuji H. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(12): 2153-64.

Perrin F, Maquet P, Peigneux P, Ruby P, Degueldre C, Balteau E, *et al.* Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia* 2005; 43(1): 12-9.

Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Bredart 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.

Piarulli A, Bergamasco M, Thibaut A, Cologan V, Gosseries O, Laureys S. EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neurol* 2016; 263(9): 1746-60.

Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma; 1983.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2128-48.

Portas CM, Krakow K, Allen P, Josephs O, Armony JL, Frith CD. Auditory processing across the sleep-wake cycle: simultaneous EEG and fMRI monitoring in humans. *Neuron* 2000; 28(3): 991-9.

Pratt H, Berlad I, Lavie P. 'Oddball' event-related potentials and information processing during REM and non-REM sleep. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(1): 53-61.

Rohaut B, Eliseyev A, Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Crit Care* 2019; 23(1): 78.

Rohaut B, Faugeras F, Naccache L. Neurology of consciousness impairments. In: Stevens R, Sharshar T, Ely E, editors. *Brain Disorders in Critical Illness*: Cambridge University Press; 2013.

Schiff N, Ribary U, Plum F, Llinas R. Words without mind. *J Cogn Neurosci* 1999; 11(6): 650-6.

Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1413-5.

Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, Kim KH, Giacino JT, Plum F, *et al.* fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005; 64(3): 514-23.

Schnakers C, Bauer C, Formisano R, Noe E, Llorens R, Lejeune N, *et al.* What names for covert awareness? A systematic review. *Front Hum Neurosci* 2022; 16: 971315.

Schnakers C, Giacino JT, Lovstad M, Habbal D, Boly M, Di H, *et al.* Preserved covert cognition in noncommunicative patients with severe brain injury? *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29(4): 308-17.

Schnakers C, Majerus S, Giacino J, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Boly M, *et al.* A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2008a; 22(10): 786-92.

Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, *et al.* Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008b; 71(20): 1614-20.

Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, Perrin F, Valente M, Tallon-Baudry C, *et al.* Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study. *Neuroimage Clin* 2017; 13: 455-69.

Silverstein BH, Snodgrass M, Shevrin H, Kushwaha R. P3b, consciousness, and complex unconscious processing. *Cortex* 2015; 73: 216-27.

Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38(4): 387-401.

Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004; 5: 42.

Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998; 282(5395): 1846-51.

Vogeley K, Fink GR. Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn Sci* 2003; 7(1): 38-42.

Wutzl B, Golaszewski SM, Leibnitz K, Langthaler PB, Kunz AB, Leis S, *et al.* Narrative Review: Quantitative EEG in Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2021; 11(6).

Zatorre RJ. Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science* 2013; 342(6158): 585-9.

Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124(Pt 7): 1263-89.

Zeman A. What in the world is consciousness? *Prog Brain Res* 2005; 150: 1-10.

TABLES

Table 1. Clinical and demographics characteristics of patients (overall population)

	PATIENTS (n=112)
Age (years) Age $\geq$ 45 years	46 $\pm$ 18.3 62 (55.4%)
Sex ratio (M/F)	71/41
Diagnosis • Coma • MCS • UWS	38 (33.9%) 30 (26.8%) 44 (39.3%)
Etiology • TBI • Others • Anoxia • ICH • Metabolic • Ischemic • Tumoral • Encephalitis	55 (49%) 57 (51%) 32 14 5 4 1 1
Delay since ictus (days) • Acute ($\leq$ 1 month) • Acute and subacute ($\leq$ 3 months)	23 [14 – 49] 71 (63.4%) 99 (88.4%)
SON effect	33 (29.5%)
Outcome at 6 months (n=109) • GOS (/5) • EMCS, MCS, UWS, dead • Conscious (i.e., EMCS)	3 [2 – 3] 48, 20, 17, 24 48 (44%)
Abbreviations: M=male; F=female; MCS=minimally conscious state; UWS=unresponsive wakefulness syndrome; TBI= traumatic brain injury; ICH= intracerebral hemorrhage; ERP=event-related potential; SON=subject's own name; GOS=Glasgow outcome scale; EMCS=emergence of MCS	

Table 2. Prognostic value of a SON effect in patients with disorders of consciousness when favourable outcome is defined by a conscious state (i.e., EMCS) 6 months after ictus.

Patients (n=72)	
Sensitivity	26.7% [14.6 – 41.9]
Specificity	85.2% [66.3 – 95.8]
Positive predictive value	75% [51.8 – 89.3]
Negative predictive value	41.1% [35.5 – 46.9]
Likelihood ratio +	1.8 [0.65 – 5]
Likelihood ratio -	0.86 [0.68 – 1.09]
Area under ROC curve	0.56 [0.44 – 0.68]
Patients with SON effect	16 (22.2%)
Conscious (i.e., EMCS) at 6 months	45 (62.5%)
Abbreviations: SON=subject's own name; EMCS=emergence of minimally conscious state	

	CONSCIOUS	UNCONSCIOUS
SON effect +	12	4
SON effect -	33	23

Table 3. Clinical and demographics characteristics of coma patients

	COMA PATIENTS (n=38)
Age (years) Age $\geq$ 45 years	49.6 $\pm$ 19.9 25 (65.8%)
Sex ratio (M/F)	21/17
Etiology • TBI • Others	15 (39.5%) 23 (60.5%)
Delay since ictus (days) • Acute ($\leq$ 1 month) • Acute or sub-acute ($\leq$ 3 months)	14.5 [10 – 24] 33 (86.8%) 38 (100%)
SON effect	11 (28.9%)
Outcome at 6 months (n=36) • GOS (/5) • EMCS, MCS, UWS, dead • Conscious (i.e., EMCS)	2 [1 – 3] 13, 3, 8, 12 13 (36.1%)
Abbreviations: M=male; F=female; TBI= traumatic brain injury; SON=subject's own name; GOS=Glasgow outcome scale; EMCS=emergence of MCS; MCS=minimally conscious state; UWS=unresponsive wakefulness syndrome	

Table 4. Prognostic value of the SON effect in coma patients regarding their evolution towards a conscious state (survivors only).

COMA patients (n=24)	
Sensitivity	30.8 % [9.1 – 61.4]
Specificity	81.8 % [48.2 – 97.7]
Positive predictive value	66.7 % [31 – 89.9]
Negative predictive value	50 % [38.8 – 61.2]
Likelihood ratio +	1.69 [0.38 – 7.55]
Likelihood ratio -	0.85 [0.54 – 1.34]
Area under ROC curve	0.56 [0.35 – 0.76]
Patients with SON effect	6 (25%)
Conscious (i.e., EMCS) at 6 months	13 (54.2%)
Abbreviations: ERP=event-related potential; SON=subject's own name; EMCS=emergence of minimally conscious state	

	CONSCIOUS	UNCONSCIOUS
SON effect +	4	2
SON effect -	9	9

II. ARTICLE 2. *Impairment of central language processing in critically ill COVID-19 patients with delirium*

A. Présentation de l'article

L'étude des fonctions cognitives liées au langage des patients hospitalisés en réanimation sous ventilation mécanique est un défi neuroscientifique majeur.

Avec ce 2^{ème} article, nous avons souhaité étudier les dysfonctions cognitives d'ordre supérieur liées au langage qui pouvaient être associées au delirium des patients hospitalisés en réanimation pour une forme sévère de COVID-19.

Les capacités de traitement sémantique verbal de ces patients ont été évaluées en électrophysiologie de façon hiérarchique en utilisant une tâche auditive de discrimination et un effet d'amorçage, développés et validés au préalable sur un groupe de volontaires sains.

Les effets (i) P3 de catégorisation du propre prénom, et (ii) N400 de perception d'incongruences sémantiques et lexicales ont été analysés chez des patients avec et sans delirium.

Ainsi, cette étude a permis de caractériser, pour la première fois, les dysfonctions cognitives occultes associées au traitement sémantique verbal des patients en état de delirium.

B. Article

Impairment of central language processing in critically-ill COVID-19 patients with delirium

Fabrice Ferré^{1,2,3}, William Buffières^{2,3,#}, Lizette Heine^{1,#}, Beatrice Riu², Jonathan Curot^{3,4}, Alexandra Corneyllie¹, Benjamine Sarton^{2,3}, Fabien Perrin^{1,†}, Stein Silva^{2,3,†}

Abstract

Accumulating evidence indicates that coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a major cause of delirium. Given the global dimension of the current pandemic and the fact that delirium is a strong predictor of cognitive decline for critically ill patients, this raises concerns regarding the neurological cost of COVID-19. Currently, there is a major knowledge gap related to the covert yet potentially incapacitating higher-order cognitive impairment underpinning COVID-19 related delirium.

The aim of the current study was to analyze the electrophysiological signatures of language processing in COVID-19 patients with delirium by using a specifically designed multidimensional auditory event-related potential battery to probe hierarchical cognitive processes, including self-processing (P300) and semantic/lexical priming (N400). Clinical variables and electrophysiological data were prospectively collected in controls subjects (n = 14) and in critically ill COVID-19 patients with (n = 19) and without (n = 22) delirium. The time from intensive care unit admission to first clinical sign of delirium was of 8 (3.5 - 20) days and the delirium lasted for 7 (4.5 – 9.5) days.

Overall, we have specifically identified in COVID-19 patients with delirium, both a preservation of low-level central auditory processing (N100, P200) and a coherent ensemble of covert higher-order cognitive dysfunctions encompassing self-related processing (P300) and semantic/lexical language priming (N400) (spatial-temporal clustering, p-cluster ≤ 0.05). We suggest that our results shed new light on the neuropsychological underpinnings of COVID-19 related delirium, and may constitute a valuable method for patient's bedside diagnosis and monitoring in this clinically challenging setting.

1. Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), CAP Team, UCBL - Inserm U1028 - CNRS UMR5292. Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, FRANCE.

2. Critical Care Unit. University Teaching Hospital of Purpan (URM). Toulouse, FRANCE.

3. Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC) laboratory, UMR INSERM/UPS 1214. University Teaching Hospital of Purpan (URM). Toulouse, FRANCE.

4. Neurophysiology Department, University Teaching Hospital of Purpan (URM). Toulouse, FRANCE

#,†: both served as co-authors and contributed equally to the study.

Corresponding author:

Pr. Stein SILVA (MD, PhD)

Critical Care Unit

University Teaching Hospital of Purpan

Toulouse NeuroImaging Center, Inserm 1214

31059 Toulouse Cedex 3

FRANCE

Phone : +33.(0)5.61.77.95.05

Fax: +33.(0)5.61.49.95.24

e-mail (1): silvastein@me.com

e-mail (2): silva.s@chu-toulouse.fr

Running title: Central language processing and delirium

Keywords: delirium; COVID-19; self-processing; semantic priming; event-related potentials.

Abbreviations: CAM-ICU = Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; CNS = central nervous system; COVID-19 = novel coronavirus infectious disease 2019; ERP = event-related potential; ICU = intensive care unit; IQCODE = Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; RASS = Richmond agitation-sedation scale; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SLP = semantic and lexical priming; SON = subject's own name.

Introduction

Delirium, defined as an acute disorder of attention and cognition¹, is a ubiquitous manifestation of acute brain dysfunction and is well known to be a dangerous untoward prognostic development for intensive care unit (ICU) patients.² Delirium is an independent predictor of longer time in ICU, mortality, and cost.^{3,4} Moreover, convergent data suggest that delirium is a strong predictor of cognitive decline that persists for months to years after ICU stay.⁵

Emerging evidence indicates that the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the etiologic agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), is a major cause of delirium affecting 55 to 84% of critically ill COVID-19 patients.⁶⁻⁹ Given the global dimension of the current pandemic and the high frequency of delirium among severe COVID-19 patients, this raises concerns regarding the neurological burden of COVID-19.⁹ Recent anatomopathological evidence suggest that these processes are responsible of widespread brain damage, mainly in brainstem and major associative cortices structures.^{8,10} However, there is no clear in vivo evidence about the cognitive impairments that are associated to these reported brain injuries. Hence, there is an urgent need for studies aiming to provide a fine-grained description of the extent of cognitive dysfunctions that are related to COVID-19 delirium, to help foster research that will ultimately lead to its prevention and treatment.

Converging data have demonstrated the ability of auditory event-related potentials (ERPs) to probe a large ensemble of covert low- and high-level cognitive processes at the bedside of patients with disorders of consciousness.^{11,12} Indeed, it is well established that auditory ERPs allow an accurate assessment of hierarchically organized cognitive processes including auditory perception, attentional focus, stimuli memorization, self-processing and detection of semantic discordances.¹³⁻¹⁶

Given the reports of specific cortical associative lesions (i.e., frontal and temporal lobes) in COVID-19 patients with delirium.^{17,18} We hypothesize that COVID-19 related delirium is underpinned by a significant impairment of high-level cognitive processes that sustain self-processing and awareness. We suggest that these cognitive dysfunctions can be accurately assessed through the study of electrophysiological markers of both auditory discrimination of self-relevant words and prediction of semantic or lexical occurrence. Hence, the main aim of the current study was to analyze the electrophysiological signatures of central language processing in COVID-19 patients with delirium by using a specifically designed multidimensional auditory ERPs battery. As a secondary aim and seeking to provide a control group, we also studied with the same methods, the cognitive impact of SARS-CoV-2 infection in patients who were critically ill and conscious, but without delirium.

Methods

Design and population

The whole dataset was prospectively collected (Critical Care Unit, University Hospital Purpan, Toulouse, France) between March 2021 and October 2021 (Figure 1). After a complete withdrawal of any sedative agent, patients were screened for delirium daily over the whole ICU stay (CAM-ICU score) by trained ICU medical staff members. COVID-19 diagnoses were confirmed by positive real-time reverse transcription polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay for pharyngeal swap specimens. Inclusion criteria were adults critically ill patients between 18 and 80 years of age with COVID-19. Exclusion criteria were past medical history of psychiatric disorders, preexisting significant cognitive deficits (short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (short IQCODE) ≥ 3.6),¹⁹ blindness, deafness, non-French speakers and pregnancy. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Toulouse, Toulouse, France (Ref. RC 31/20/0441); written consent was obtained from all patients.

Behavioral assessment

In case of delirium, delirium severity (CAM-ICU-7)²⁰ was scored the day of ERPs recording. According to current guidelines,²¹ the level of arousal of patients with delirium was assessed using the Richmond agitation-sedation scale (RASS) to allow identification of hypoactive, hyperactive or mixed delirium phenotypes.²² Delirium and coma duration were also collected, and the number of days with acute brain dysfunction was defined as the number of days spent in coma and/or delirium.

Auditory stimulation paradigms

A specifically designed auditory ERP battery was used (Figure 2 and e-Text-1). This battery encompasses two independent ensembles of auditory stimuli: the subject's own name (SON) and the semantic and lexical priming (SLP) paradigms. During the SON paradigm, seven first names were selected for each subject: the subject's own first name (SON) and six other unfamiliar first names (OFN). The SLP paradigm, was based on pairs of items including congruent related words (RW) and incongruent unrelated words (UW) or pseudoword (PW). This Such design allows the study of both semantic (RW vs UW) and lexical (RW vs PW) priming effects. The order of SON and SLP paradigms was randomized. All auditory stimuli were individually created using *NaturalReader 14* (16 bits, 44 100 Hz), equalized to the same dB-A-weighting level (around 65 dB-A) and presented binaurally during the experiment using a Raspberry Pi.²³

Electrophysiological recordings

High-density EEG data was recorded during auditory stimulation using a sampling rate of 500 Hz with a 128-electrode geodesic sensor net (EGI®, Philips) referenced to the vertex (Cz). Data was first visually inspected to identify bad channels. Data were bandpass filtered between 0.5 and 25 Hz using a FIR zero-double filter and a notch at 50 Hz. Eye channels were recreated through subtraction of the channels above and below the eye, an average reference was taken and Cz was interpolated using the spherical spline method implemented in MNE. For any subject where data was affected by eye-blinks, an ICA (*fastICA*) was performed to remove the blink components from the signal. Trials were then segmented (epochs) from -200 msec to +1000 msec relative to the onset of the stimulus and a baseline correction (-200 to 0 msec) was applied. To further clean the data, an automatic rejection function was used where bad trials were either interpolated or rejected based on trial-wise assessment of individual sensor thresholds.²⁴ All those processing stages were performed using MNE-Python version 19.2.

Statistical analysis

For both auditory paradigms, averages of the cerebral response to targets were computed for each individual. Effects between stimuli: SON (SON vs OFN), semantic (RW vs UW) and lexical (RW vs PW) were tested at the group level for healthy participants, COVID-19 patients with and without delirium (DEL+ and DEL -, respectively). Global Field Power (GFP), which is the root summed square of the voltage of all electrodes at each time point²⁵ and which GFP provides a compact summary of the time course of the cerebral response to a stimulus, was also and can be computed at the group level for each stimuli and paradigm by averaging the individual GFP.

To test statistical differences between stimuli (SON vs OFN, RW vs UW, and RW vs PW) at the group level, we used spatio-temporal clustering permutation tests with one sided t-tests and 1000 permutations.²⁶ Cluster level alpha was set to 0.01 with a cluster forming threshold of 0.05 and 0.1.

Data availability

All data and codes are available upon request to the corresponding author.

Results

A total of 89 COVID-19 critically ill patients were prospectively assessed for eligibility and 48 of them were enrolled in the study (Figure 1). Their characteristics (demography, ICU severity, ongoing treatments) are available in e-Table1. Five patients had to be excluded because of insufficient electrophysiological data quality and 2 patients withdrew consent. The final cohort consisted of 41 patients, age 65.0 (55 to 71.5) years, of whom 42 (87.5%) were males (e-Table1). Nineteen of them experienced delirium. The time from ICU admission to first clinical sign of delirium was of 8 (3.5 - 20) days and the delirium lasted for 7 (4.5 – 9.5) days (e-Table2). Clinical and electrophysiological data were also collected in controls subjects (n = 14).

Subject's own name

ERPs on Cz and GFP at the group level in response to SON paradigm are reported in Figure 3. Individual electrophysiological data is provided in e-Table3. In all patients, either with (n = 19) and or without delirium (n = 22) and controls subjects (n = 14), an early negative electrical event centered on the vertex (Cz) corresponding to a typical N100 component, was observed. Moreover, in healthy participants a P200 component to OFN and a P300 component to SON conditions were clearly identified at a group-level (Figure 3A). The difference between OFN and SON conditions was statistically significant for this group and its topography corresponded to a centro-parietal cluster ($p \leq 0.05$ at each sample).

In the case of patients of patients without delirium (Figure 3B), the ERPs components elicited by the OFN and SON conditions, began respectively at 200 and 600 msec after stimulus onset. As in the control group, A P300 effect to SON was observed in these critically ill COVID-19 patients without delirium at a group-level and corresponded to a significant centro-parietal cluster ($p \leq 0.1$ at each sample).

In COVID-19 patients with delirium, there was no statistically significant difference between the ERPs generated during the OFN and SON conditions (Figure 3C). However, OFN and SON conditions nevertheless evoked abnormal ERPs, with overlapping peaks beginning at approximately 200 msec after stimulus onset. and there was the SON effect was abolished (there was no statistically significant difference between the OFN and SON conditions, Figure 3C).

Semantic and lexical priming

ERPs on Cz and GFP at the group level in response to SLP paradigm are reported in Figure 4. Individuals ERPs data is reported in e-Table 3. In controls subjects (n = 14) and in all critically ill COVID-19 patients, either with (n = 22) and or without delirium (n = 19) In both controls and all critically COVID-19 patients (with and without delirium), we observed two successive

early electrical events centered on the vertex (Cz), corresponding to typical N100 and P200 components. Semantic (UW vs RW) and lexical (PW vs RW) effects were clearly observed in control subjects ($p \leq 0.05$ at each sample). These effects began approximately 400 msec after stimulus (Figure 4A) and had a fronto-central topography. A significant N400 component was also observed in COVID-19 patients without delirium (Figure 4B), in particular during the lexical condition (PW vs RW). Indeed, a parieto-occipital cluster of significant effects was observed after PW vs RW stimulus onset ($p \leq 0.1$ at each sample). Remarkably, both semantic (UW vs RW) and lexical (PW vs RW) effects were abolished in COVID-19 patients with delirium, as only overlapping peaks with slight slopes were identified across all conditions (UW, RW, PW) (Figure 4C).

Overall, semantic (RW vs UW) and lexical (RW vs PW) N400 effects were observed in the group of healthy participants. Lexical but not semantic N400 effects were observed in COVID-19 patients without delirium. Both of these N400 linguistic effects were absent in COVID-19 patients with delirium. Illustrative cases of COVID-19 patients are reported in Figure 5. No specific profile was observed between standard EEG and auditory ERPs data (e-Table 4).

Discussion

Delirium can occur in any patient in ICU but accumulating data suggest we are seeing more than expected and that these symptoms could be characteristics of SARS-CoV-2 infection.²⁷ Critically, COVID-19 related delirium poses the problems of potential neurological sequelae and the risk of overwhelming an already fractured health-care system.²⁸ Consequently, we urgently need to understand and respond to potentially incapacitating neurological consequences of COVID-19 in the acute phases of the disease. In this context, we reported new evidence about COVID-19 patients with delirium covert inability to discriminate self-relevant words and to predict semantic or lexical occurrence. It is worth noting that these electrophysiological signatures were not observed in critically ill COVID-19 patients without delirium.

Firstly, we observed that compared to controls subjects, the first canonical levels of central auditory processing were preserved in all COVID-19 patients, independently of the diagnosis of delirium. Indeed, early auditory ERPs were identified in all patient's groups within the expected temporal integration window (N100 and P200). We suggest that this result is in line with recent reports on the preservation of perceptual auditory performance - including the encoding of spectrotemporal characteristics of sounds - by COVID-19 patients, even in the case of anosmia.²⁹

Secondly, we identified that COVID-19 patients with delirium, compared to controls and COVID-19 patients without delirium, had a significant impairment of their ability to categorize self-related stimuli. Converging electrophysiological studies have demonstrated that P300 evoked potential by hearing one's own first name, presented equiprobably within other unfamiliar first names, is modulated by stimuli salience and subject's self-related awareness.¹⁶ Interestingly, many studies have reported the usefulness of SON P300 to probe self-awareness impairment both in patients with chronic disorders of consciousness¹¹ or psychotic disorders, as schizophrenia.¹⁵ Theoretical frameworks pose that P300 anomalies are related to either a memory storage deficit or closure cognitive epoch anomaly.^{11,15,30} Moreover, combined electrophysiological and neuroimaging studies, suggest that P300 identified impairments to treat self-relevant auditory stimuli, might be the consequence of frontal lobes dysfunction.³⁰

Finally, we report new evidence about a significant impairment of COVID-19 patients with delirium to use lexical and semantic memories to anticipate the processing of linguistic stimuli. We think that the reported evidence of COVID-19 patients with delirium inability to benefit from a semantic priming can be related to either a dysfunctional attentional spotlight or an inadequate working memory storage.³¹ It should be noted that N400 abolitions have been

described in alternative clinical models of impairments of higher-order cognitive processes, as chronic disorders of consciousness, psychotic disorders and Alzheimer's disease.¹³

Only scarce data exist on language auditory processing in COVID-19 patients. A recent report of 17 critically ill COVID patients based on brainstem auditory evoked potentials (BAEP), was in favor of a preservation of first-order central auditory functions.³² To the extent of our knowledge, we report for the first-time electrophysiological evidence of significant higher-order central language processing dysfunctions in critically ill COVID-19 patients with delirium, notwithstanding we observed a similar preservation of lower-order central auditory processing. First, we have identified in critically ill COVID-19 patients with delirium both a preservation of low-level central auditory processing and a coherent ensemble of higher-order cognitive dysfunctions encompassing self-related processing and semantic/lexical language priming. It can be hypothesized that taken together these anomalies, encompassing higher-order cognitive dysfunctions encompassing self-related processing and semantic/lexical language priming, can be surrogates electrophysiological markers of COVID-19 related brain damages in associative cortices, specifically in temporal and frontal lobes.¹⁸ This neuropsychological hypothesis is well supported by evidence from neuropathological and molecular findings of patients with SARS-CoV-2 infection who died and underwent autopsy.²⁷ Moreover, accumulating evidence from MRI, ¹⁸F-FDG-PET and EEG support the implication of temporal and frontal lobes dysfunction in COVID-19 patients.²⁸

Furthermore, besides the coherent ensemble of higher-order cognitive dysfunctions encompassing self-related processing (P300) and semantic/lexical language priming (N400) that we have identified in patients with delirium, we have also observed a specific abolition of semantic priming in critically COVID-19 patients without delirium. Based on theoretical frameworks of central language processing,³¹ we hypothesize that this specific higher-order cognitive dysfunction might be related patient's dysfunction of either attention or working memory capacities. It should be noted that both these mechanisms are in line with previously discussed COVID-19 related brain associative cortices.¹⁸

A growing body of evidence suggest that innovation in neuroimaging and electrophysiologic techniques now may permit detection of covert key cognitive processes not readily discernable by ICU patient's bedside examination.³³ We suggest that our findings are a new paving stone in this research pathway and hold the promise to provide robust and valuable methods to transfer this knowledge from bench to COVID-19 patient's bedside, to ultimately allow future longitudinal studies specifically designed to determine the acute, mid-, and long-term COVID-19 effects in the central nervous system.

Our results must be interpreted with caution and a number of limitations should be borne in mind. The first is related to the limited sample size. Consequently, the reported evidence requires confirmation from large-scale trials with strict recruitment criteria. As a second limitation, we acknowledge that we cannot conclude that the observed electrophysiological signatures represent either a specific feature of COVID-19 associated delirium or just a marker of ICU-delirium. Future studies should focus on data analysis from ICU patients with diverse severity of delirium and without SARS-CoV-2 infection to further investigate this issue. As a third limitation, we acknowledge that several recordings were discarded because of poor quality. It is worth noting that our proportion of poor-quality data is similar to previously reported in the context of chronic disorders of consciousness.¹²

Given the global dimension of the current pandemic and the high frequency of delirium among severe COVID-19 patients, there is concern regarding the long-lasting deleterious neurocognitive consequences of COVID-19 which may be dramatic and widespread in the population. We report that COVID-19 related delirium is associated to a large span of higher-order cognitive anomalies, encompassing both self-processing and semantic/lexical priming anomalies. We suggest that our results contribute to fill the knowledge gap related to the covert yet potentially incapacitating consequences of COVID-19 and can significantly contribute to the patient's bedside detection, monitoring and prognostication of the underlying major cognitive dysfunctions.

Funding

This work was supported by French ANR, RA-COVID-19 grant (to S.S.).

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online.

References

1. Davis D. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. European Delirium Association and American Delirium Society. *BMC Medicine*. 2014;(12:141)
2. Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, et al. The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med*. Sep 2017;43(9):1329-1339. doi:10.1007/s00134-017-4860-7
3. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. Apr 14 2004;291(14):1753-62. doi:10.1001/jama.291.14.1753
4. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, et al. Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. May 2014;2(5):369-79. doi:10.1016/S2213-2600(14)70051-7
5. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. Oct 3 2013;369(14):1306-16. doi:10.1056/NEJMoa1301372
6. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care*. Aug 8 2020;24(1):491. doi:10.1186/s13054-020-03200-1
7. Khan SH, Lindroth H, Perkins AJ, et al. Delirium Incidence, Duration, and Severity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor*. Dec 2020;2(12):e0290. doi:10.1097/CCE.0000000000000290
8. Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E, et al. Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open*. Mar 1 2021;4(3):e211489. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1489
9. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. Mar 2021;9(3):239-250. doi:10.1016/S2213-2600(20)30552-X

10. Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L, Servillo G. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neurol Sci*. Jul 2020;41(7):1663-1665. doi:10.1007/s10072-020-04487-2
11. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*. Apr 28 2011;70(2):200-27. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.018
12. Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. Mar 2021;17(3):135-156. doi:10.1038/s41582-020-00428-x
13. Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol*. 2011;62:621-47. doi:10.1146/annurev.psych.093008.131123
14. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol*. Apr 2006;63(4):562-9. doi:10.1001/archneur.63.4.562
15. Verleger R. Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes: Review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b. *Psychophysiology*. Jul 2020;57(7):e13542. doi:10.1111/psyp.13542
16. Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luaute J. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol*. 2015;6:1102. doi:10.3389/fpsyg.2015.01102
17. Cani I, Barone V, D'Angelo R, et al. Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neurol*. Jan 2021;268(1):16-19. doi:10.1007/s00415-020-10057-5
18. Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):75-81. doi:10.3233/JAD-210008
19. Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr*. Sep 2004;16(3):275-93.

20. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, et al. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med.* May 2017;45(5):851-857. doi:10.1097/CCM.0000000000002368
21. Pisani MA, Devlin JW, Skrobik Y. Pain and Delirium in Critical Illness: An Exploration of Key 2018 SCCM PADIS Guideline Evidence Gaps. *Semin Respir Crit Care Med.* Oct 2019;40(5):604-613. doi:10.1055/s-0039-1698809
22. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* Mar 2011;146(3):295-300. doi:10.1001/archsurg.2011.14
23. Corneyllie A, Perrin F, Heine L. Sharing an Open Stimulation System for Auditory EEG Experiments Using Python, Raspberry Pi, and HifiBerry. *eNeuro.* Jul-Aug 2021;8(4)doi:10.1523/ENEURO.0524-20.2021
24. Jas M, Larson E, Engemann DA, et al. A Reproducible MEG/EEG Group Study With the MNE Software: Recommendations, Quality Assessments, and Good Practices. *Front Neurosci.* 2018;12:530. doi:10.3389/fnins.2018.00530
25. Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Jun 1980;48(6):609-21. doi:10.1016/0013-4694(80)90419-8
26. Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods.* Aug 15 2007;164(1):177-90. doi:10.1016/j.jneumeth.2007.03.024
27. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 - the story so far. *Nat Rev Neurol.* Feb 2021;17(2):65-66. doi:10.1038/s41582-020-00453-w
28. Baig AM. Counting the neurological cost of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* Nov 18 2021;doi:10.1038/s41582-021-00593-7
29. Dror AA, Kassis-Karayanni N, Oved A, et al. Auditory Performance in Recovered SARS-COV-2 Patients. *Otol Neurotol.* Jun 1 2021;42(5):666-670. doi:10.1097/MAO.0000000000003037

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*. Feb 3 2009;106(5):1672-7. doi:10.1073/pnas.0809667106
31. Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci*. Dec 1 2000;4(12):463-470. doi:10.1016/s1364-6613(00)01560-6
32. Niguet JP, Tortuyaux R, Garcia B, et al. Neurophysiological findings and their prognostic value in critical COVID-19 patients: An observational study. *Clin Neurophysiol*. May 2021;132(5):1009-1017. doi:10.1016/j.clinph.2021.02.007
33. Young MJ, Edlow BL. The Quest for Covert Consciousness: Bringing Neuroethics to the Bedside. *Neurology*. May 11 2021;96(19):893-896. doi:10.1212/WNL.0000000000011734

Legends

Figure 1. Study Flowchart. Abbreviations: ICU: intensive care unit; ERP: event-related potentials; DEL-: COVID-19 patients without delirium; DEL+: COVID-19 patients with delirium; CAM-ICU: confusion assessment for the ICU.

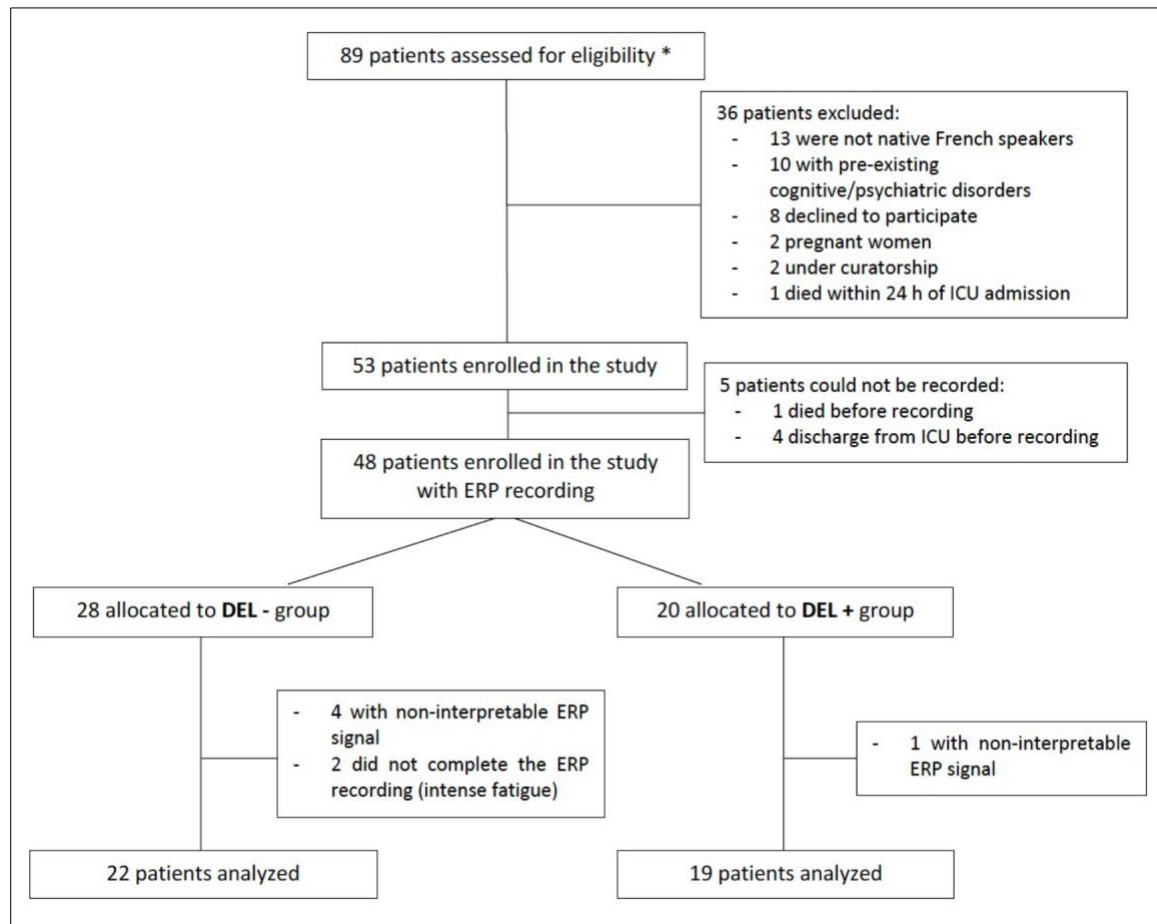


Figure 2. Multidimensional auditory battery. A. Subject's own name (SON) paradigm. For each subject, 12 sequences (S) of 42 names (1 subject's own name (SON, blue) + 6 other unfamiliar first names (OFNs, magenta) were presented 6 times in a pseudo-random order. All first names were presented with the same probability ($1/7 \approx 14.3\%$ for each name). The inter-stimulus interval (ISI) ranged from 400 to 500 msec. Each sequence was spoken with one voice randomly selected from three. The duration of a sequence of 42 names was approximately 60 sec. Each sequence was separated by 4 sec. The duration of this experiment was approximately 12 minutes. **B.** Semantic and lexical priming (SLP) paradigm. Eighty pairs of semantically related (congruent) words (RW, blue), 80 pairs of semantically unrelated (incongruent) words (UW, magenta), and 160 pairs of word-pseudoword (PW, green) were created. The whole protocol consisted of 1 block containing all stimuli distributed in a pseudo-random order and avoiding more than 3 successive repetitions of the same category of pairs. The inter-stimulus interval (ISI) between words in a pair was fixed at 400 msec. The ISI between pairs was variable and lasted from 1500 to 2000 msec. A 60 sec pause was introduced in the middle of the protocol. The duration of this experiment was approximately 21 minutes.

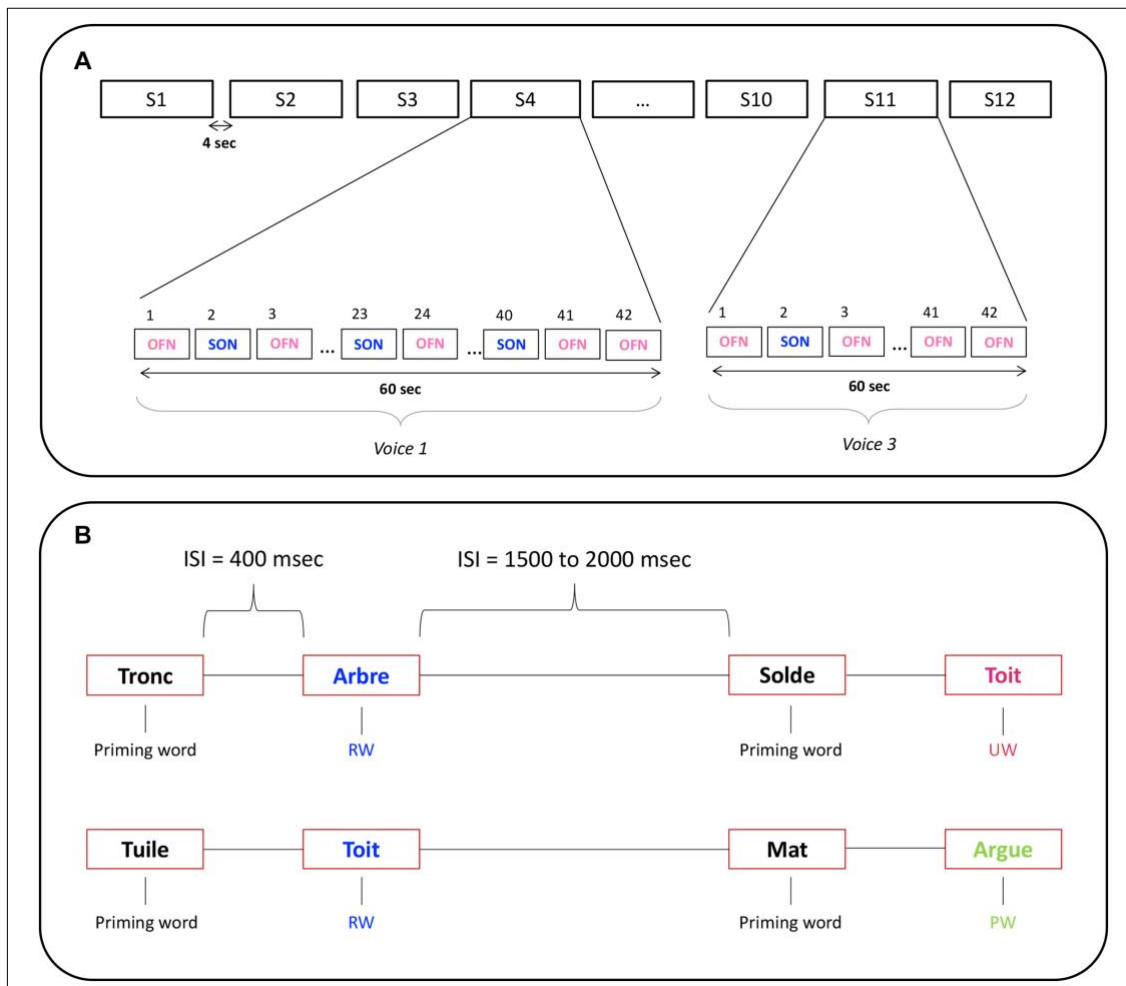


Figure 3. Subject's own name (SON) paradigm. Event-related potentials (ERPs) at Cz and global field power (GFP) in 14 healthy participants (CONTROLS, [A]), 22 COVID-19 patients without delirium (DEL-, [B]) and 19 COVID-19 patients with delirium (DEL+, [C]) in response to subject's own name (SON, blue curves) and to other first names (OFN, magenta curves). Spatio-temporal clustering permutation tests with one sided t-tests and 1000 permutations. Significance threshold: alpha cluster was set to 0.01; ** p-value ≤ 0.05 and * p-value ≤ 0.1 at each sample for SON and OFN comparison.

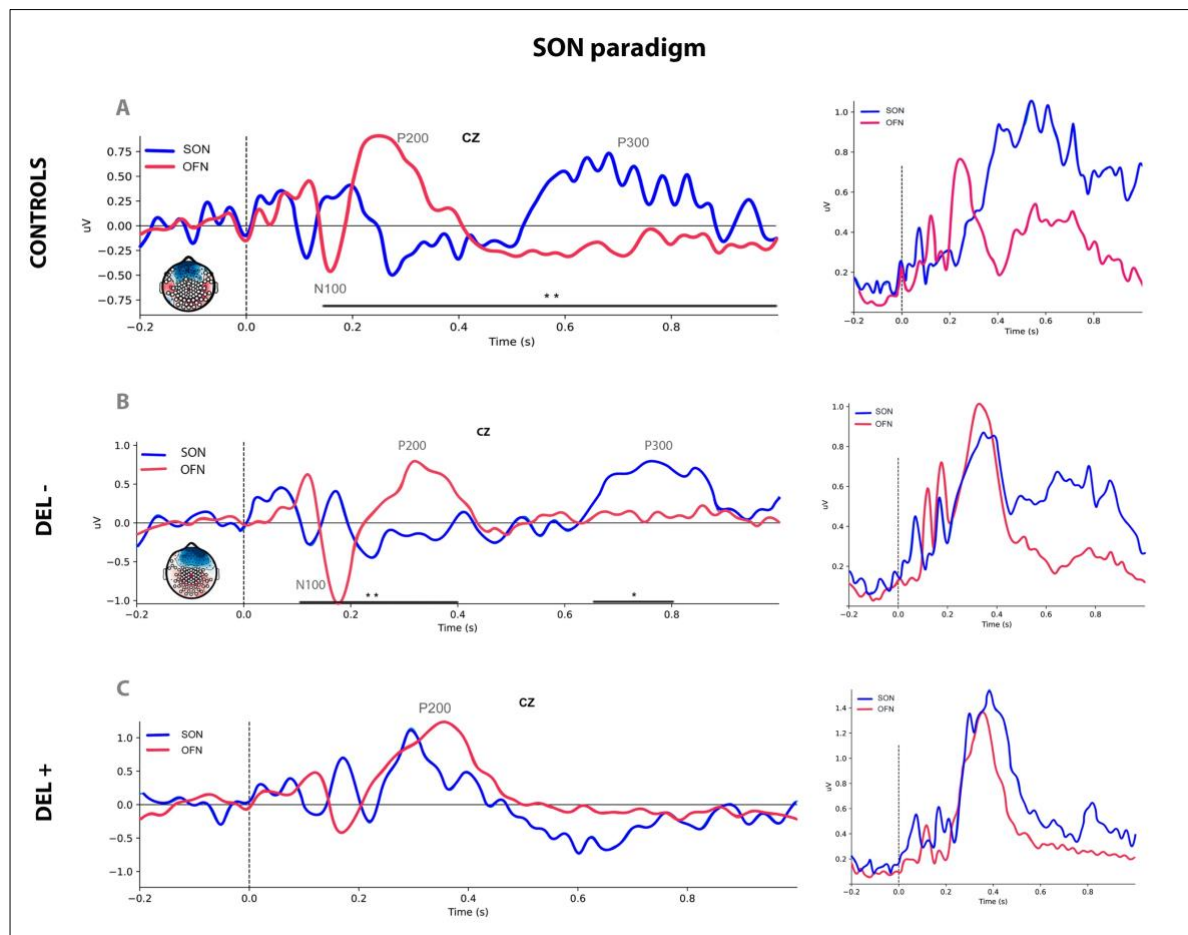


Figure 4. Semantic and lexical priming (SLP) paradigm. Event-related potentials (ERPs) at Cz and global field power (GFP) in 14 healthy participants (CONTROLS, [A]), 22 COVID-19 patients without delirium (DEL-, [B]) and 19 COVID-19 patients with delirium (DEL+, [C]) in response to semantically related words (RW, blue curves), unrelated words (UW, magenta curves) and to lexically unrelated pseudo-words (PW, green curves). Spatio-temporal clustering permutation tests with one sided t-tests and 1000 permutations. Significance threshold: alpha cluster was set to 0.01; ** p-value ≤ 0.05 for RW and PW comparison at each sample, $\dagger\dagger$ p-value ≤ 0.05 for RW and UW comparison at each sample, and * p-value ≤ 0.1 for RW and PW comparison at each sample.

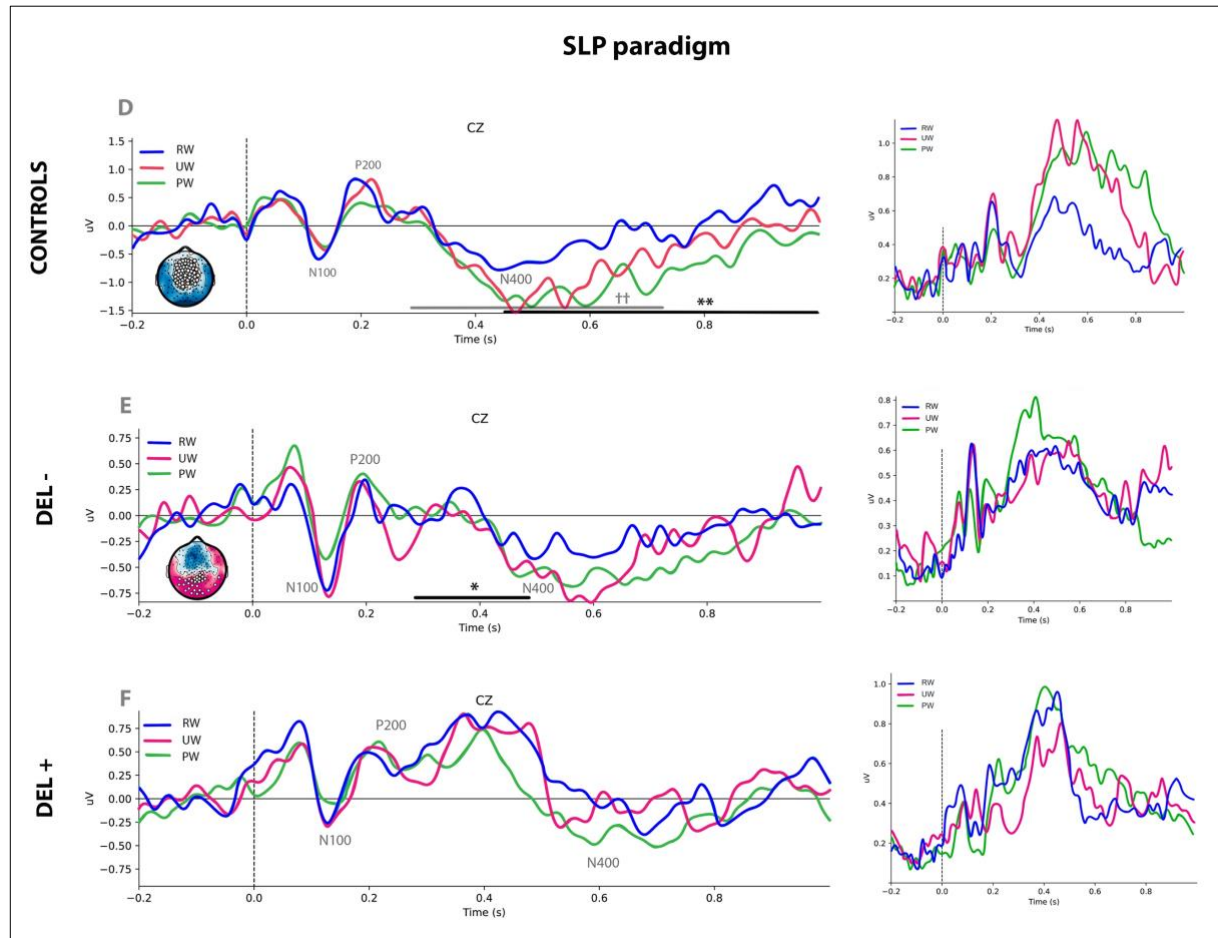
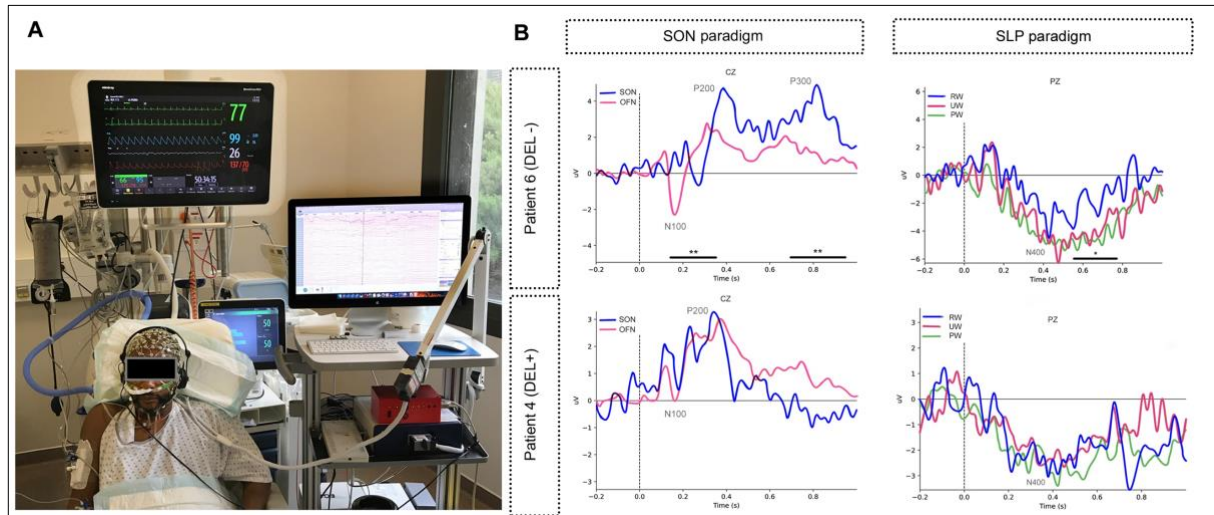


Figure 5. Illustrative cases. Multidimensional cognitive electrophysiological assessment in critically-ill COVID-19 patients in ICU [A]. ERPs from two patients are represented, one COVID-19 patient without delirium (DEL-, patient 6) and one COVID-19 patient with delirium (DEL+, patient 4). Spatio-temporal clustering permutation tests with one sided t-tests and 1000 permutations. Significance threshold: alpha cluster was set to 0.01; ** p-value ≤ 0.05 for SON and OFN comparison at each sample, and * p-value ≤ 0.1 for RW and PW comparison at each sample. Abbreviations: SON = subject's own name; SLP = semantic and lexical priming (SLP), RW = related words; UW = unrelated words; PW = pseudo-words.



Supplementary Material

e-Text-1. Multidimensional auditory paradigms battery. Description of the auditory stimuli paradigms.

- *Subject's own name (SON) paradigm* (figure 1A)

Seven first names were selected for each subject (patient or healthy): the subject's own first name (SON) and 6 other unfamiliar first names (OFNs). Before the experiment, the 6 OFNs were selected from a list of 18 disyllabic first names (nine masculine and nine feminine) of similar high frequency of occurrence in France (higher than 150 000 since 1900)²⁷. The full list of first names was presented to the patient (or their relative), or to the healthy subjects, in order to exclude familiar first names (i.e., close relative's name). The mean duration of the first names was 1.05 ± 0.05 sec. For each subject, 12 sequences of 42 names (1 SON + 6 OFNs presented 6 times in a pseudo-random order) were created. All first names were presented with the same probability ($1/7 \approx 14.3\%$ for each name). The inter-stimulus interval (ISI) ranged from 400 to 500 msec. Each sequence was spoken with 1 voice randomly selected from 3. The duration of a sequence of 42 names was approximately 60 seconds. Each sequence was separated by 4 seconds. The duration of this experiment was approximately 12 minutes.

- *Semantic and Lexical Priming (SLP) paradigm* (figure 1B)

This paradigm consisted of passively listening to pairs of items (words and/or pseudoword): a prime (word) following by a target (word or pseudoword). All stimuli were monosyllabic, with 3 to 6 letters and 2 to 5 phonemes. Word frequency of occurrence was greater than 2 per million. A set of 115 related congruent words pairs was created (based on the lexical database Lexique 3 available at lexique.org). The prime words were presented to 15 healthy volunteers (age mean ($\pm$ SD): 37 ($\pm$ 14) years, native French speakers, postgraduate) who had to give the most strongly semantically related target word they had in mind while listening to the prime. The 80 words pairs with the strongest cloze probability were selected for the experiment (mean ($\pm$ SD) cloze probability = 0.55 ($\pm$ 0.2)). Pairs of semantically unrelated words were created as following: their target words were selected from the target words of semantically related pairs. The prime words of unrelated pairs were pseudo randomly selected from the lexical database Lexique 3. Special attention was paid to avoid repetition and any possible association between prime and target unrelated words pairs. Thus, the targets words were the same in the related and unrelated pairs. One hundred and sixty monosyllabic

pseudowords were also created from the target words by changing, adding or deleting 1 to 3 letters. A pseudoword is a succession of letters that is orthographically legal, can be pronounced, but has no meaning (e.g., *rande* or *guse*)²⁸. The numbers of letters and phonemes were comparable between the target words and the pseudowords ($p=0.93$ and $p=1$ respectively). Finally, 80 pairs of related words, 80 pairs of

unrelated words, and 160 pairs of word-pseudoword were created. The full lists of words pairs and word-pseudoword pairs are available on request. The entire protocol consisted of 1 block containing all pairs distributed in a pseudo-random order avoiding more than 3 successive repetitions of the same category of pairs. The ISIs between words in a pair was fixed at 400 msec. The ISI between pairs was variable and lasted from 1500 to 2000 msec, in random steps of 100 msec. A 60 seconds pause was introduced in the middle of the protocol to allow subjects to briefly relax. The duration of this experiment was approximately 21 minutes.

	Overall population (n=48)	DEL - (n=28)	DEL + (n=20)	p-value
Age (years)	65 [55 – 71.5]	64.5 [56.5 – 71]	66.5 [54 – 72.5]	0.83
Sex: male	42 (87.5%)	23 (82%)	19 (95%)	0.38
BMI (Kg.m ⁻²)	27.8 [25.5 – 30.8]	27.7 [25.4 – 30.9]	28.6 [26.1 – 30.8]	0.65
Level of education				0.02
Not graduate	34 (70.8%)	16 (57.1%)	18 (90%)	
Graduate	7 (14.6%)	6 (21.4%)	1 (5%)	
Post graduate	7 (14.6%)	6 (21.4%)	1 (5%)	
Past Medical History				
Neurological medical history	6 (12.5%)	4 (14.3%)	2 (10%)	1
Stroke / Epilepsy / Aneurysm / Migraine	3 / 1 / 1 / 1	2 / 0 / 1 / 1	1 / 1 / 0 / 0	
Anxious depression	7 (14.6%)	4 (14.3%)	3 (15%)	1
Cardiovascular diseases	28 (58.3%)	17 (60.7%)	11 (55%)	0.77
Respiratory disease	11 (22.9%)	7 (25%)	4 (20%)	0.74
Chronic renal disease	3 (6.3%)	2 (7.1%)	1 (5%)	1
Malignancies	4 (8.3%)	3 (10.7%)	1 (5%)	0.63
Immunodeficiency	3 (6.3%)	1 (3.6%)	2 (10%)	0.56
Diabetes	23 (47.9%)	12 (42.9%)	11 (55%)	0.56
Chronic liver disease	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (5%)	0.42
Alcohol abuse	3 (6.3%)	0 (0%)	3 (15%)	0.07
Obesity (BMI ≥ 30 Kg.m ⁻²)	15 (31.3%)	8 (28.6%)	7 (35%)	0.76

Charlson Comorbidity Index	3 [1.5 – 4.5]	3 [2 – 4]	3 [1 – 6]	0.42
ADL (/6)	6 [6 – 6]	6 [6 – 6]	6 [6 – 6]	0.40
IADL (/8)	8 [8 – 8]	8 [8 – 8]	8 [8 – 8]	0.25
Positive SARS-CoV-2 RT-PCR	48 (100%)	28 (100%)	20 (100%)	-
Time from symptoms onset to ICU admission	8 [6 – 10]	8 [6.5 – 10]	8 [6 – 10]	0.88
Time from positive RT-PCR to ICU admission	6 [2 – 8]	6 [3-8]	4.5 [1.5 – 8]	0.28
ICU stay				
SAPS II	37 [30.5 – 44]	35 [30.5 – 42]	40 [30.5 – 49.5]	0.20
SOFA	4.5 [4 – 6.5]	4 [3.5 – 5]	5 [4 – 8]	0.13
PaO2/FiO2 on admission (mmHg)	90 [78.5 – 114]	96 [83.5 – 127]	80 [71.5 – 107.5]	0.02
Mechanical Ventilation				
Invasive / duration (days)	27 (56.3%) / 17 [8 – 27.2]	9 (32%) / 17 [6.7 – 33.2]	18 (90%) / 17 [8 – 25]	<0.0001
Non-Invasive / duration (days)	38 (79.2%) / 5 [3 – 9]	20 (71%) / 5 [4 – 9.5]	18 (90%) / 4 [2 – 6]	0.16
High Flow Oxygen Therapy / duration (days)	47 (97.9%) / 5 [3 – 7]	28 (100%) / 5 [3.5 – 8.5]	19 (95%) / 4 [2 – 6]	0.42
Prone positioning (awake or sedated)	34 (70.8%)	19 (67.9%)	15 (75%)	0.75
Neuromuscular blocking agents / duration (days)	26 (54.2%) / 6.5 [3 – 12]	8 (28.6%) / 8.5 [2.5 – 14]	18 (90%) / 6 [3 – 11]	<0.0001
Sedative treatments				
Midazolam	26 (54.2%)	8 (28.6%)	18 (90%)	<0.0001
Duration (days)	11.5 [6 – 20]	10.5 [4 – 23.5]	12 [7 – 17]	

Propofol Duration (days)	23 (47.9%) 9 [4 – 13]	7 (25%) 11 [4.75 – 14.5]	16 (80%) 8.5 [3 – 13]	<0.001
Opioids Duration (days)	27 (56.3%) 14 [7 – 23.7]	9 (32.1%) 10 [5 – 25.75]	18 (90%) 16 [8 – 23]	<0.0001
Ketamine Duration (days)	12 (25%) 5 [2 – 11.5]	3 (10.7%) 10 [4 – 19]	9 (45%) 5 [2 – 8.5]	0.016
Alpha-2 agonists Duration (days)	25 (52.1%) 7 [4 – 12]	7 (25%) 4 [4 – 6.5]	18 (90%) 7.5 [4 – 12]	<0.0001
Vasopressors	21 (43.8%)	8 (28.6%)	13 (65%)	0.019
Antiviral treatments				
Lopinavir + Ritonavir or Remdesivir	4 (8.3%)	1 (3.6%)	3 (15%)	0.29
Tocilizumab	1 (2.1%)	1 (3.6%)	0 (0%)	1
Steroids	45 (93.8%)	27 (96.4%)	18 (90%)	0.56
Length of stay (days)				
ICU	13 [6.2 – 29]	8 [5 – 15]	21.5 [13.5 – 39]	<0.001
Hospital	24 [13.5 – 37]	15 [11.5 – 30]	35 [26.5 – 81.7]	0.003
Family visitation (in person or virtual)	43 (89.6%)	26 (92.9%)	17 (85%)	0.64

e-Table-1. Clinical and demographic characteristics. Data are expressed as median [IQR] or n (%) as appropriate. *Abbreviations:* DEL -: COVID-19 patients without delirium; DEL +: COVID-19 patients with delirium; BMI: body mass index; ADL: Activities of daily living; IADL: Instrumental activities of daily living; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAPS II: simplified acute physiology score II; SOFA: sequential organ failure assessment; ICU: intensive care unit.

Cerebral dysfunction measures	DEL + patients (n=20)
Subtypes of delirium	
Hypoactive	8 (40%)
Hyperactive	6 (30%)
Mixed	6 (30%)
Time from ICU admission to first clinical signs of delirium (days)	8 [3.5 – 20]
Delirium duration (days)	7 [4.5 – 9.5]
Coma duration (days)	11.5 [6.5 – 20]
Acute cerebral dysfunction duration (days)	17.5 [13.5 – 30.5]
CAM-ICU 7	5 [4 – 5.5]
Length of stay in the ICU (days)	21.5 [13.5 – 39]
Acute cerebral dysfunction-free days	3.5 [1 – 9.5]
Daily Hazard of Delirium	61% [51 – 85.5]
Acute cerebral dysfunction duration / length of stay	81.5% [74 – 92.5]
Delirium at ICU discharge	13 (65%)

e-Table-2. Cerebral dysfunction characteristics. Data are expressed as median [IQR] or n (%). Delirium was defined as a positive Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) in the patient medical record during their ICU coronavirus disease 2019 stay. Coma was defined by Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) score of –4 or –5. Hypoactive delirium was defined by RASS of –1 to –3 with positive CAM-ICU. Hyperactive delirium was defined by a RASS score of +1 to +3 with positive CAM-ICU. Delirium severity was

measured using the CAM-ICU-7 ²⁴, a seven-point rating scale (0-7), derived from the RASS and the CAM-ICU. The CAM-ICU 7 score ranges from 0 to 7; categorized as 0-2: no delirium, 3-5: mild to moderate delirium, and 6-7: severe delirium. Daily Hazard of Delirium: defined as number of days the patient was delirium positive divided by the number of days at risk for delirium. *Abbreviations*: DEL +: COVID-19 patients with delirium; ICU: intensive care unit; CAM-ICU 7: seven-point rating scale for the confusion assessment method for the ICU.

Patient	Age (years) / Sex	Delirium	CAM- ICU 7	Delirium Subtypes	Delirium Duration (days)	ERP recording time (days after ICU admission)	RASS at the time of ERP recording	Language processing		
								SON paradigm	SLP paradigm	
									Self-relevant word discrimination	Semantic incongruence detection
1	50 / M	DEL +	7	Mixed	3	15	-2	No	Yes	No
2	59 / M	DEL -	0	-	-	9	-1	-	-	-
3	54 /M	DEL +	5	Mixed	8	20	-1	Yes	No	No
4	48 / M	DEL +	5	Hyperactive	5	20	+2	No	No	No
5	77 / M	DEL +	5	Mixed	4	2	+2	-	No	No
6	78 / M	DEL -	0	-	-	8	0	Yes	No	No
7	61 / M	DEL -	0	-	-	1	-1	No	No	No
8	75 / M	DEL -	2	-	-	6	-1	No	No	No
9	73 / F	DEL -	0	-	-	4	0	-	-	-
10	78 / M	DEL -	0	-	-	3	-1	No	No	No
11	54 / M	DEL -	0	-	-	4	0	Yes	No	No
12	65 / M	DEL -	0	-	-	5	-1	-	-	-
13	64 / M	DEL +	6	Mixed	8	10	-1	No	No	No
14	55 / M	DEL -	0	-	-	2	0	No	No	No
15	75 / M	DEL +	3	Hypoactive	3	10	0	No	No	No
16	69 / F	DEL -	0	-	-	7	0	-	-	-

17	69 / M	DEL +	4	Hyperactive	6	8	+1	No	No	No
18	68 / M	DEL -	0	-	-	1	0	No	No	No
19	54 / M	DEL +	7	Hypoactive	13	22	-2	No	No	No
20	65 / M	DEL -	0	-	-	1	0	No	No	No
21	58 / M	DEL -	1	-	-	23	-2	Yes	Yes	No
22	66 / M	DEL +	5	Hyperactive	18	23	+1	No	No	No
23	77 / M	DEL +	5	Mixed	29	35	-1	No	No	No
24	80 / M	DEL +	4	Hypoactive	7	6	0	No	No	Yes
25	68 / M	DEL -	0	-	-	8	+1	-	-	-
26	81 / F	DEL -	0	-	-	2	0	Yes	Yes	No
27	58 / M	DEL +	5	Hypoactive	11	45	-1	No	No	No
28	66 / M	DEL -	1	-	-	5	0	-	-	-
29	70 / M	DEL +	7	Hyperactive	7	11	+2	No	No	No
30	66 / M	DEL -	0	-	-	49	0	No	No	No
31	58 / M	DEL -	0	-	-	3	-1	Yes	No	No
32	61 / M	DEL -	1	-	-	7	0	No	No	No
33	60 / M	DEL +	3	Hypoactive	4	33	-1	Yes	No	No
34	64 / M	DEL -	0	-	-	1	0	No	No	No
35	44 / M	DEL -	0	-	-	11	0	No	No	No

36	67 / M	DEL +	4	Hypoactive	5	20	-1	No	Yes	No
37	54 / M	DEL -	0	-	-	2	0	No	No	No
38	47 / M	DEL +	5	Hyperactive	6	16	+1	No	-	-
39	73 / M	DEL -	0	-	-	13	-1	Yes	No	Yes
40	59 / F	DEL -	0	-	-	7	0	No	No	No
41	73 / M	DEL -	0	-	-	2	0	Yes	No	No
42	50 / M	DEL +	4	Hyperactive	9	37	+1	No	No	No
43	37 / M	DEL -	0	-	-	4	0	Yes	No	Yes
44	77 / M	DEL +	4	Hypoactive	7	30	-1	No	No	No
45	53 / M	DEL -	0	-	-	3	-1	No	Yes	Yes
46	55 / F	DEL -	0	-	-	38	0	No	No	No
47	70 / M	DEL +	6	Mixed	10	38	-1	No	No	No
48	67 / F	DEL +	4	Hypoactive	3	8	-1	No	No	No

e-Table-3. Individual electrophysiological signatures of central language processing. An individual effect was deemed present if and only if there was at least one cluster of significant effects (spatial-temporal clustering, $p\text{-cluster} \leq 0.01$, $p \leq 0.05$ at each sample) corresponding to a typical event-related potential (ERP) within the time window of interest identified at the group level (grand average). *Abbreviations:* M: male; F: female; CAM-ICU 7: seven-point rating scale for the confusion assessment method for the ICU; ICU: intensive care unit; SON: subject's own name paradigm; SLP: semantic and lexical priming; DEL +: delirium positive; DEL -: delirium negative; ERP: event-related potentials; RASS: Richmond agitation and sedation scale

Patient	Age (years) / Sex	GROUP	Prominent frequency background activity (Hz)	Asymmetry in frequency / voltage	Epileptiform discharges	Cyclic Alternating Pattern of Encephalopathy (CAPE)	Others
1	50 / M	DEL +	delta	no / no	no		long delta activities periods 1-2 Hz (bilateral) alternating with shorter periods of diffuse theta activity 5Hz.
3	54 / M	DEL +	8	no / no	no	no	no
4	48 / M	DEL +	9	no / no	no	no	no
5	77 / M	DEL +	6	no / no	no	no	short periods with faster background activity around 7 Hz and some diffuse bilateral beta activities
6	78 / M	DEL -	8	no / no	no	no	short bursts of beta activities, diffuse but prominent in frontal
7	61 / M	DEL -	8	no / no	no	no	short bursts of beta activities, diffuse but prominent in frontal
8	75 / M	DEL -	7	no / no	no	no	no
10	78 / M	DEL -	8	no / no	no	no	low amplitude
11	54 / M	DEL -	8	no / no	no	no	low amplitude, diffuse beta activities
12	65 / M	DEL -	6.5	no / no	no	no	dermogram
13	64 / M	DEL +	6	no / no	no	no	no
14	55 / M	DEL -	7	no / no	no	no	no
15	75 / M	DEL +	7	no / no	no	no	no
17	69 / M	DEL +	7	no / no	no	no	few short bursts of bilateral diffuse beta activity
18	68 / M	DEL -	8.5	no / no	no	no	no
19	54 / M	DEL +	7.5	no / no	no	no	no
20	65 / M	DEL -	delta/theta, 4.5	no / no	no	no	long periods of delta activity 4 Hz alternating with shorter periods about 7Hz.
21	58 / M	DEL -	8	no / no	no	no	few short bursts 1 sec delta/theta frontal bilateral

22	66 / M	DEL +	6	no / no	no	no	no (dermogram artefacts only)
23	77 / M	DEL +	5.5	no / no	no	no	no
24	80 / M	DEL +	7	no / no	no		few frontal intermittent delta rhythmic activities during 1 to 5 sec
26	81 / F	DEL -	8.5	no / no	no	no	no
27	58 / M	DEL +	6	no / no	no	no	seems asymmetric but due to noise/artefact on right hemisphere
30	66 / M	DEL -	8	no / no	no	no	low amplitude
31	58 / M	DEL -	7	no / no	no	no	low amplitude
32	61 / M	DEL -	7	no / no	no	no	few short 1 sec delta burst frontal bilateral activities
33	60 / M	DEL +	8	no / no	no	no	no
35	44 / M	DEL -	7	no / no	no	no	no
36	67 / M	DEL +	6	no / no	no	no	no
38	47 / M	DEL +	7	no / no	no	no	low amplitude
44	77 / M	DEL +	6.5	no / no	no	no	no
48	67 / F	DEL +	7	no / no	no	no	no

e-Table-4. Individuals results of standard EEG. Standard EEG (10 +/- 3 min) was recorded at rest ('passive' condition) immediately before auditory stimuli presentation ('active' condition, corresponding to lexical/semantic and self-centered stimuli). This electrophysiological data was rated according to ACNS 2021 guidelines.

	P300 (Subject's Own Name)		<i>p-value</i>
	+ (n=10)	- (n=31)	
ICU LOS	8 [5 – 22.25]	16 [8 – 35.75]	0.27
Hospital LOS	34.5 [11 – 42]	27 [13.75 – 39.25]	0.88

	N400 (Semantic and/or Lexical Priming)		<i>p-value</i>
	+ (n=8)	- (n=33)	
ICU LOS	8 [5.25 – 26.75]	15 [6.5 – 36]	0.39
Hospital LOS	21 [10 – 27]	31 [14.5 – 44]	0.10

e-Table-5. Relationship between patients ICU and hospital length of stay and auditory ERPs. Data are expressed as median [IQR] and were compared using the non-parametric Mann-Whitney U test. Abbreviations: ICU=intensive care unit; LOS=length of stay; (+) = ERP preservation; (-) = ERP abolition

III. ARTICLE 3. *Multidimensional higher-order cognitive dysfunction in critically ill (COVID-19) patients with delirium*

A. Présentation de l'article

L'objectif de cette étude était d'analyser les signatures électrophysiologiques des dysfonctions cognitives associées au delirium et de proposer des mécanismes lésionnels explicatifs en utilisant une batterie spécialement conçue pour sonder les processus cognitifs hiérarchiques engagés dans la discrimination (réponse P3) en lien avec l'analyse de matériaux sonores plus ou moins complexes (de la simple tonalité déviante à l'analyse verbale abstraite).

Ainsi, un groupe de volontaires sains, puis de patients COVID-19 avec et sans delirium, ont bénéficié d'une évaluation multidimensionnelle comprenant le traitement cognitif de la déviance acoustique locale, de la déviance acoustique globale, d'un stimulus autoréférentiel (propre prénom), et de la violation de faits arithmétiques simples (résultats incorrects).

Dans ce contexte, les générateurs corticaux de la réponse P3 aux stimuli cibles et leur modulation ont été estimés par reconstruction des sources.

B. Article

Multidimensional higher-order cognitive dysfunction in critically ill (COVID-19) patients with delirium

Fabrice Ferré^{1,2,3}, William Buffières^{2,3}, Lizette Heine¹, Beatrice Riu², Alexandra Corneyllie¹,
Benjamine Sarton^{2,3}, Stein Silva^{2,3,†}, Fabien Perrin^{1,†}

1. Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (CRNL), CAP Team, UCBL - Inserm U1028 - CNRS UMR5292. Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron, FRANCE.

2. Critical Care Unit. University Teaching Hospital of Purpan (URM). Toulouse, FRANCE.

3. Toulouse NeuroImaging Center (ToNIC) laboratory, UMR INSERM/UPS 1214. University Teaching Hospital of Purpan (URM). Toulouse, FRANCE.

†: co-authors who contributed equally to the study.

ABSTRACT

Recent evidence suggests that higher-order language cognitive processing can be impaired in critically ill COVID-19 patients, notably in those with delirium. This is a potentially major world-wide health issue, due to the global nature of the current pandemic and the fact that delirium is a robust predictor of cognitive decline. However, given potential bias and inherent difficulties that can hinder critically ill patients' behavioral assessment, there is a pressing need to develop and validate new tools to provide a more comprehensive description of the potentially covert cognitive dysfunctions that can be associated with COVID-19-related delirium.

Hence, we sought to analyze the electrophysiological signatures of the cognitive dysfunctions associated with delirium by using a specifically designed multidimensional auditory event-related potentials battery encompassing the local-global, subject's own name (SON) and arithmetic paradigms to probe hierarchically organized perceptual verbal and non-verbal stimuli requiring attentional 'bottom-up' and 'top-down' cognitive processes. Clinical variables and electrophysiological data were prospectively collected in controls subjects ($n=14$) and in critically ill COVID-19 patients (median age 61 [54.3 – 72.3] years, sex ratio M/F: 35/38) with ($n=18$) and without ($n=20$) delirium. The time from intensive care unit (ICU) admission to delirium clinical diagnosis was of 8 [3.5 – 20] days and the delirium symptoms lasted for 8 [5 – 10.8] days.

Overall, we have specifically identified in COVID-19 patients with delirium, both a preservation of low-level central auditory processing – notably the detection of local regularity violation (P3a to local deviant tones or 'local effect') – and a coherent ensemble of higher-order cognitive dysfunctions encompassing the processing of global regularity violation (P3b to global deviant tones or 'global effect'), simple arithmetic facts violation (P3 to incorrect results), and self-related stimulus (P3 to subject's own name) (spatio-temporal clustering, p -cluster ≤ 0.05). Furthermore, the estimation of the cortical generators of the P3 responses to verbal and non-verbal stimuli by source modeling identified the predominant role of the prefrontal cortex in control subjects, whose activation was modulated downward by delirium.

While 'bottom-up' automatic echoic memory required to discriminate non-verbal stimuli appeared to be preserved, the 'top-down' volitional attentional engagement required for the active maintenance of non-verbal or verbal stimuli in working memory was absent in patients with delirium. Coherently, automatic categorization of self-related ecological words suggesting self-processing was also impaired in delirium patients. Our results shed new light on the mechanism that underpin COVID-19 delirium, and may constitute a valuable method for patient's bedside diagnosis, monitoring and prognostication in this clinically challenging setting.

INTRODUCTION

The vast majority of the clinical research on SARS-CoV-2 infection has been focused on the respiratory involvement of the Coronavirus-19 disease (COVID-19). Nevertheless, a growing body of evidence suggest also a high incidence of neurological manifestations and in particular of delirium in COVID-19 patients admitted to the ICU (Pun *et al.*, 2021). To explain this high incidence of delirium (from 55% to 84%) in COVID-19 patients (Helms *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2020b; Lambrecq *et al.*, 2021; Pun *et al.*, 2021), several mechanisms of excessive systemic and cerebral inflammation have been proposed (van den Boogaard *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2020a).

Delirium, or acute state of confusion, is characterized by a disturbance in attention (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment), associated with additional disturbance in cognition (e.g., memory deficit, language). It is commonly acknowledged that delirium is associated with patient's long-term neurological outcomes (Salluh *et al.*, 2015; Pandharipande *et al.*, 2017). Indeed, convergent data support the idea that delirium is a strong predictor of cognitive decline that can persist for months to years after ICU discharge (Pandharipande *et al.*, 2013).

Given the global dimension of the COVID-19 pandemic and its strong association with delirium in an ICU setting (Helms *et al.*, 2020; Pun *et al.*, 2021), this raises concerns regarding its related long-term cognitive burden.

A recent report from our group suggests that brain signs involving N400 event-related potential (ERP) of semantic and lexical priming effect were absent in critically ill COVID-19 patients, notably in those with delirium, suggesting their disability to preactivate networks related to higher-order language processing (Ferré *et al.*, 2022). Nonetheless, there is still a need to provide a refined and more comprehensive description of the covert yet potentially incapacitating set of cognitive dysfunctions associated with delirium, as well as their potential underlying mechanisms.

Given the reports of forebrain networks lesions that may be involved in delirium (Caplan, 2010; Haggstrom *et al.*, 2017; Rhee *et al.*, 2022), notably in critically ill COVID-19 patients (Cani *et al.*, 2021; Toniolo *et al.*, 2021), we hypothesized that COVID-19 related delirium is underpinned by a significant impairment of high-level cognitive processes that sustain categorization of verbal stimuli under voluntary attention, whereas non-verbal stimuli are correctly categorize and process.

Hence, the aim of the current study was to identify, for the first time, the electrophysiological signatures of the higher-order cognitive dysfunctions associated with COVID-19-related delirium by using a multidimensional auditory battery specifically designed to probe hierarchical cognitive processes involving the P3 ERP component – a generic marker associated with target stimulus discrimination, attention and memory (Polich, 2007; Verleger, 2020).

METHODS

Design and population

Data from 14 healthy volunteers (median age 27.5 years [22-29], sex ratio (M/F): 8/6, right-handed, postgraduate) was recorded from September 2020 to October 2020.

For the critically ill patients, the whole dataset was prospectively collected between March 2021 and October 2021 in the Critical Care Unit of the Purpan University Hospital, Toulouse, France (Figure 1).

Adults' patients admitted to ICU for COVID-19 were included. COVID-19 diagnoses were confirmed by positive real-time reverse transcription polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay for pharyngeal swap specimens. Exclusion criteria were past medical history of psychiatric disorders, preexisting significant cognitive deficits (short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (short IQCODE) ≥ 3.6) (Jorm, 2004), blindness, deafness, and non-French speakers. The study was approved by the ethics committee of the University Hospital of Toulouse, Toulouse, France (Ref. RC 31/20/0441). Written consent was obtained from all patients. Study registration NCT 04785157.

Behavioral assessment

After a complete withdrawal of sedative drugs, patients were screened for delirium daily over the whole ICU stay (CAM-ICU score) by trained ICU medical staff members (Ely *et al.*, 2001). Therefore, according this score, patients were considered with delirium or without delirium (DEL+ and DEL – groups, respectively).

In addition, patients level of arousal was assessed using the Richmond agitation-sedation scale (RASS) (Pisani *et al.*, 2019)(Robinson *et al.*, 2011). Delirium and coma duration were also collected, and the number of days with Acute Brain Dysfunction (ABD) was defined as the number of days spent in coma and/or delirium.

Auditory stimulation paradigms

A specifically designed auditory ERPs battery was used (Figure 2 and e-Text-1). This battery encompasses three independent ensembles of auditory tasks: the local-global (Figure 2A), the subject's own name (SON, Figure 2B) and the arithmetic (Figure 2C) paradigms. The local-global auditory task derived from the classic auditory oddball and crossed two types of auditory regularities (intra-trial and inter-trial regularities) to test neural responses to their respective local and global violations (Bekinschtein *et al.*, 2009). The SON paradigm encompassed seven first names that were specifically selected and pseudo-randomly presented to each subject: the subject's own first name (SON) and six other unfamiliar first names (OFN). The arithmetic

paradigm was based on 25 simple additions (from $1 + 1$ to $5 + 5$) pseudo-randomly presented 4 times with unpredictable correct (50% of trials) or incorrect results. All auditory stimuli were individually created using *NaturalReader 14* (16 bits, 44 100 Hz), equalized to the same dB-A-weighting level (around 65 dB-A) and presented binaurally during the experiment using a Raspberry Pi (Corneyllie *et al.*, 2021).

Electrophysiological recordings

High-density EEG data was recorded during auditory stimulation using a sampling rate of 500 Hz with a 128-electrode geodesic sensor net (EGI®, Philips) referenced to the vertex (Cz). Data was first visually inspected to identify bad channels. Data were bandpass filtered between 0.5 and 25 Hz using a FIR zero-double filter and a notch at 50 Hz. Eye channels were recreated through subtraction of the channels above and below the eye, Cz was interpolated using the spherical spline method, and an average reference was calculated. For any subject where data was affected by eye-blinks, an ICA (*fastICA*) was performed to remove the blink components from the signal. For the local-global paradigm, trials were segmented (epochs) from -800 to +800 ms relative to the onset of the target stimulus and a baseline correction (-800 to 0 ms) was applied. For the SON and arithmetic paradigms, trials were segmented from -200 to +1000 ms relative to the onset of the target stimulus and a baseline correction (-200 to 0 ms) was applied. To further clean the data, an automatic rejection function was used where bad trials were either interpolated or rejected based on trial-wise assessment of individual sensor thresholds (Jas *et al.*, 2018). Individual averages, and then grand average for each group, to targets and non-targets were computed for each auditory paradigm: respectively local deviant (LD) and local standard (LS), global deviant (GD) and global standard (GS), SON and OFN, arithmetic incorrect response (AIR) and arithmetic correct response (ACR). For each paradigm, the global field power (GFP) has been also computed at the group level for target stimuli by averaging the individual GFP (Lehmann and Skrandies, 1980). All these analyses were performed using MNE-Python version 19.2.

Cortical source reconstruction

The cortical sources of the grand average to targets observed in the healthy subjects, DEL- and DEL+ groups were reconstructed using the Brainstorm software (Tadel *et al.*, 2011). The reconstruction was based on the MNI anatomical template “ICBM 152”. The OpenMEEG BEM method was used for computing the forward model. The minimum norm imaging method with the current density map measures and the constrained model were used for source reconstruction (Dale *et al.*, 2000). The current density maps were then normalized according to a Z-score transformation of brain maps. For cortical sources visualization, their reconstructions

were time-averaged within the P3 dedicated significant temporal window centered on the maximum brain electrical spatial variability of each group (i.e., maximum GFP) in response to target stimuli: between 150 and 350 ms for LD, 300 and 600 ms for GD, 400 and 700 ms for SON in healthy and 600 and 900 ms for DEL- and DEL+, 450 and 750 ms for AIR in healthy and 500 and 800 ms for DEL- and DEL+ (see Figure 4A). For the presentation of figures, source activity cutoff was set at 35% of the maximum range of the scale, with a minimum size of 15 vertices.

Statistical analysis

Effects between target and non-target were tested at the group level for healthy participants and patients with and without delirium (DEL+ and DEL -, respectively): ‘local effect’ (LD vs LS), ‘global effect’ (GD vs GS), ‘SON effect’ (SON vs OFN), and ‘arithmetic effect’ (AIR vs ACR). To test the significance of the effect, we used spatio-temporal clustering permutation tests between the individual averages to target and non-target of each paradigm and each group with one sided t-tests and 10 000 permutations (Maris and Oostenveld, 2007). Cluster level alpha was set to 0.01 and 0.05 with a cluster forming threshold of 0.05.

Data availability

Due to the clinical nature of patient data and institutional restriction, data are available from the corresponding author upon request.

RESULTS

Overall, 89 critically ill patients were prospectively assessed for eligibility and 48 of them were enrolled in the study, including 20 and 28 patients with and without delirium respectively. Their characteristics (demography, ICU severity, ongoing treatments) are available in e-Table-1. The cerebral dysfunction characteristics of the 20 critically ill patients with delirium are available in e-Table-2. Concerning ERPs recordings, 5 patients had to be excluded because of insufficient electrophysiological data quality and 5 patients did not complete the multidimensional electrophysiological evaluation (Figure 1). The final cohort consisted of 38 patients, age 61 [54.3 – 72.3] years, of whom 35 (92%) were males. Eighteen of them experienced delirium. Their state of delirium lasted for 8 [5 – 10.8] days.

- **Local-global**

- Local effect

ERPs on Cz at the group level in response to local regularity violations are reported in Figure 3 (A, B, C). Individual electrophysiological data is provided in e-Tables 3 and 4. In all patients, either with (n=18) or without delirium (n=20) and healthy participants (n=14), the local deviance systematically led to an early negative response beginning around 100 ms after stimulus onset followed by a positive component detected 300 ms from the beginning of the 5th sound corresponding to typical mismatch negativity (MMN) and P3a components respectively. This ‘local effect’ was statistically significant for all the groups (alpha cluster ≤ 0.01 , $p \leq 0.05$ at each sample). The fronto-temporal source strength of the P3a observed in healthy participants were substantially reduced in critically ill COVID-19 patients (Figure 4A).

- Global effect

ERPs on Pz at the group level in response to global regularity violations are reported in Figure 3 (D, E, F). Individuals ERPs data is reported in e-Tables 3 and 4. In healthy participants (n=14), a centro-parietal positive electrical event to global deviance beginning 300 ms after stimulus onset and corresponding to a P3b component was clearly identified (Figure 3D). This ‘global effect’ was statistically significant (alpha cluster ≤ 0.01 , $p \leq 0.05$ at each sample). For patients without delirium (n=20), the P3b ERP component elicited by GD sounds began 400 ms after stimulus onset (Figure 3E). This ‘global effect’ was statistically significant in a centro-parietal cluster of channels (alpha cluster ≤ 0.05 , $p \leq 0.05$ at each sample). In patients with delirium

(n=18), no statistically significant difference has been observed between GD and GS conditions suggesting the absence of ‘global effect’ (Figure 3F).

The fronto-temporal cortical generators of the P3b evidenced in healthy subjects and patients without delirium switched to parietal sites in patients with delirium (Figure 4B).

- **Subject’s own name**

ERPs on Cz at the group level in response to SON paradigm are reported in Figure 3 (G, H, I). Individual electrophysiological data is provided in e-Tables 3 and 4.

In all patients, either with (n=18) or without delirium (n=20), and healthy subjects (n=14), an early negative electrical event centered on the vertex (Cz) corresponding to a typical N100 component was observed. In healthy participants a P200 component to OFN and a P3 component to SON conditions (the latter beginning 500 ms after stimulus onset) were clearly identified at a group-level (Figure 3G). The difference between SON and OFN conditions was statistically significant and the topography of this ‘SON effect’ corresponded to a central cluster (alpha cluster ≤ 0.01 , $p \leq 0.05$ at each sample). For patients without delirium (Figure 3H), the P200 and the P3 components elicited respectively by the OFN and SON conditions began around 200 and 600 ms after stimulus onset. A statistically significant ‘SON effect’ was centro-parietally observed (alpha cluster ≤ 0.05 , $p \leq 0.05$ at each sample). For patients with delirium, there was no statistically significant ‘SON effect’ (Figure 3I). Nevertheless, SON and OFN conditions evoked P200 with overlapping peaks beginning approximatively 200 ms after stimulus onset. Compared to healthy participants, the prefrontal and temporal generators of the P3 component were reduced in patients without delirium to the benefit of parietal sources. In patients with delirium, no cortical generator has been identified within the time window of interest (Figure 4C).

- **Arithmetic**

ERPs on Pz at the group level in response to arithmetic paradigm are reported in Figure 3 (J, K, L). Individuals ERPs data is reported in e-Tables 3 and 4. In healthy participants (n=14), a centro-parietal positive electrical event in response to incorrect results was clearly identified at a group-level (Figure 3J). This P3 began approximatively 450 ms after stimulus onset. The ‘arithmetic effect’ (i.e., difference between incorrect and correct results) was statistically significant and its topography corresponded to a centro-parietal cluster (alpha cluster ≤ 0.01 , $p \leq 0.05$ at each sample). Concerning patients without delirium (n=20), the P3 elicited by incorrect results began around 500 ms after stimulus onset (Figure 3K). A centro-parietal

‘arithmetic effect’ effect was statistically significant ($\alpha_{\text{cluster}} \leq 0.05$, $p \leq 0.05$ at each sample). In patients with delirium ($n=18$), there was no statistically significant ‘arithmetic effect’ (Figure 3L). Compared to healthy participants, a clear reduction in frontal strength has been highlighted in both groups of patients, which was even more pronounced in patients with delirium (Figure 4D).

DISCUSSION

In this study, we prospectively mapped the extent of the cognitive dysfunctions associated with COVID-19-related delirium by using, for the first time, a multidimensional battery of P3 ERP components specifically designed to probe hierarchical cognitive processes engaged in the discrimination of simple (non-verbal) and complex (verbal) auditory stimuli. While lower-level automatic cognitive processes of non-verbal stimuli were preserved in delirium patients, we reported new evidence about their covert inability to discriminate them under volitional attentional engagement. Interestingly, the categorization of verbal stimuli was impaired, whatever their level of cognitive processing.

- Detection of ‘bottom-up’ automatic saliency

Independently of the diagnosis of delirium, we observed that the early stages of cortical auditory processing were preserved. Indeed, N100 and P200 potentials were clearly observed within the expected time window in all patients, notably during SON paradigm. Actually, N100 and P200 are currently seen as ‘mandatory’ components in auditory ERPs protocols, as they occur whatever the level of consciousness (e.g., sleep (Crowley and Colrain, 2004) and coma (Naccache *et al.*, 2005)). Our result suggests that critically ill COVID-19 patients (with or without delirium) were, to some extent, able to process the spectro-temporal characteristics of sounds.

Interestingly, patients were able to detect the local sound deviance of the local-global auditory task as illustrated by the presence of the ‘local effect’ whatever their mental status. MMN and P3a (Sutton *et al.*, 1965; Squires *et al.*, 1975; Naatanen *et al.*, 1987; Ulanovsky *et al.*, 2003; Bekinschtein *et al.*, 2009) are ERP components observed within an early 100–300 ms time window that are known to be highly suggestive of an automatic, preattentive, non-conscious, and encapsulated mode of processing (Naatanen *et al.*, 2001) as they are largely resistant to top-down and attentional effects (e.g., they remained unchanged whether subjects had to engage their attention in a competing RSVP task, and they can be observed in some vegetative state patients lacking behavioral evidence of conscious processing (Bekinschtein *et al.*, 2009)). Our results suggest that ‘bottom-up’ automatic echoic memory is preserved in case of delirium. Moreover, our findings on the P3a cortical generators located in prefrontal and (left) temporal anterior brain areas of controls subjects corroborate this assumption as these sources are known to be involved in the automatic allocation of attention (Polich, 2007; Volpe *et al.*, 2007).

Noteworthy, the frontal activation that contributes to P3a appeared to be reduced topographically, as well as in source strength level, in critically ill COVID-19 patients with and without delirium.

- Impairment of ‘top-down’ volitional attention, working and declarative memories

We identified that delirium patients had a significant impairment of their ability to detect global regularity violation. Indeed, while the brain of healthy subjects and patients without delirium elicited a P3b component to global deviants sounds, this ‘global effect’ was absent in delirium patients. Previously published data suggested that the ‘global effect’ is generally associated with higher-order cortical processing, notably because it is detected in minimally conscious state (i.e., state of severely impaired consciousness with minimal but definite behavioral evidence of self or environmental awareness) but not in vegetative state patients (state of unresponsiveness in which the patient shows spontaneous eye opening without any behavioral evidence of self or environmental awareness). Actually, we think that the absence of global effect in case of delirium is rather a surrogate marker of voluntary attention deficit that could hamper the spotlight required for the active maintenance of previous stimuli in working memory required to detect long-time scale auditory irregularities. It is worth noting that the sustained brain-scale pattern of activity associated with the global effect observed in healthy controls included a distributed fronto-parietal network which was modulated downward by delirium to the point of extinction of the frontal generators. A frontal dysfunction associated with a fronto-parietal disconnection could be responsible for a reduction in information integration (locally to activate priming and globally to store information), and could explain the comprehension and conceptual reasoning difficulties observed in delirium patients (Hart *et al.*, 1996). Further studies on functional architecture or effective connectivity of brain regions are needed to clarify the pathophysiology of delirium.

Interestingly, the cognitive abilities required to correctly categorize self-related ecological stimulation from outside and suggesting self-processing were also impaired in delirium patients. Converging electrophysiological studies have demonstrated that P3 evoked potential by hearing one’s own first name was modulated by saliency (the fact that a stimulus can grab attention, because of its meaning, emotional content, familiarity, etc.) (Perrin *et al.*, 2006; Castro *et al.*, 2015). The ‘SON effect’ could be associated with categorization of a self-related stimulus (Perrin *et al.*, 2015) as neuroimaging studies have shown, in controls and minimally conscious state patients, regional cerebral blood flow changes notably in both frontal and

parietal medial cortical structures, that are known to be involved in self-processing (Laureys, 2004; Perrin *et al.*, 2005). Interestingly, for patients with delirium, the brain response evoked by hearing one's own name were the same than those observed following OFN. This suggests that the SON was processed as OFN, by the evocation of a P2 response, as if the salience was not detected and as if only a low-level stimulus classification process was possible (Garcia-Larrea *et al.*, 1992). Considering the main hypotheses about the functional significance of P3 (Verleger, 2020), this result could be due to a cognitive epoch closure anomaly (i.e., SON is no longer significant/relevant enough so that the decision of closure of cognitive epoch is early reached) (Bekinschtein *et al.*, 2009; Dehaene and Changeux, 2011; Verleger, 2020), perhaps related to an inability to retrieve information from autobiographical declarative memory. Noteworthy, the discrimination persistence of SON has already been demonstrated in different states of unconsciousness (e.g., sleep (Perrin *et al.*, 1999), subliminal condition (Doradzinska *et al.*, 2020), or vegetative state (Perrin *et al.*, 2006)), advocating for a relatively automatic, pre-conscious, categorization of self-related stimuli. Moreover, our findings concerning the topographical activation of the cortical sources in response to SON revealed that the prefrontal generators of delirium patients were 'off' within the temporal window interesting the dedicated cognitive epoch, suggesting a dysfunction of the medial prefrontal cortex known to be involved in self-referential processes (Cabeza and St Jacques, 2007; Perrin *et al.*, 2015).

Finally, we report new evidence about a significant impairment of patients with delirium to process simple arithmetic facts as they were unable to resolve small size problems. ERPs analysis during arithmetic facts reveals the existence of a late positive slow wave (Niedeggen *et al.*, 1999; Van Beek *et al.*, 2014; Dickson *et al.*, 2018; Dickson and Wicha, 2019). This posteriorly distributed P3 component may be the neural signature of the categorical decision completion between correct and incorrect solutions (Niedeggen *et al.*, 1999). From a conceptual point of view, we think that the reported evidence of mental verification task impairment in delirium patients could be related to declarative memory retrieval anomalies (Kutas and Federmeier, 2000; Van Beek *et al.*, 2014). Indeed, simple arithmetic problems, like "5 + 3", are rarely solved by procedural strategies such as counting (e.g., 5 + 3 = 6, 7, 8) but rather by directly retrieving well-established facts from declarative memory (Ashcraft, 1992; Niedeggen *et al.*, 1999). But, despite this attractive hypothesis, we cannot rule out that the absence of 'arithmetic effect' was rather related to a dysfunctional attentional spotlight inducing an inadequate encoding phase of the working memory, each term of the arithmetic problem being presented sequentially. No arithmetic N400 effect, signing a mismatch index, i.e., a reflection

of the subject being surprised by the incongruous solution (Niedeggen *et al.*, 1999; Kutas and Federmeier, 2011; Van Beek *et al.*, 2014), has been observed. This could be related to the relative plausibility/relatedness of incorrect solutions due to their small numerical distance from the correct results (Niedeggen *et al.*, 1999; Van Beek *et al.*, 2014).

To the extent of our knowledge, we report for the first time, a set of significant high-level cognitive dysfunctions of discrimination in delirium patients, while low-level automatic cognitive processing of discrimination of simple stimuli was spared. Hence, we can assert that late latency electrophysiological alterations were not related to the first levels of auditory cortical processing. Taken together, it also can be hypothesized that these anomalies can be the surrogates' markers of associative cortices damages, specifically in frontal cortex areas. A growing body of evidence suggest that innovation in neuroimaging and electrophysiological techniques now may permit detection of covert key cognitive processes not readily discernable by ICU patient's bedside examination (Young and Edlow, 2021). We suggest that our findings are a new stone to pave this new clinical research pathway to ultimately allow future longitudinal studies specifically designed to determine the acute and long-term delirium neurocognitive effects.

- Limits

Our results must be interpreted with caution and a number of limitations should be borne in mind. Firstly, we acknowledge that we cannot conclude that the observed electrophysiological signatures represent either a specific feature of COVID-19 associated delirium or just a marker of ICU-related delirium. There is some evidence that the inflammatory process seen in SARS-CoV-2 infection could preferentially and directly target the frontal lobes, as suggested by behavioral and dysexecutive symptoms, fronto-temporal hypoperfusion on MRI, EEG slowing in frontal regions, and frontal hypometabolism on ¹⁸F-FDG-PET imaging (Cani *et al.*, 2021; Pensato *et al.*, 2021; Toniolo *et al.*, 2021). Futures studies should focus on data analysis from ICU patients with diverse severity of delirium and without SARS-CoV-2 infection to further investigate this issue. As a second limitation, we acknowledge that several recordings were discarded because of poor quality. This may have weakened the detection of P3 components. It is worth noting that our proportion of poor-quality data was similar to previously reported in the context of chronic disorders of consciousness (Edlow *et al.*, 2021).

- Conclusion

We report in critically ill COVID-19 patients with delirium, a coherent ensemble of covert higher-order cognitive dysfunctions encompassing both, the volitional attentional engagement required to process non-verbal stimuli, and the processing of verbal stimuli. Interestingly, the automatic categorization of self-related ecological words suggesting self-processing was also impaired in delirium patients. These multidomain cognitive impairments involving P3 ERP responses could be due to prefrontal brain dysfunction. Our results shed new light on the heavy cognitive burden associated with ICU-related delirium. Further studies are needed to clarify the prognostic value of the cognitive disorders specifically identified in the acute phase of delirium.

REFERENCES

- Ashcraft MH. Cognitive arithmetic: a review of data and theory. *Cognition* 1992; 44(1-2): 75-106.
- 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.
- Cabeza R, St Jacques P. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci* 2007; 11(5): 219-27.
- Cani I, Barone V, D'Angelo R, Pisani L, Allegri V, Spinardi L, *et al.* Frontal encephalopathy related to hyperinflammation in COVID-19. *J Neurol* 2021; 268(1): 16-9.
- Caplan LR. Delirium: a neurologist's view--the neurology of agitation and overactivity. *Rev Neurol Dis* 2010; 7(4): 111-8.
- Castro M, Tillmann B, Luaute J, Corneyllie A, Dailler F, Andre-Obadia N, *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29(8): 734-42.
- Coleman MR, Davis MH, Rodd JM, Robson T, Ali A, Owen AM, *et al.* Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain* 2009; 132(Pt 9): 2541-52.
- Corneyllie A, Perrin F, Heine L. Sharing an Open Stimulation System for Auditory EEG Experiments Using Python, Raspberry Pi, and HifiBerry. *eNeuro* 2021; 8(4).
- Crowley KE, Colrain IM. A review of the evidence for P2 being an independent component process: age, sleep and modality. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(4): 732-44.
- Dale AM, Liu AK, Fischl BR, Buckner RL, Belliveau JW, Lewine JD, *et al.* Dynamic statistical parametric mapping: combining fMRI and MEG for high-resolution imaging of cortical activity. *Neuron* 2000; 26(1): 55-67.

Davis D. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine* 2014(12:141).

Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70(2): 200-27.

Dickson DS, Cerda VR, Beavers RN, Ruiz A, Castaneda R, Wicha NYY. When 2 x 4 is meaningful: the N400 and P300 reveal operand format effects in multiplication verification. *Psychophysiology* 2018; 55(11): e13212.

Dickson DS, Wicha NYY. P300 amplitude and latency reflect arithmetic skill: An ERP study of the problem size effect. *Biol Psychol* 2019; 148: 107745.

Donchin E. The P300 as a metric for mental workload. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987; 39: 338-43.

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* 2017; 140(9): 2399-414.

Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, Greer DM. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol* 2021; 17(3): 135-56.

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.

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14): 1753-62.

Ferré F, Buffières W, Heine L, Riu B, Curot J, Corneyllie A, *et al.* Impairment of central language processing in critically ill COVID-19 patients with delirium. *Brain Communications* 2022; In Press.

Garcia-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguier F. Revisiting the oddball paradigm. Non-target vs neutral stimuli and the evaluation of ERP attentional effects. *Neuropsychologia* 1992; 30(8): 723-41.

Haggstrom L, Welschinger R, Caplan GA. Functional neuroimaging offers insights into delirium pathophysiology: A systematic review. *Australas J Ageing* 2017; 36(3): 186-92.

Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996; 37(6): 533-46.

Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology* 2016; 125(6): 1229-41.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, *et al.* Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020; 24(1): 491.

Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, *et al.* Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 369-79.

Jas M, Larson E, Engemann DA, Leppakangas J, Taulu S, Hamalainen M, *et al.* A Reproducible MEG/EEG Group Study With the MNE Software: Recommendations, Quality Assessments, and Good Practices. *Front Neurosci* 2018; 12: 530.

Jorm AF. The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr* 2004; 16(3): 275-93.

Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, *et al.* The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med* 2017; 45(5): 851-7.

Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(12): 463-70.

Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol* 2011; 62: 621-47.

Laureys S. Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation* 2004; 19(4): 335-41.

Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 48(6): 609-21.

Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods* 2007; 164(1): 177-90.

Naatanen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M. The mismatch negativity to intensity changes in an auditory stimulus sequence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987; 40: 125-31.

Naatanen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001; 24(5): 283-8.

Naccache L, King JR, Sitt J, Engemann D, El Karoui I, Rohaut B, *et al.* Neural detection of complex sound sequences or of statistical regularities in the absence of consciousness? *Brain* 2015; 138(Pt 12): e395.

Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer JC. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 988-9.

Niedeggen M, Rosler F, Jost K. Processing of incongruous mental calculation problems: evidence for an arithmetic N400 effect. *Psychophysiology* 1999; 36(3): 307-24.

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.

Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, *et al.* The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 43(9): 1329-39.

Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1306-16.

Pensato U, Muccioli L, Cani I, Janigro D, Zinzani PL, Guarino M, *et al.* Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(4): 968-79.

Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luaute J. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 2015; 6: 1102.

Perrin F, Maquet P, Peigneux P, Ruby P, Degueldre C, Balteau E, *et al.* Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia* 2005; 43(1): 12-9.

Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Bredart 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.

Pisani MA, Devlin JW, Skrobik Y. Pain and Delirium in Critical Illness: An Exploration of Key 2018 SCCM PADIS Guideline Evidence Gaps. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(5): 604-13.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2128-48.

Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, *et al.* Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3): 239-50.

Rhee JY, Colman MA, Mendu M, Shah SJ, Fox MD, Rost NS, *et al.* Associations Between Stroke Localization and Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2022; 31(3): 106270.

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146(3): 295-300.

Rohaut B, Eliseyev A, Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Crit Care* 2019; 23(1): 78.

Rohaut B, Naccache L. Disentangling conscious from unconscious cognitive processing with event-related EEG potentials. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173(7-8): 521-8.

Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, *et al.* Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h2538.

Saoud H, Josse G, Bertasi E, Truy E, Chait M, Giraud AL. Brain-speech alignment enhances auditory cortical responses and speech perception. *J Neurosci* 2012; 32(1): 275-81.

Sergent C, Baillet S, Dehaene S. Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci* 2005; 8(10): 1391-400.

Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38(4): 387-401.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150(3700): 1187-8.

Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Comput Intell Neurosci* 2011; 2011: 879716.

Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis* 2021; 81(1): 75-81.

Ulanovsky N, Las L, Nelken I. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci* 2003; 6(4): 391-8.

Van Beek L, Ghesquier P, De Smedt B, Lagae L. The arithmetic problem size effect in children: an event-related potential study. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 756.

Verleger R. Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes: Review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b. *Psychophysiology* 2020; 57(7): e13542.

Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Res Bull* 2007; 73(4-6): 220-30.

Young MJ, Edlow BL. The Quest for Covert Consciousness: Bringing Neuroethics to the Bedside. *Neurology* 2021; 96(19): 893-6.

Funding

This work was supported by French ANR, RA-COVID-19 grant (to S.S.).

Competing interests

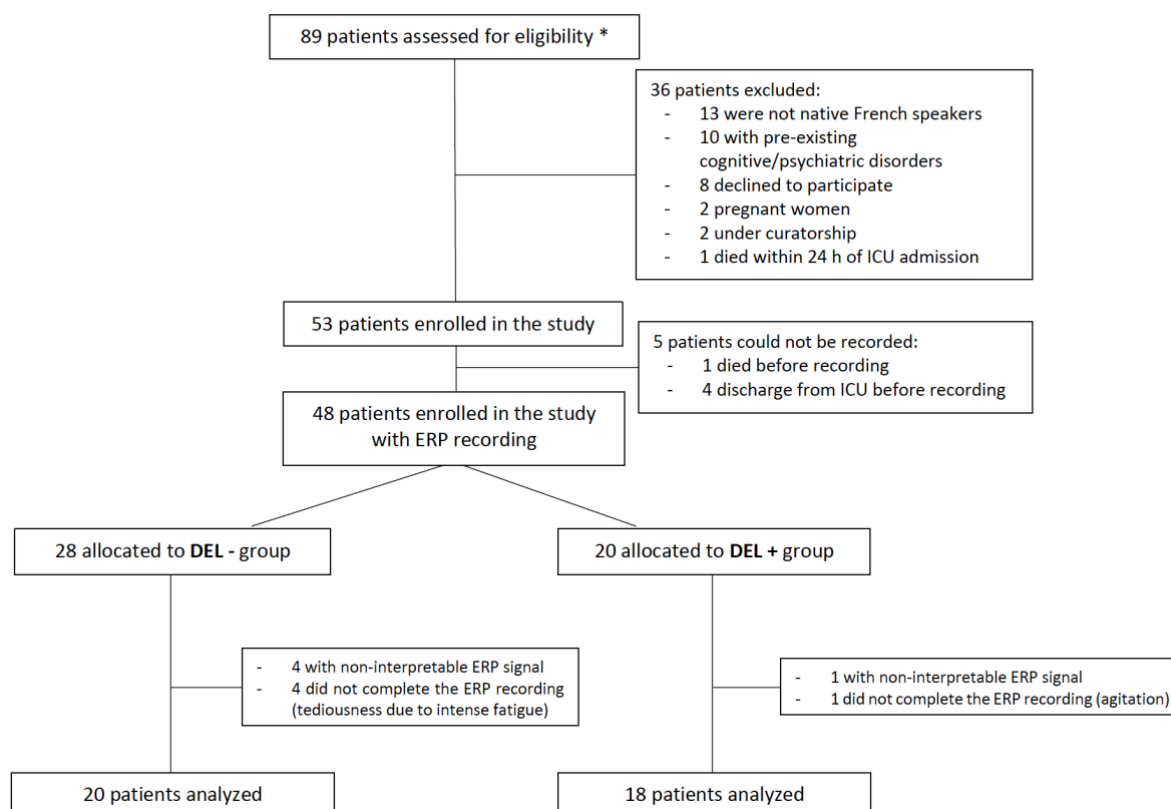
The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available online.

Figure 1. Study Flowchart.

Abbreviations: ICU: intensive care unit; ERP: event-related potentials; DEL-: patients without delirium; DEL+: patients with delirium; CAM-ICU: confusion assessment for the ICU.



*All patients between 18 and 80 years of age who were COVID-19 positive and admitted to our ICU from March 2021 to October 2021 were considered for eligibility.

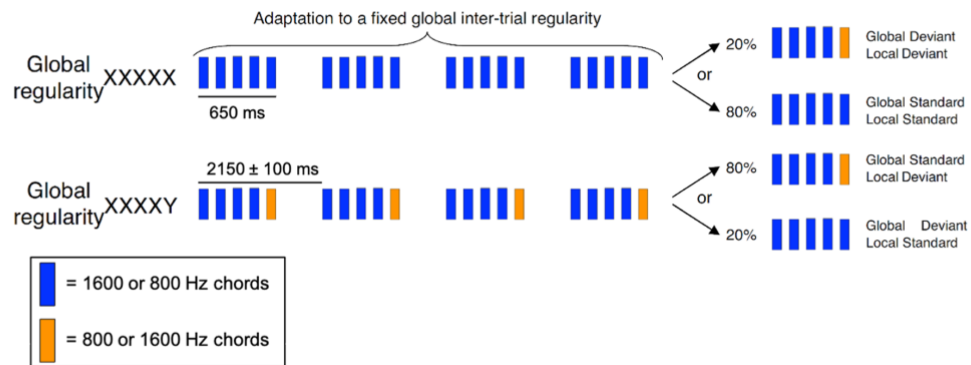
Figure 2. Multidimensional auditory battery.

A. Local-global paradigm (adapted from Bekinschtein et al., 2009). This paradigm crosses two types of auditory regularities to test neural responses to their respective violations. Each trial contains five sounds. While the first four are always identical, the fifth can be identical or different (local regularity). These trials are included in blocks structured by an inter-trial regularity (global regularity): in half of the blocks, the global regularity fits with the local regularity (80% of trials have five identical sounds), whereas in the other half of blocks, global and local regularities are in opposition (80% of trials have a distinct fifth sound). Each sound lasted 50 ms. The inter-stimulus interval (ISI) between each sound within trial was fixed at 100 ms. The ISI between trials was variable and lasted from 1400 to 1600 ms. The duration of this auditory task was approximately 37 minutes.

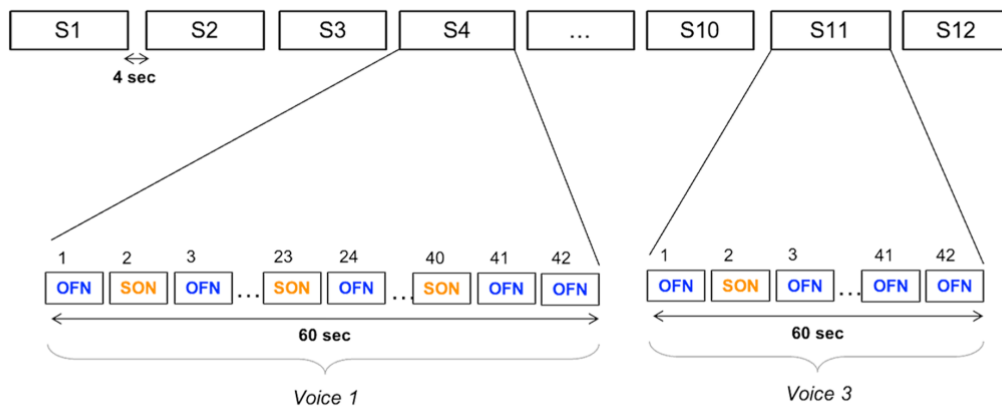
B. Subject's own name (SON) paradigm. For each subject, 12 sequences (S) of 42 names (1 subject's own name (SON, blue) + 6 other unfamiliar first names (OFNs, magenta) were presented 6 times in a pseudo-random order. All first names were presented with the same probability ($1/7 \approx 14.3\%$ for each name). The ISI ranged from 400 to 500 ms. Each sequence was spoken with one voice randomly selected from three. The duration of a sequence of 42 names was approximately 60 s. Each sequence was separated by 4 s. The duration of this experiment was approximately 12 minutes.

C. Arithmetic paradigm. For each subject, 100 arithmetic facts were presented auditorily in 2 distinct blocks (B) of 50 trials. Each trial consisted in simple addition (selected among 25 additions from $1 + 1$ to $5 + 5$). All the 25 additions were pseudo-randomly presented twice within each block, either followed by the correct result (50% of trials) or the incorrect one (e.g., " $2 + 3 = 5$ " and " $5 + 1 = 4$ "). The trial duration between the onset of the arithmetic fact and the end of the result was fixed to 3000 ms. The ISI between each trial was fixed to 2000 ms. The duration of the arithmetic paradigm was approximately 9 minutes.

A



B



C

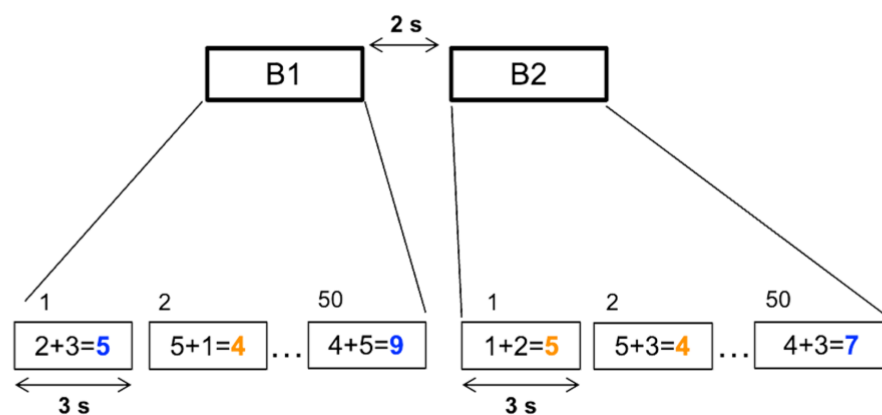


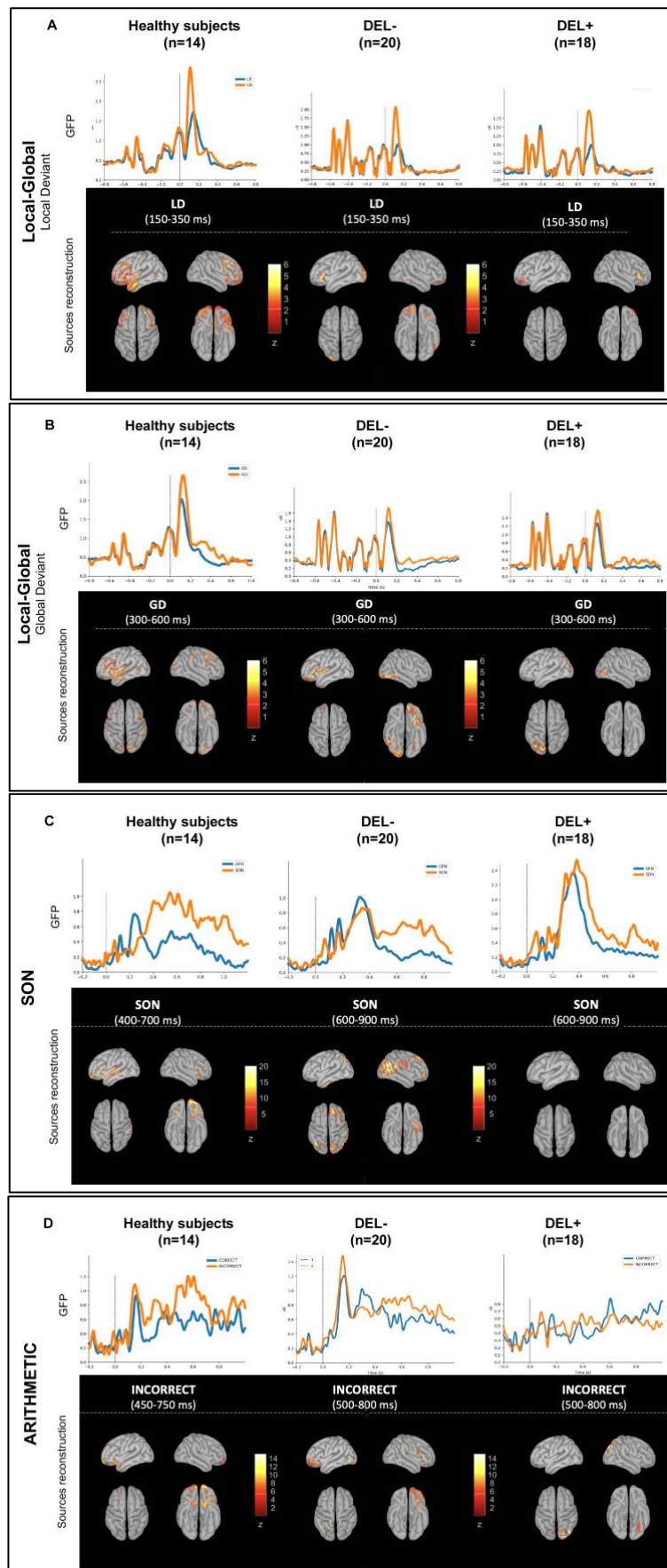
Figure 3. Grand average of event-related potentials (ERPs) obtained using the multidimensional cognitive electrophysiological battery in 14 healthy participants, 20 patients without delirium (DEL-) and 18 patients with delirium (DEL+) in response to the local-global auditory task (local effect [A], [B], [C], and global effect [D], [E], [F]), subject's own name (SON, [G], [H], [I]) and arithmetic ([J], [K], [L]) paradigms. Significance threshold: * alpha-cluster ≤ 0.01 and † alpha-cluster ≤ 0.05 , $p \leq 0.05$ at each sample. Color coding: orange curves for target stimuli, blue curves for control condition stimuli

Abbreviations: MMN: mismatch negativity; P3a: early component of the P3 event-related potential; P3b: late component of the P3 event-related potential; LS: local standard sound; LD: local deviant sound; GS: global standard sound; GD: global deviant sound; SON: subject's own name; OFN: other unfamiliar first names.



Figure 4. Grand average of global field power (GFP) and localization of the cortical sources generating the P3 event-related potentials obtained using the multidimensional cognitive electrophysiological battery in 14 healthy participants, 20 patients without delirium (DEL-) and 18 patients with delirium (DEL+) in response to the local-global auditory task (local deviance [A] and global deviance [B]), subject's own name (SON, [C]) and arithmetic ([D]) paradigms. For cortical sources visualization, their reconstructions were time-averaged within the P3 dedicated significant temporal window centered on the maximum brain electrical activity in response to target stimuli. Color coding: orange curves for target stimuli, blue curves for control condition stimuli

Abbreviations: GFP: global field power; LS: local standard sound; LD: local deviant sound; GS: global standard sound; GD: global deviant sound; SON: subject's own name; OFN: other unfamiliar first names.



SUPPLEMENTARY MATERIAL

e-Text 1. Multidimensional auditory paradigms battery. Description of the auditory stimuli paradigms.

- The local–global paradigm (Figure 1A)

The local-global auditory task derives from the classic auditory oddball and was first described by Bekinschtein *et al.* in 2009. This paradigm crosses two types of auditory regularities and enables to test neural responses to their respective violations. Each trial contains five sounds. While the first four are always identical, the fifth can be identical or different (local regularity). These trials are included in blocks structured by an inter-trial regularity (global regularity): in half of the blocks, the global regularity fits with the local regularity (80% of trials have five identical sounds), whereas in the other half of blocks, global and local regularities are in opposition (80% of trials have a distinct fifth sound). By comparing neural responses to local deviant vs. local standard trials, one can compute the local effect (LE), while the global deviant vs. global standard comparison defined the global effect (GE). Habituation trials (20–30 first frequent series of sounds to establish the long-term regularity before delivering the first infrequent rule deviant stimulus) were not used to compute LE and GE analyses. The duration of this experiment was approximately 37 minutes.

- Subject’s own name (SON) paradigm (Figure 1B)

Seven first names were selected for each subject (patient or healthy): the subject’s own first name (SON) and 6 other unfamiliar first names (OFNs). Before the experiment, the 6 OFNs were selected from a list of 18 disyllabic first names (nine masculine and nine feminine) of similar high frequency of occurrence in France (higher than 150 000 since 1900)²⁷. The full list of first names was presented to the patient (or their relative), or to the healthy subjects, in order to exclude familiar first names (i.e., close relative’s name). The mean duration of the first names was 1.05 ± 0.05 sec. For each subject, 12 sequences of 42 names (1 SON + 6 OFNs presented 6 times in a pseudo-random order) were created. All first names were presented with the same probability ($1/7 \approx 14.3\%$ for each name). The inter-stimulus interval (ISI) ranged from 400 to 500 msec. Each sequence was spoken with 1 voice randomly selected from 3. The duration of a sequence of 42 names was approximately 60 seconds. Each sequence was separated by 4 seconds. The duration of this experiment was approximately 12 minutes.

- Arithmetic paradigm (Figure 1C)

One hundred additions were presented within 2 different blocks of 50 additions. Each trial consisted in the auditory presentation of an arithmetic fact, with the operation (first operand,

operator, second operand, equals) followed by a result (e.g., “two plus three equals five”). Operands were single digits (1 to 5, zero excluded). Results were single digits from 2 to 10. Hence, arithmetic facts were 25 simple additions (from $1 + 1$ to $5 + 5$) pseudo-randomly presented twice within each block, either followed by the correct result (50% of trials) or the incorrect one (e.g., “ $2 + 3 = 5$ ” and “ $5 + 1 = 4$ ”). For each problem, an incorrect result was chosen among the set of correct ones for each block of operations, thus ensuring that within each operation type, the very same set of words was presented as correct and as incorrect results. The trial duration between the onset of the arithmetic fact and the end of the result was fixed to 3000 ms. The result was followed by the next trial after a fixed intertrial interval of 2000 ms. The duration of the arithmetic paradigm was approximately 9 minutes.

e-Table-1. Clinical and demographic characteristics. Data are expressed as median [IQR] or n (%) as appropriate.

Abbreviations: DEL -: COVID-19 patients without delirium; DEL +: COVID-19 patients with delirium; BMI: body mass index; ADL: Activities of daily living; IADL: Instrumental activities of daily living; RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction; SAPS II: simplified acute physiology score II; SOFA: sequential organ failure assessment; ICU: intensive care unit.

	Overall population (n=48)	DEL - (n=28)	DEL + (n=20)	p-value
Age (years)	65 [55 – 71.5]	64.5 [56.5 – 71]	66.5 [54 – 72.5]	0.83
Sex: male	42 (87.5%)	23 (82%)	19 (95%)	0.38
BMI (Kg.m ⁻²)	27.8 [25.5 – 30.8]	27.7 [25.4 – 30.9]	28.6 [26.1 – 30.8]	0.65
Level of education				0.02
Not graduate	34 (70.8%)	16 (57.1%)	18 (90%)	
Graduate	7 (14.6%)	6 (21.4%)	1 (5%)	
Post graduate	7 (14.6%)	6 (21.4%)	1 (5%)	
Past Medical History				
Neurological medical history	6 (12.5%)	4 (14.3%)	2 (10%)	1
Stroke / Epilepsy / Aneurysm / Migraine	3 / 1 / 1 / 1	2 / 0 / 1 / 1	1 / 1 / 0 / 0	
Anxious depression	7 (14.6%)	4 (14.3%)	3 (15%)	1
Cardiovascular diseases	28 (58.3%)	17 (60.7%)	11 (55%)	0.77
Respiratory disease	11 (22.9%)	7 (25%)	4 (20%)	0.74
Chronic renal disease	3 (6.3%)	2 (7.1%)	1 (5%)	1
Malignancies	4 (8.3%)	3 (10.7%)	1 (5%)	0.63
Immunodeficiency	3 (6.3%)	1 (3.6%)	2 (10%)	0.56
Diabetes	23 (47.9%)	12 (42.9%)	11 (55%)	0.56
Chronic liver disease	1 (2.1%)	0 (0%)	1 (5%)	0.42
Alcohol abuse	3 (6.3%)	0 (0%)	3 (15%)	0.07

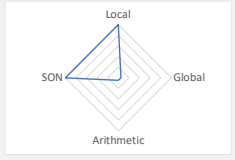
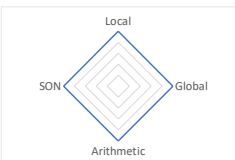
Obesity (BMI ≥ 30 Kg.m ⁻²)	15 (31.3%)	8 (28.6%)	7 (35%)	0.76
Charlson Comorbidity Index	3 [1.5 – 4.5]	3 [2 – 4]	3 [1 – 6]	0.42
ADL (/6)	6 [6 – 6]	6 [6 – 6]	6 [6 – 6]	0.40
IADL (/8)	8 [8 – 8]	8 [8 – 8]	8 [8 – 8]	0.25
Positive SARS-CoV-2 RT-PCR	48 (100%)	28 (100%)	20 (100%)	-
Time from symptoms onset to ICU admission	8 [6 – 10]	8 [6.5 – 10]	8 [6 – 10]	0.88
Time from positive RT-PCR to ICU admission	6 [2 – 8]	6 [3-8]	4.5 [1.5 – 8]	0.28
ICU stay				
SAPS II	37 [30.5 – 44]	35 [30.5 – 42]	40 [30.5 – 49.5]	0.20
SOFA	4.5 [4 – 6.5]	4 [3.5 – 5]	5 [4 – 8]	0.13
PaO2/FiO2 on admission (mmHg)	90 [78.5 – 114]	96 [83.5 – 127]	80 [71.5 – 107.5]	0.02
Mechanical Ventilation				
Invasive / duration (days)	27 (56.3%) / 17 [8 – 27.2]	9 (32%) / 17 [6.7 – 33.2]	18 (90%) / 17 [8 – 25]	<0.0001
Non-Invasive / duration (days)	38 (79.2%) / 5 [3 – 9]	20 (71%) / 5 [4 – 9.5]	18 (90%) / 4 [2 – 6]	0.16
High Flow Oxygen Therapy / duration (days)	47 (97.9%) / 5 [3 – 7]	28 (100%) / 5 [3.5 – 8.5]	19 (95%) / 4 [2 – 6]	0.42
Prone positioning (awake or sedated)	34 (70.8%)	19 (67.9%)	15 (75%)	0.75
Neuromuscular blocking agents / duration (days)	26 (54.2%) / 6.5 [3 – 12]	8 (28.6%) / 8.5 [2.5 – 14]	18 (90%) / 6 [3 – 11]	<0.0001
Sedative treatments				

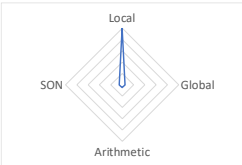
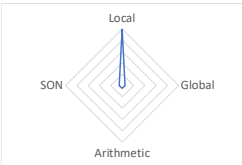
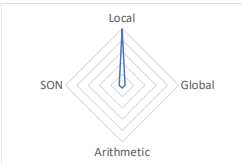
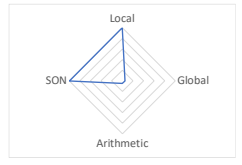
Midazolam Duration (days)	26 (54.2%) 11.5 [6 – 20]	8 (28.6%) 10.5 [4 – 23.5]	18 (90%) 12 [7 – 17]	<0.0001
Propofol Duration (days)	23 (47.9%) 9 [4 – 13]	7 (25%) 11 [4.75 – 14.5]	16 (80%) 8.5 [3 – 13]	<0.001
Opioids Duration (days)	27 (56.3%) 14 [7 – 23.7]	9 (32.1%) 10 [5 – 25.75]	18 (90%) 16 [8 – 23]	<0.0001
Ketamine Duration (days)	12 (25%) 5 [2 – 11.5]	3 (10.7%) 10 [4 – 19]	9 (45%) 5 [2 – 8.5]	0.016
Alpha-2 agonists Duration (days)	25 (52.1%) 7 [4 – 12]	7 (25%) 4 [4 – 6.5]	18 (90%) 7.5 [4 – 12]	<0.0001
Vasopressors	21 (43.8%)	8 (28.6%)	13 (65%)	0.019
Antiviral treatments				
Lopinavir + Ritonavir or Remdesivir	4 (8.3%)	1 (3.6%)	3 (15%)	0.29
Tocilizumab	1 (2.1%)	1 (3.6%)	0 (0%)	1
Steroids	45 (93.8%)	27 (96.4%)	18 (90%)	0.56
Length of stay (days)				
ICU	13 [6.2 – 29]	8 [5 – 15]	21.5 [13.5 – 39]	<0.001
Hospital	24 [13.5 – 37]	15 [11.5 – 30]	35 [26.5 – 81.7]	0.003
Family visitation (in person or virtual)	43 (89.6%)	26 (92.9%)	17 (85%)	0.64

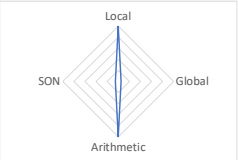
e-Table-2. Cerebral dysfunction characteristics. Data are expressed as median [IQR] or n (%). Delirium was defined as a positive Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) in the patient medical record during their ICU coronavirus disease 2019 stay. Coma was defined by Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) score of –4 or –5. Hypoactive delirium was defined by RASS of –1 to –3 with positive CAM-ICU. Hyperactive delirium was defined by a RASS score of +1 to +3 with positive CAM-ICU. Delirium severity was measured using the CAM-ICU-7 24, a seven-point rating scale (0-7), derived from the RASS and the CAM-ICU. The CAM-ICU 7 score ranges from 0 to 7; categorized as 0-2: no delirium, 3-5: mild to moderate delirium, and 6-7: severe delirium. Daily Hazard of Delirium: defined as number of days the patient was delirium positive divided by the number of days at risk for delirium. *Abbreviations:* DEL +: COVID-19 patients with delirium; ICU: intensive care unit; CAM-ICU 7: seven-point rating scale for the confusion assessment method for the ICU.

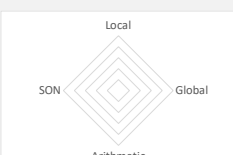
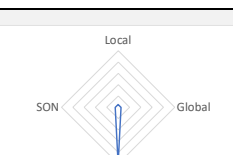
Cerebral dysfunction features	DEL + patients (n=20)
Subtypes of delirium	
Hypoactive	8 (40%)
Hyperactive	6 (30%)
Mixed	6 (30%)
Time from ICU admission to first clinical signs of delirium (days)	8 [3.5 – 20]
Delirium duration (days)	8 [5 – 10.8]
Coma duration (days)	11.5 [6.5 – 20]
Acute cerebral dysfunction duration (days)	17.5 [13.5 – 30.5]
CAM-ICU 7	5 [4 – 5.5]
Length of stay in the ICU (days)	21.5 [13.5 – 39]
Acute cerebral dysfunction-free days	3.5 [1 – 9.5]
Daily Hazard of Delirium	61% [51 – 85.5]
Acute cerebral dysfunction duration / length of stay	81.5% [74 – 92.5]
Delirium at ICU discharge	13 (65%)

e-Table-3. Individual electrophysiological signatures of cognitive processing. An individual effect was deemed present if and only if there was at least one cluster of significant effects (spatial-temporal clustering, $p\text{-cluster} \leq 0.01$, $p \leq 0.05$ at each sample) corresponding to a typical event-related potential (ERP) within the time window of interest identified at the group level (grand average). *Abbreviations:* M: male; F: female; CAM-ICU 7: seven-point rating scale for the confusion assessment method for the ICU; ICU: intensive care unit; SON: subject's own name paradigm; DEL +: delirium positive; DEL -: delirium negative; ERP: event-related potentials; RASS: Richmond agitation and sedation scale.

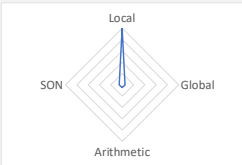
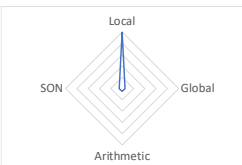
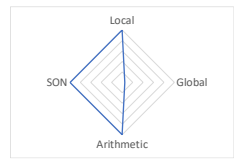
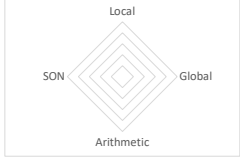
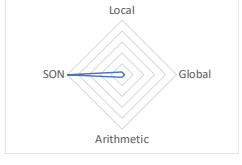
Patient	Age (years) / Sex	Delirium	CAM-ICU 7	Delirium Subtypes	Delirium Duration (days)	RASS at the time of ERP recording	SON P3 effect	Local P3a effect	Global P3b effect	Arithmetic P3 effect	Cognitive profile
1	50 / M	DEL +	7	Mixed	3	-2	No	No	No	No	
2	54 / M	DEL +	5	Mixed	8	-1	Yes	Yes	No	No	
3	48 / M	DEL +	5	Hyperactive	5	+2	No	Yes	No	No	
4	78 / M	DEL -	0	-	-	0	Yes	Yes	Yes	Yes	

5	61 / M	DEL -	0	-	-	-1	No	Yes	No	No	
6	75 / M	DEL -	2	-	-	-1	No	Yes	No	No	
7	78 / M	DEL -	0	-	-	-1	No	Yes	No	No	
8	54 / M	DEL -	0	-	-	0	Yes	Yes	No	No	
9	65 / M	DEL -	0	-	-	-1	No	No	No	No	
10	64 / M	DEL +	6	Mixed	8	-1	No	No	No	No	

11	55 / M	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	No	
12	75 / M	DEL +	3	Hypoactive	3	0	No	Yes	No	Yes	
13	66 / M	DEL +	5	Hyperactive	18	+1	No	No	No	No	
14	68 / M	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	No	
15	54 / M	DEL +	7	Hypoactive	13	-2	No	Yes	No	No	
16	65 / M	DEL -	0	-	-	0	No	Yes	No	No	

17	58 / M	DEL -	1	-	-	-2	Yes	Yes	No	No	
18	66 / M	DEL +	5	Hyperactive	18	+1	No	No	No	No	
19	77 / M	DEL +	5	Mixed	29	-1	No	Yes	No	No	
20	80 / M	DEL +	4	Hypoactive	7	0	No	No	No	No	
21	81 / F	DEL -	0	-	-	0	Yes	Yes	Yes	Yes	
22	58 / M	DEL +	5	Hypoactive	11	-1	No	No	No	Yes	

23	77 / M	DEL +	5	Mixed	29	-1	No	Yes	No	No	
24	58 / M	DEL -	0	-	-	-1	Yes	Yes	Yes	No	
25	61 / M	DEL -	1	-	-	0	No	Yes	No	No	
26	60 / M	DEL +	3	Hypoactive	4	-1	Yes	Yes	No	No	
27	64 / M	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	No	
28	44 / M	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	Yes	

29	67 / M	DEL +	4	Hypoactive	5	-1	No	Yes	No	No	
30	54 / M	DEL -	0	-	-	0	No	Yes	No	No	
31	47 / M	DEL +	5	Hyperactive	6	+1	No	No	No	No	
32	73 / M	DEL -	0	-	-	-1	Yes	Yes	No	Yes	
33	59 / F	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	No	
34	73 / M	DEL -	0	-	-	0	Yes	No	No	No	

35	50 / M	DEL +	4	Hyperactive	9	+1	No	No	No	No	
36	58 / M	DEL +	5	Hypoactive	11	-1	No	No	No	Yes	
37	55 / F	DEL -	0	-	-	0	No	No	No	No	
38	70 / M	DEL +	6	Mixed	10	-1	No	No	No	No	

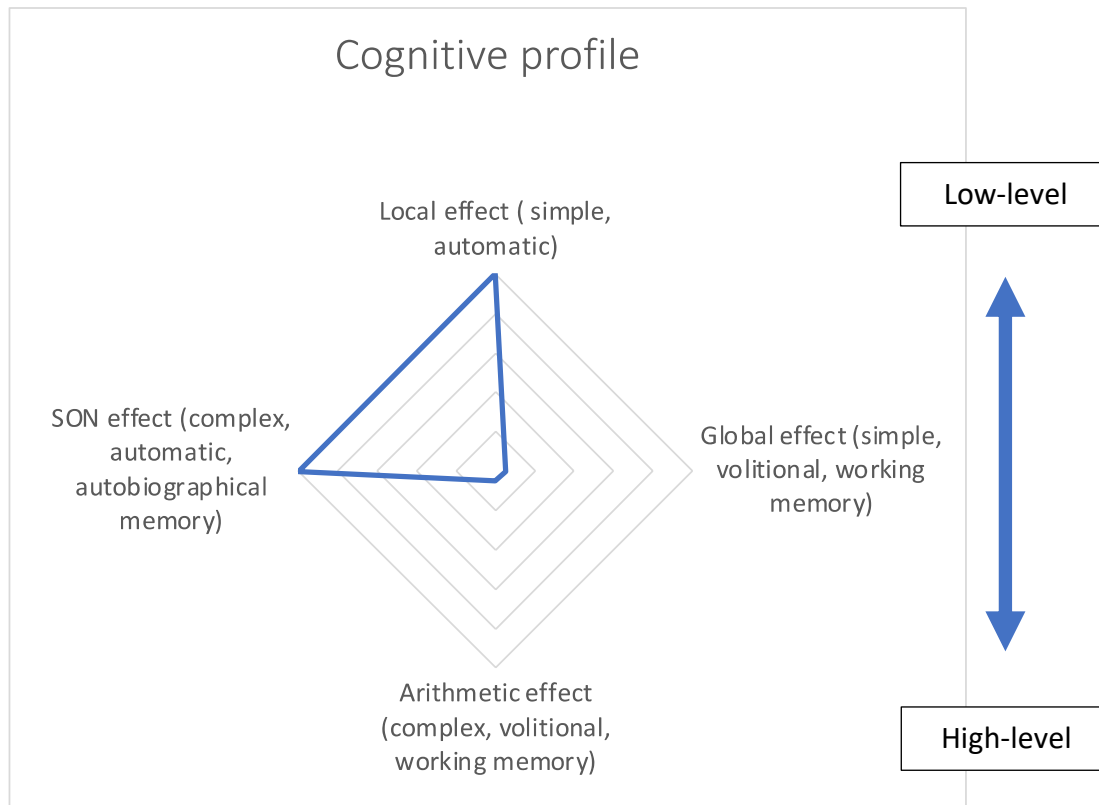
e-Table 4. Individual analyses according to the cognitive profile (ERPs effect) of patients with and without delirium. “Another effect” is defined by the presence of at least one another effect than the local effect (i.e., SON and/or global and/or arithmetic effect).

Abbreviations: DEL -: delirium negative; DEL +: delirium positive.

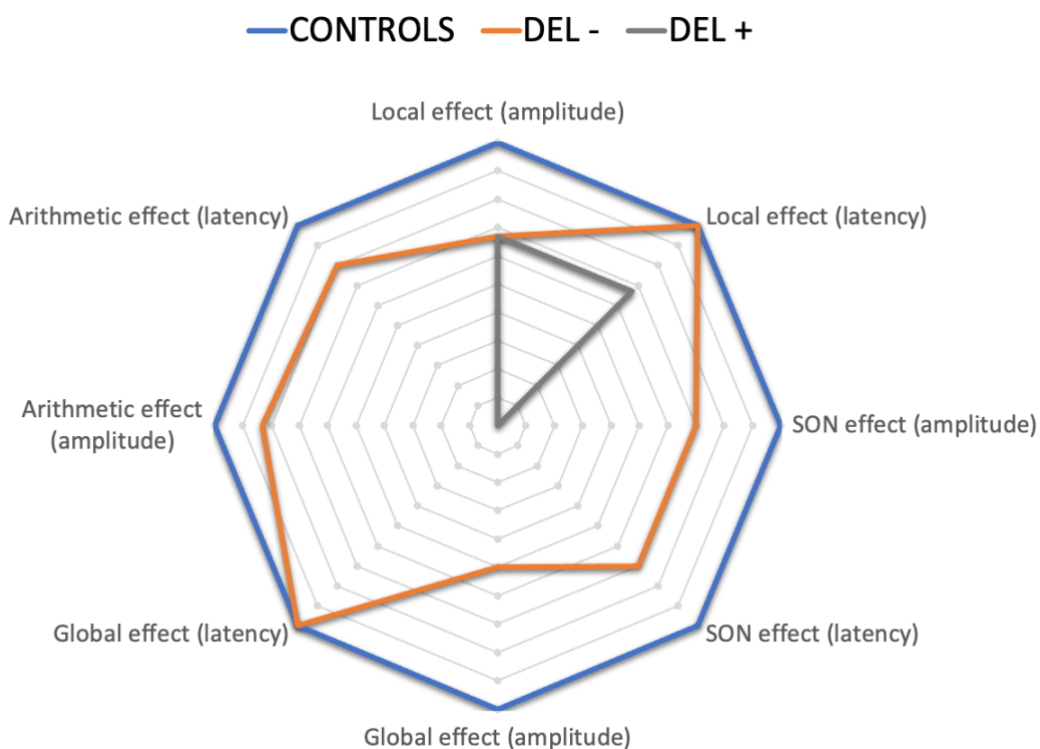
	DEL-	DEL+	p-value
Local effect	12/20	8/18	0.34
SON effect	7/20	2/18	0.09
Global effect	3/20	0/18	0.09
Arithmetic effect	4/20	3/18	0.79
Hierarchical processing			
• No effect	6/20	8/18	0.36
• Local effect only	6/20	5/18	0.88
• Local effect + another effect	6/20	3/18	0.34

e-Figure 1. Electrophysiological cognitive chart at the individual level. Four different ERP indexes probing multiple cognitive domains with different levels of (stimulus, attention) complexity.

For instance, the following patient experienced a ‘local effect’ and a ‘SON effect’, but no ‘arithmetic effect’ nor ‘global effect’. His cognitive profile illustrates a dysfunctional voluntary attentional spotlight inducing an inadequate encoding phase of the working memory.



e-Figure 2. Electrophysiological cognitive chart (radar profile) at the group level. Grand-average ERP features were evaluated for both controls-adjusted latency and amplitude for a total of 8 measures and compiled for the groups of healthy participants (CONTROLS), patients without delirium (DEL-) and with delirium (DEL+).



CHAPITRE 3 : DISCUSSION GENERALE

I. INTERETS THEORIQUES ET PRATIQUES

A. Synthèse des principaux résultats

1. DoC

Près d'un tiers des patients ayant un état de conscience altérée secondaire à des lésions cérébrales sévères sont capables de traiter des stimuli auditifs autoréférentiels saillants.

Dans ce contexte, la discrimination du propre prénom est indépendante de l'état comportemental de conscience.

Ce résultat rend compte d'une dissociation existante entre une activité corticale d'ordre supérieur préservée et l'absence de manifestation comportementale, notamment chez les patients UWS et coma.

Un des principaux résultats de cette étude est la découverte originale de cette capacité cérébrale occulte dès la phase aiguë du coma, c'est-à-dire, (i) précocement après la lésion cérébrale, et (ii) au cours d'un état transitionnel de conscience sévèrement altérée.

Fisher et al. avaient déjà mis en évidence la capacité de certains patients dans le coma à susciter une réponse P3 à la « nouveauté », mais le propre prénom était présenté dans ce contexte en tant que stimulus saillant parmi des tonalités simples (Fischer *et al.*, 2008). En comparant le propre prénom à d'autres prénoms présentés de façon équiprobable, nos résultats indiquent que certains patients dans le coma sont capables de réaliser la catégorisation sémantique de ce stimulus écologique autoréférentiel suggérant la reconnaissance de soi.

Par ailleurs, nos résultats suggèrent que cette capacité cérébrale occulte permet de prédire l'évolution neurologique favorable avec fiabilité, et donc que la reconnaissance de soi devrait être considérée comme une étape cognitive fonctionnelle clé et un prérequis à la récupération ultérieure d'un état de conscience.

La bonne valeur prédictive positive de cet index permet de fournir des repères objectifs solides aux soignants et aux proches des patients dans ces situations extrêmement difficiles où les

émotions irrépressibles, les sentiments subjectifs et les croyances interprétatives sont insuffisants pour guider la stratégie médicale.

Cependant, il convient de rester prudent en cas d'absence de réponse électrophysiologique au propre prénom qui ne permet pas de prédire une évolution neurologique défavorable.

2. Delirium

L'altération du niveau d'éveil fréquemment associé au delirium de réanimation empêche la caractérisation clinique objective des dysfonctions cognitives associées à cet état, notamment lorsqu'elles sont liées au langage.

Grâce à l'utilisation d'une batterie électrophysiologique d'évaluation cognitive multidimensionnelle, nos résultats rendent compte, pour la première fois en cas de delirium associé à la COVID-19, d'une préservation des capacités de discrimination de tonalités localement déviantes (P3a), et d'un ensemble cohérent de dysfonctions cognitives occultes d'ordre supérieur englobant la discrimination sémantique du propre prénom (P3), la discrimination de faits arithmétiques simples incorrects (P3), la discrimination de tonalités globalement déviantes (P3b), et la détection d'incongruences sémantique et lexicale du langage (N400).

Pris dans leur ensemble, ces résultats témoignent à la fois (i) d'une préservation de la mémoire échoïque automatique *bottom-up* nécessaire à la discrimination de stimuli simples, (ii) d'une altération des capacités attentionnelles volontaires *top-down* nécessaire au maintien actif de stimuli simples en mémoire de travail, et (iii) d'une altération sévère des capacités cognitives requises pour traiter des stimulations verbales, indépendamment des mécanismes attentionnels impliqués. De façon intéressante, l'accès automatique à la mémoire autobiographique normalement requis pour catégoriser le sens du propre prénom était également altérée en cas de delirium.

Dans ce contexte, l'estimation des générateurs corticaux de la réponse P3 aux stimuli cibles par modélisation des sources a permis d'identifier le rôle prédominant du cortex préfrontal chez les sujets témoins, dont l'activation a nettement diminuée en cas de delirium. Ainsi, l'altération des capacités requises pour le traitement cognitif de stimuli liés au langage pourrait être provoquée par une atteinte ciblant préférentiellement le cortex préfrontal.

Ce travail a permis la description d'une nouvelle taxonomie électrophysiologique des dysfonctions cognitives de discrimination associées au delirium, et ouvre les voies vers une compréhension des mécanismes impliqués et vers de nouvelles recherches permettant d'utiliser cette méthode précieuse, disponible au chevet du patient, pour le diagnostic, le suivi et l'évaluation précoce du pronostic dans ce contexte cliniquement difficile.

B. États transitionnels

1. Coma

Deux trajectoires existent pour les patients comateux qui survivent : entrer dans un état UWS (transitoire ou permanent), ou se réveiller et reprendre conscience en quelques jours ou semaines. Nos résultats suggèrent que le coma n'est pas un état passif d'isolement sensoriel, mais plutôt un état transitionnel actif où la reconnaissance par le sens d'un stimulus autoréférentiel est au cœur du soi, et où, le cas échéant, la prise de perspective à la première personne sera possible. Cet état transitionnel pourrait bénéficier d'un régime de stimulation sensorielle riche dans lequel, par exemple, la musique – par ses caractéristiques autobiographiques – pourrait avoir un rôle à jouer dans l'éveil cortical et/ou l'amélioration de la conscience (en accord avec « l'hypothèse de l'éveil et de l'humeur » (Janata *et al.*, 2007; Zatorre, 2013; Castro *et al.*, 2015).

Une question reste encore à élucider : Quel est le niveau cognitif réel du traitement des stimuli à la phase aiguë d'un coma ? Bien qu'il semble évident que la détection du propre prénom implique la discrimination de ses propriétés intrinsèques, il est possible que ce stimulus singulier, en raison de son contenu émotionnel et de sa familiarité, ait un accès immédiat à la mémoire à long terme et aux mécanismes de discrimination sur la base de ses caractéristiques phonologiques, et sans traitement sémantique élaboré. Une analyse multidimensionnelle incluant une évaluation des capacités cognitives du traitement sémantique verbal d'ordre supérieur (e.g., effet d'amorçage sémantique) des patients dans le coma permettrait de proposer une réponse à cette question.

Par ailleurs, nos résultats ne permettent pas de faire d'inférence sur la perception consciente ou non consciente du propre prénom des patients dans le coma. D'après les résultats obtenus chez

des participants sains pendant le sommeil, il est évident que *la simple présence d'un P3 ne garantit pas un accès stable du stimulus en mémoire* (Bastuji et al., 2002), puisque cette composante peut être enregistrée pendant la phase de sommeil paradoxal (et probablement la phase II), sans que la perception du propre prénom soit rapportée par les sujets à leur réveil. Ainsi, la conception minimale du soi dans le sommeil, et plus généralement dans les états transitionnels d'inconscience, paraît pertinente sur le plan phénoménologique. Dans ces contextes, la réponse au propre prénom refléterait la reconnaissance de soi en tant que sujet immédiat et transitoire écologiquement intégré dans une expérience, sans qu'il soit nécessaire de le savoir ou d'en être conscient pour que cette expérience compte encore comme une expérience de soi (Gallagher, 2000). Au total, la persistance du traitement autoréférentiel, démontrée dans différents états d'inconscience, sans rapportabilité, suggère un traitement automatique ascendant du propre prénom et plaide contre son intégration consciente dans l'espace de travail neuronal global.

Cependant, l'observation d'une dissociation cortico-comportementale des patients dans le coma allant jusqu'à la modulation intentionnelle de l'activité cérébrale mise en évidence lors d'une tâche d'imagerie motrice (Claassen *et al.*, 2019) permettrait d'attribuer la réponse cérébrale au propre prénom à un niveau cognitif supérieur de conscience, c'est-à-dire la conscience réflexive, narrative et étendue.

2. Delirium

Le profil cognitif et comportemental associé au delirium observé en réanimation coïncide avec celui des patients EMCS. Les patients EMCS sont généralement désorientés, atteints de troubles cognitifs (Nakase-Richardson *et al.*, 2008; Nakase-Richardson *et al.*, 2009), inattentifs (Stuss *et al.*, 1999) et inconscients des circonstances entourant leur lésion cérébrale et leur niveau d'invalidité (Bodien *et al.*, 2020). Des troubles de la perception accompagnent généralement cette phase de récupération (Nakase-Thompson *et al.*, 2004). Ainsi, 90% des patients EMCS auraient un état compatible avec un syndrome confusionnel (Bodien *et al.*, 2020).

Les patients souffrant de delirium en réanimation présentent une altération occulte de l'orientation personnelle avec une incapacité à reconnaître leur propre prénom. L'analyse de la réponse électrophysiologique à ce stimulus suggère qu'il est traité comme un autre prénom non familier, sans singularité, ni pertinence ou 'signifié'. Cette altération cognitive surprenante

semble également exister au décours du syndrome confusionnel (post-traumatique) associé aux états EMCS. Il serait intéressant de proposer à ces 2 populations une approche multimodale, comportementale (par exemple, en présentant aux patients des photos de leur propre visage, de visages familiers célèbres et de visages inconnus) et électrophysiologique (protocole propre prénom), permettant de préciser le trouble de la reconnaissance de soi et d'intégrer ce dernier à des difficultés potentielles de récupération des éléments de la mémoire autobiographique épisodique et/ou sémantique.

Le delirium observé en réanimation est un état transitionnel vers un déclin cognitif dont l'intensité est corrélée à la sévérité et à la durée de l'épisode de delirium.

Dans ce contexte, des questions concernant les dysfonctions cognitives occultes restent encore à élucider :

- i. Représentent-elles une étape cognitive brève ou prolongée vers une récupération plus ou moins complète ?
- ii. Sont-elles le reflet d'un état préclinique annonciateur du déclin cognitif dont la sévérité serait quantifiable dès la phase précoce à l'aide d'une batterie électrophysiologique d'évaluation cognitive hiérarchique et multidimensionnelle ?

Un suivi longitudinal des patients atteints de delirium permettant une évaluation des performances neuropsychologiques à distance d'une hospitalisation en réanimation permettrait de préciser la valeur pronostique cognitive des altérations électrophysiologiques observées.

Il est intéressant de noter que la capacité électrophysiologique cognitive de discrimination (i.e., réponse P3) est un biomarqueur diagnostique et pronostique permettant la détection précoce des états pré-déméntiels (i.e., patients atteints troubles cognitifs légers) évoluant ultérieurement vers la maladie d'Alzheimer (Tarawneh *et al.*, 2021).

C. Réseau du mode par défaut (*Default Mode Network*, DMN)

L'observation répétée que le réseau composé du cortex préfrontal ventromédial, du cortex préfrontal dorsolatéral, et du cortex pariétal postéromédial (cortex cingulaire postérieur et précuneus), présentent paradoxalement des niveaux d'activité élevés au repos et des baisses

d'activité pendant les tâches cognitives orientées vers l'extérieur a conduit à la caractérisation initiale de ces régions comme appartenant à un « mode par défaut » du fonctionnement du cerveau humain (Raichle *et al.*, 2001; Raichle, 2015). Ce connectome est supposé être impliqué dans une variété de fonctions générales, et notamment lors de la tâche psychologique de réflexion sur sa propre personnalité et ses caractéristiques (Qin and Northoff, 2011). Ainsi, le DMN instancie les processus qui soutiennent le traitement des émotions (cortex préfrontal ventromédial), l'activité mentale autoréférentielle (cortex préfrontal dorsolatéral) et le souvenir des expériences antérieures (cortex cingulaire postérieur) (Raichle, 2011, 2015).

Le delirium peut être assimilé à un syndrome de déconnexion causé par la défaillance de réseaux cérébraux fonctionnels (van Dellen *et al.*, 2014; Numan *et al.*, 2017). Ainsi, cet état mental serait associé aux modifications du réseau neuronal global plutôt que des changements régionaux spécifiques (Stam, 2014; van Dellen *et al.*, 2014; Numan *et al.*, 2017). Des données obtenues en IRM fonctionnelle viennent corroborer ces résultats en indiquant une désintégration des interactions fonctionnelles entre des aires associatives telles que le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire postérieur (van Montfort *et al.*, 2018). Ces modules corticaux éloignés sont des « nœuds » majeurs impliqués dans l'intégrité fonctionnelle du DMN et de la cognition orientée vers l'intérieur (Leech and Sharp, 2014).

L'interprétation combinée des résultats obtenus à partir du protocole propre prénom chez les patients ayant un trouble aigu de la conscience permettent de faire les inférences suivantes :

- L'intégrité d'un DMN fonctionnel est possible dans le coma, que l'origine du dommage cérébral soit traumatique ou anoxique.
- Le delirium est très probablement associé à une altération fonctionnelle du DMN. Cette altération peut être directe, ou indirecte secondaire à un dysfonctionnement du réseau de saillance et de son interaction avec le DMN (Raichle, 2011; Uddin, 2015). La perte de réciprocité (ou anti-corrélation) entre le DMN et le réseau exécutif central (*central executive network*, CEN) secondaire à un fonctionnement défectueux du réseau de saillance a déjà été suggéré chez les patients présentant un delirium postopératoire (Oh *et al.*, 2019) ou un syndrome post commotionnel (Mortaheb *et al.*, 2021). L'atteinte préfrontale préférentielle observée en cas de delirium lié à la COVID-19 rend compte de cette hypothèse.

Des analyses de connectivité fonctionnelle, au repos, et lors de stimulation auditive engageant une attention orientée vers le soi, permettront de confirmer ces hypothèses.

II. LIMITES

A. Limites des évaluations comportementales

L'utilisation rigoureuse, standardisée et répétée de la CRS-R améliore substantiellement les performances diagnostiques et pronostiques du clinicien (Schnakers *et al.*, 2009). Cependant, l'application de la CRS-R peut être difficile car l'évaluation des patients nécessite parfois jusqu'à 45 minutes d'examen. La présence éventuelle d'altérations de certaines modalités sensorielles (visuelle, auditive) (Giacino *et al.*, 2009) ou les fluctuations de l'état de conscience dans le temps (liées au maintien d'un cycle veille-sommeil spontané par exemple (Bekinschtein *et al.*, 2009b) des patients UWS et MCS pourraient expliquer les limites de cet outil d'évaluation. Pour diminuer le taux de diagnostics erronés à la première évaluation par CRS-R (36%), Wannez et al. recommandent de répéter cette évaluation pour chaque patient au moins 5 fois dans un court intervalle de temps (e.g., 2 semaines) (Wannez *et al.*, 2017). Finalement, toutes les échelles comportementales proposées peuvent classer à tort les patients, principalement en sous-estimant leur état comportemental de conscience (Schnakers *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2020).

En outre, la conscience n'est pas un phénomène tout ou rien (Wade and Johnston, 1999) et, surtout, son évaluation clinique repose sur des déductions faites à partir des réponses motrices spontanées ou induites par stimulation qui peuvent être très limitées ou incohérentes (Bernat, 1992).

Une des limites reste la difficulté à définir le pronostic neurologique favorable/défavorable des patients DoC. Plusieurs écueils sont à l'origine d'un risque de raisonnement circulaire : l'évaluation du retour à un état comportemental de conscience documenté par CRS-R peut être erronée ; l'évaluation exclusivement comportementale, même réalisée très à distance de l'ictus,

ne rend pas compte du fonctionnement cognitif des aires corticales associatives (Fernandez-Espejo and Owen, 2013) ; enfin, le manque de sensibilité des réponses électrophysiologiques (taux élevé de faux négatif, voir la section « limites méthodologiques ») diminue intrinsèquement la valeur diagnostique et donc la valeur pronostique de ces biomarqueurs.

Sur le plan comportemental, le delirium observé en réanimation est plus caricatural. La CAM-ICU est un test binaire ne permettant pas d'évaluer l'étendue des altérations cognitives liées à cet état. Par ailleurs, les dysfonctions cognitives sont difficilement évaluables sur le plan comportemental, car l'altération du niveau d'éveil des patients (e.g., agitation) empêche l'utilisation des tests comportementaux usuels permettant de quantifier l'éventail des anomalies cognitives associées au delirium. Enfin, l'existence de formes motrices hétérogènes (hypoactive, hyperactive) nous incite à identifier les signatures électrophysiologiques cognitives de chaque phénotype pour mieux les caractériser.

Au total, la mise en évidence d'états de dissociation cortico-comportementale impose une évaluation multimodale intégrant la complémentarité des données cognitives comportementales standardisées, et électrophysiologiques et/ou d'imagerie fonctionnelle (Kondziella *et al.*, 2020), au mieux multidimensionnelles et hiérarchiques. Cette approche permettra de caractériser de façon fiable et objective le profil cognitif des patients ayant un trouble de la conscience, pour, finalement, préciser leur pronostique (Claassen *et al.*, 2019).

B. Limites méthodologiques

1. Manque de sensibilité des réponses électrophysiologiques

De manière générale, les expérimentations EEG réalisées au préalable sur des sujets témoins et analysées à l'échelle du groupe participent à la caractérisation et à la validation des signatures électrophysiologiques attribuées à une fonction cognitive donnée.

Par contre, déterminer la valeur pronostique d'une réponse électrophysiologique nécessite son analyse à l'échelle individuelle.

Dans la plupart des études, les approches expérimentales et statistiques sont conçues pour minimiser la possibilité de faux positifs (c'est-à-dire détecter une fonction cognitive ou une perception consciente alors que le patient n'en est pas doté).

En revanche, les résultats négatifs, fréquents, sont beaucoup plus difficiles à interpréter et ne confirment pas nécessairement l'absence d'une capacité cognitive mais peuvent être liés au manque de sensibilité des analyses électrophysiologiques (faux négatifs). Plusieurs raisons peuvent l'expliquer :

- i. Un patient peut ne pas entendre ou comprendre les instructions. Les paradigmes réalisés en « pure » écoute passive permettent de s'affranchir de la nécessité de compréhension des instructions (au risque de diminuer le taux de réponses positives).
- ii. Fluctuation de l'état d'éveil, fatigue, habitude aux stimuli sonores, sont des facteurs pouvant expliquer l'absence de réponse ERP malgré la préservation des capacités de perception.
- iii. Les méthodes statistiques utilisées peuvent tout simplement être insensibles à de faibles changements d'activité électrophysiologique cérébrale, notamment lorsque la latence des ERPs est variable entre les séquences (« jitter »).
- iv. Une composante ERP peut être absente en raison d'une lésion focale de son générateur cortical, indépendamment de l'état cognitif. Par exemple, les patients souffrant de lésions du lobe temporal présentent moins fréquemment un MMN que les patients ne présentant pas de telles lésions. La question de l'importance des lésions corticales locales est encore plus délicate lorsqu'elle est appliquée aux composantes tardives (P3, N400, LPC) générées par des réseaux corticaux distribués. Les modules considérés critiques pour que leur destruction entraîne la disparition de l'ERP correspondant devraient faire l'objet d'études ultérieures.

Notons que les résultats obtenus chez les participants sains sont révélateurs dans ce contexte. Les réponses électrophysiologiques indexant des fonctions cognitives « élémentaires », automatiques, devraient être identifiables chez tous les participants sains engagés dans la tâche (e.g., réponse MMN quasi-systématique à la déviance acoustique locale). Cette règle devrait être considérée comme un prérequis fondamental avant de décliner le protocole aux patients ayant un état de conscience altérée.

Le manque de sensibilité à l'échelle individuelle peut remettre en cause l'utilité d'un paradigme pour étudier les fonctions cognitives d'ordre supérieur. Citons l'exemple du protocole Local Global : en condition d'écoute passive, la signature P3b de détection d'une irrégularité globale disparaît à l'échelle du groupe et n'est observée que chez 50% des sujets sains (Bekinschtein *et al.*, 2009a). Citons également l'exemple de l'effet N400 d'amorçage sémantique détecté au mieux chez 50% des participants sains (Cruse *et al.*, 2014).

Ainsi, aucune conclusion ne peut être faite sur la base d'un résultat individuel négatif : l'absence d'évidence n'est pas l'évidence d'absence.

Dans ce contexte, le manque de sensibilité des analyses à l'échelle individuelle compromet la validation du modèle de complexité hiérarchique (Kotchoubey *et al.*, 2005) qui stipule que les composantes ERPs précoces, liées à l'activité du cortex sensoriel et manifestant des mécanismes de traitement relativement simples, sont nécessaires pour les composantes ultérieures reflétant l'activité des zones corticales associatives et donc liées à des processus plus complexes (voir, par exemple, (Naatanen and Winkler, 1999; Kotchoubey *et al.*, 2005)). Près de 15% des patients DoC pourraient présenter une violation de cette règle de complexité hiérarchique avec, par exemple, la présence d'une composante P3 ou N400 en réponse à des stimulations verbales sémantiques sans aucune composante précoce (N1/P2 ou MMN) (Kotchoubey *et al.*, 2005).

Cependant, les études réalisées chez les patients DoC utilisant une batterie électrophysiologique permettant de sonder un ensemble varié de fonctions cognitives rapporte, dans l'ensemble, une organisation hiérarchique des réponses évoqués, avec une incidence des réponses précoces plus élevée que celle des réponses tardives (**Figure 17**).

En conclusion,

- i. Aucune affirmation concernant la perte d'une fonction cognitive résiduelle ne peut être faite sur la base d'un résultat négatif.
- ii. L'utilisation de paradigmes engageant une réponse électrophysiologique robuste et facilement détectable (e.g., réponse P3) paraît fondamentale.
- iii. L'utilisation d'une batterie électrophysiologique permettant de sonder un ensemble varié de fonctions cognitives organisées hiérarchiquement est le seul moyen d'éviter (ou de minimiser) des erreurs d'interprétation concernant les capacités résiduelles des patients DoC.

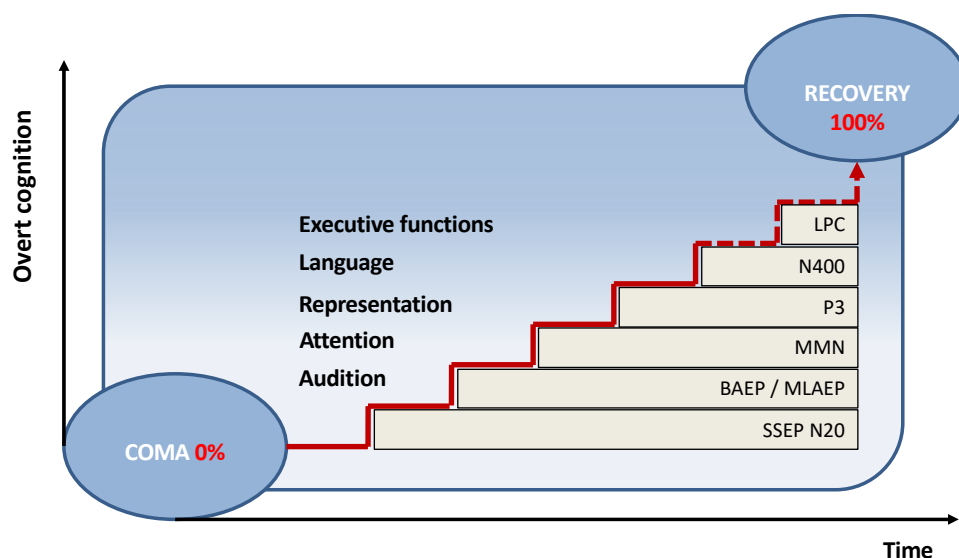


Figure 17. Illustration du concept de ‘complexité hiérarchique’ appliqué aux patients cérébrolésés sévères, depuis la phase aiguë de coma jusqu’à la récupération complète, progressive et par étapes, des fonctions cognitives et des réponses ERPs correspondantes. Le concept de ‘complexité hiérarchique’ stipule que (i) la capacité de traitement de stimuli simples est nécessaire pour le traitement de stimuli plus complexes, et (ii) les composantes ERPs précoces, liées à l’activité du cortex sensoriel et manifestant des mécanismes de traitement relativement simples, sont nécessaires pour les composantes ultérieures reflétant l’activité des zones corticales associatives et donc liées à des processus plus complexes. Abréviations : SSEP, potentiel évoqué somato-sensoriel ; BAEP, potentiel évoqué auditif du tronc cérébral ; MLAEP, potentiel évoqué auditif de latence moyenne ; MMN, négativité de discordance ; LPC, composante positive tardive.

2. Manque de standardisation du (pré)traitement des données EEG

De nombreuses décisions concernant le (pré)traitement des données EEG sont nécessaires pour extraire les ERPs. Malheureusement, l’impact de ces choix sur la qualité des données et la fiabilité psychométrique des ERPs est pratiquement inconnu, ce qui constitue un obstacle à la généralisation de leur utilisation en tant que biomarqueur. Il paraît donc nécessaire d’optimiser les « *pipelines* » de traitement des données pour limiter les erreurs négatives et positives en considérant un multivers de choix (Clayson *et al.*, 2021). En effet, les choix méthodologiques de plusieurs étapes clés peuvent avoir un impact sur la qualité des données et la quantification des effets expérimentaux : filtrage passe-bande haut et bas, correction des artefacts oculaires, référence, ajustement de la ligne de base, électrode(s) et procédure(s) de mesure (Clayson *et al.*, 2021). Ainsi, une approche multivers normée pourrait être utilisée pour établir une

standardisation des bases de données, améliorant ainsi la précision et l'utilité des réponses ERPs obtenues chez les patients.

Le choix des méthodes statistiques permettant d'évaluer, avec fiabilité, le contraste entre 2 conditions reste à déterminer. Néanmoins, les tests de permutation non paramétriques permettant l'identification de cluster(s) sont considérées comme des méthodes robustes permettant (i) de gérer le problème des comparaisons multiples inhérent à la dimension structurelle spatio-temporelle des données EEG (des centaines de points temporels sont échantillonnés simultanément par plusieurs capteurs), et (ii) d'assurer l'égalité de la probabilité de distribution des jeux de données issues de 2 conditions expérimentales (Maris and Oostenveld, 2007; Jas *et al.*, 2018). Finalement, lorsque l'hypothèse nulle est rejetée, ces tests permettent de conclure à la présence d'un effet d'une condition par rapport à une autre (Sassenhagen and Draschkow, 2019).

III. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'existence d'états de dissociation nécessite l'utilisation d'approches électrophysiologiques innovantes pour compléter l'évaluation comportementale des patients non-répondants. Dans ce contexte, l'étude de fonctions cognitives d'ordre supérieur constitue un vrai défi scientifique. Une évaluation hiérarchique des capacités cognitives réalisée chez les patients présentant un trouble de la conscience, en lien avec l'analyse de matériaux sonores plus ou moins complexes (de la tonalité déviante à l'analyse sémantique verbale), permet d'améliorer notre compréhension des phénomènes et notre capacité à prédire l'évolution cognitive.

Dans les états transitionnels de coma, la recherche d'une modulation de la réponse cérébrale au propre prénom par une tâche mentale de comptage des stimuli cibles ou d'imagerie motrice est une démarche qui pourrait permettre (i) de préciser pour chaque patient le niveau d'accès à la représentation de soi (soi minimal ou conscience réflexive), et (ii) de corrélérer le degré de dissociation cortico-comportementale à l'évolution ultérieure.

D'autres études sont nécessaires pour démêler l'impact cognitif spécifiquement lié au delirium de celui lié à une forme sévère de la COVID-19 (**Annexe 4**). Étant donné le fardeau cognitif à

long terme du delirium, l'évaluation précoce des dysfonctions cognitives spécifiquement associées à cet état à l'aide d'une approche innovante électrophysiologique multidimensionnelle (batterie mEEG) revêt un intérêt majeur. L'identification de biomarqueurs diagnostiques fiables, permettant le suivi longitudinal et l'évaluation précoce du pronostic cognitif pourrait dans l'avenir modifier de manière substantielle la prise en charge des patients atteints de delirium en proposant, par exemple, la création de nouvelles filières de soins de remédiation cognitive.

L'identification de facteurs précipitants le delirium en réanimation est également nécessaire pour une meilleure compréhension des phénomènes. Les liens bidirectionnels existants entre troubles du sommeil et delirium, créant un potentiel cercle vicieux entre ces deux états, suggèrent que des recherches sur cette association sont nécessaires.

Enfin, les similitudes comportementales constatées entre les états de delirium et d'émergence de conscience minimale devraient encourager des recherches transversales entre ces 2 états transitionnels de conscience altérée.

RÉFÉRENCES

Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science* 2008; 322(5903): 876-80.

Andre-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, Lefaucheur JP, Azabou E, Boulogne S, *et al.* Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 2018; 48(3): 143-69.

Atienza M, Cantero JL, Gomez CM. The mismatch negativity component reveals the sensory memory during REM sleep in humans. *Neurosci Lett* 1997; 237(1): 21-4.

Baars BJ. *Cognitive Theory of Consciousness*. Cambridge University Press; 1988.

Baars BJ. How does a serial, integrated and very limited stream of consciousness emerge from a nervous system that is mostly unconscious, distributed, parallel and of enormous capacity? *Ciba Found Symp* 1993; 174: 282-90; discussion 91-303.

Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, *et al.* The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* 2002; 125(Pt 10): 2308-19.

Bastuji H, Perrin F, Garcia-Larrea L. Semantic analysis of auditory input during sleep: studies with event related potentials. *Int J Psychophysiol* 2002; 46(3): 243-55.

Battle CE, James K, Bromfield T, Temblett P. Predictors of post-traumatic stress disorder following critical illness: A mixed methods study. *J Intensive Care Soc* 2017; 18(4): 289-93.

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* 2009a; 106(5): 1672-7.

Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, Coleman MR, Manes FF. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj* 2009b; 23(11): 915-9.

Bentin S, McCarthy G, Wood CC. Event-related potentials, lexical decision and semantic priming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 60(4): 343-55.

Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med* 2001; 27(5): 859-64.

Bernat JL. The boundaries of the persistent vegetative state. *J Clin Ethics* 1992; 3(3): 176-80.

Bernat JL. Questions remaining about the minimally conscious state. *Neurology* 2002; 58(3): 337-8.

Beukema S, Gonzalez-Lara LE, Finoia P, Kamau E, Allanson J, Chennu S, *et al.* A hierarchy of event-related potential markers of auditory processing in disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2016; 12: 359-71.

Bodien YG, Martens G, Ostrow J, Sheau K, Giacino JT. Cognitive impairment, clinical symptoms and functional disability in patients emerging from the minimally conscious state. *NeuroRehabilitation* 2020; 46(1): 65-74.

Boly M, Coleman MR, Davis MH, Hampshire A, Bor D, Moonen G, *et al.* When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage* 2007; 36(3): 979-92.

Brazdil M, Rektor I, Daniel P, Dufek M, Jurak P. Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(4): 650-61.

Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, Sommet A, Slaoui T, Raboyeau G, *et al.* Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 2007; 62(1): 102-5.

Bressan P, Pizzighello S. The attentional cost of inattention blindness. *Cognition* 2008; 106(1): 370-83.

Bruno MA, 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.

Cabeza R, St Jacques P. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci* 2007; 11(5): 219-27.

Call J, Tomasello M. Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends Cogn Sci* 2008; 12(5): 187-92.

Castro M, Tillmann B, Luaute J, Corneyllie A, Dailler F, Andre-Obadia N, *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015; 29(8): 734-42.

Cek ME, Ozgoren M, Savaci FA. Continuous time wavelet entropy of auditory evoked potentials. *Comput Biol Med* 2010; 40(1): 90-6.

Chennu S, Bekinschtein TA. Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol* 2012; 3: 65.

Chica AB, Bartolomeo P. Attentional routes to conscious perception. *Front Psychol* 2012; 3: 1.

Chica AB, Botta F, Lupianez J, Bartolomeo P. Spatial attention and conscious perception: interactions and dissociations between and within endogenous and exogenous processes. *Neuropsychologia* 2012; 50(5): 621-9.

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.

Clayson PE, Baldwin SA, Rocha HA, Larson MJ. The data-processing multiverse of event-related potentials (ERPs): A roadmap for the optimization and standardization of ERP processing and reduction pipelines. *Neuroimage* 2021; 245: 118712.

Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev* 2000; 107(2): 261-88.

Crick F, Koch C. Some reflections on visual awareness. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990; 55: 953-62.

Cruse D, Beukema S, Chennu S, Malins JG, Owen AM, McRae K. The reliability of the N400 in single subjects: implications for patients with disorders of consciousness. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 788-99.

Cruse D, Chennu S, Chatelle C, Bekinschtein TA, Fernandez-Espejo D, Pickard JD, *et al.* Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011; 378(9809): 2088-94.

Daltrozzo J, Claude L, Tillmann B, Bastuji H, Perrin F. Working memory is partially preserved during sleep. *PLoS One* 2012; 7(12): e50997.

Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, Kotchoubey B. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(3): 606-14.

Damasio A. Mental self: The person within. *Nature* 2003; 423(6937): 227.

Damasio AR. How the brain creates the mind. *Sci Am* 1999; 281(6): 112-7.

Davis D. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Medicine* 2014(12:141).

Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70(2): 200-27.

Dehaene S, Changeux JP, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn Sci* 2006; 10(5): 204-11.

Dehaene S, Charles L, King JR, Marti S. Toward a computational theory of conscious processing. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 25: 76-84.

Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79(1-2): 1-37.

Del Cul A, Baillet S, Dehaene S. Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol* 2007; 5(10): e260.

Desmedt JE, Debecker J. Wave form and neural mechanism of the decision P350 elicited without pre-stimulus CNV or readiness potential in random sequences of near-threshold auditory clicks and finger stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 47(6): 648-70.

Deuschl G, Eisen A. Long-latency reflexes following electrical nerve stimulation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 263-8.

Devlin JW, Fong JJ, Fraser GL, Riker RR. Delirium assessment in the critically ill. *Intensive Care Med* 2007; 33(6): 929-40.

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.

Dickson DS, Cerda VR, Beavers RN, Ruiz A, Castaneda R, Wicha NYY. When 2 x 4 is meaningful: the N400 and P300 reveal operand format effects in multiplication verification. *Psychophysiology* 2018; 55(11): e13212.

Dickson DS, Wicha NYY. P300 amplitude and latency reflect arithmetic skill: An ERP study of the problem size effect. *Biol Psychol* 2019; 148: 107745.

DiMartini A, Dew MA, Kormos R, McCurry K, Fontes P. Posttraumatic stress disorder caused by hallucinations and delusions experienced in delirium. *Psychosomatics* 2007; 48(5): 436-9.

Doradzinska L, Wojcik MJ, Paz M, Nowicka MM, Nowicka A, Bola M. Unconscious perception of one's own name modulates amplitude of the P3B ERP component. *Neuropsychologia* 2020; 147: 107564.

Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, Fischer C, Michie PT, Naatanen R, *et al.* Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(11): 1883-908.

Duval C, Desgranges B, Eustache F, Piolino P. [Looking at the self under the microscope of cognitive neurosciences: from self-consciousness to consciousness of others]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2009; 7(1): 7-19.

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* 2017; 140(9): 2399-414.

Elliott R, McKinley S, Cistulli P, Fien M. Characterisation of sleep in intensive care using 24-hour polysomnography: an observational study. *Crit Care* 2013; 17(2): R46.

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.

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., *et al.* Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004; 291(14): 1753-62.

Eustache F, Piolino P, Desgranges B, Guillery B, Gaillard MJ, Hannequin D. [The assessment of long-term memory and semantic knowledge]. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156(8-9): 739-57.

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.

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.

Fernandez-Espejo D, Junque C, Bernabeu M, Roig-Rovira T, Vendrell P, Mercader JM. Reductions of thalamic volume and regional shape changes in the vegetative and the minimally conscious states. *J Neurotrauma* 2010; 27(7): 1187-93.

Fernandez-Espejo D, Junque C, Vendrell P, Bernabeu M, Roig T, Bargallo N, *et al.* Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2008; 22(11): 882-90.

Fernandez-Espejo D, Owen AM. Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14(11): 801-9.

Fernandez-Espejo D, Rossit S, Owen AM. A Thalamocortical Mechanism for the Absence of Overt Motor Behavior in Covertly Aware Patients. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1442-50.

Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(10): 2224-30.

Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(7): 1032-42.

Fong TG, Hshieh TT, Wong B, Tommet D, Jones RN, Schmitt EM, *et al.* Neuropsychological profiles of an elderly cohort undergoing elective surgery and the relationship between cognitive performance and delirium. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63(5): 977-82.

Formisano R, Toppi J, Risetti M, Aloisi M, Contrada M, Ciurli PM, *et al.* Language-Related Brain Potentials in Patients With Disorders of Consciousness: A Follow-up Study to Detect "Covert" Language Disorders. *Neurorehabil Neural Repair* 2019; 33(7): 513-22.

Gallagher II. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(1): 14-21.

Garrido MI, Kilner JM, Kiebel SJ, Friston KJ. Evoked brain responses are generated by feedback loops. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(52): 20961-6.

Garrido MI, Kilner JM, Kiebel SJ, Friston KJ. Dynamic causal modeling of the response to frequency deviants. *J Neurophysiol* 2009; 101(5): 2620-31.

Giacino JT. The minimally conscious state: defining the borders of consciousness. *Prog Brain Res* 2005; 150: 381-95.

Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(3): 349-53.

Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014; 10(2): 99-114.

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.

Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, *et al.* Practice guideline update recommendations 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): 450-60.

Giacino JT, Schnakers C, Rodriguez-Moreno D, Kalmar K, Schiff N, Hirsch J. Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool's gold? *Prog Brain Res* 2009; 177: 33-48.

Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. Mechanisms for selection of basic motor programs--roles for the striatum and pallidum. *Trends Neurosci* 2005; 28(7): 364-70.

Hart RP, Levenson JL, Sessler CN, Best AM, Schwartz SM, Rutherford LE. Validation of a cognitive test for delirium in medical ICU patients. *Psychosomatics* 1996; 37(6): 533-46.

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.

Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology* 2016; 125(6): 1229-41.

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.

Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, *et al.* Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care* 2020; 24(1): 491.

Holeckova I, Fischer C, Giard MH, Delpuech C, Morlet D. Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Res* 2006; 1082(1): 142-52.

Holeckova I, Fischer C, Morlet D, Delpuech C, Costes N, Mauguiere F. Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study. *Brain Res* 2008; 1189: 152-65.

Huang L. What is the unit of visual attention? Object for selection, but Boolean map for access. *J Exp Psychol Gen* 2010; 139(1): 162-79.

Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med* 1994; 97(3): 278-88.

Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(5): 393-400.

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990; 113(12): 941-8.

Janata P, Tomic ST, Rakowski SK. Characterization of music-evoked autobiographical memories. *Memory* 2007; 15(8): 845-60.

Jas M, Larson E, Engemann DA, Leppakangas J, Taulu S, Hamalainen M, *et al.* A Reproducible MEG/EEG Group Study With the MNE Software: Recommendations, Quality Assessments, and Good Practices. *Front Neurosci* 2018; 12: 530.

Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 1(7753): 734-7.

Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007; 24(6): 919-26.

Khan BA, Perkins AJ, Prasad NK, Shekhar A, Campbell NL, Gao S, *et al.* Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. *Crit Care Med* 2020a; 48(3): 353-61.

Khan SH, Lindroth H, Perkins AJ, Jamil Y, Wang S, Roberts S, *et al.* Delirium Incidence, Duration, and Severity in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor* 2020b; 2(12): e0290.

Kiefer M, Spitzer M. Time course of conscious and unconscious semantic brain activation. *Neuroreport* 2000; 11(11): 2401-7.

Koch C, Tsuchiya N. Attention and consciousness: two distinct brain processes. *Trends Cogn Sci* 2007; 11(1): 16-22.

Kok A. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 2001; 38(3): 557-77.

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.

Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Moller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(5): 485-92.

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* 2005; 116(10): 2441-53.

Kurtz D, Trapp C, Kieny MT, Wassmer JM, Mugnaioni MD, Pack A, *et al.* [Study of recovery and the post-anaesthetic period (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977; 7(1): 62-9.

Kutas M, Federmeier KD. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn Sci* 2000; 4(12): 463-70.

Kutas M, Federmeier KD. Thirty years and counting: finding meaning in the N400 component of the event-related brain potential (ERP). *Annu Rev Psychol* 2011; 62: 621-47.

Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; 207(4427): 203-5.

Kutas M, Hillyard SA. Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature* 1984; 307(5947): 161-3.

Lambrecq V, Hanin A, Munoz-Musat E, Chougar L, Gassama S, Delorme C, *et al.* Association of Clinical, Biological, and Brain Magnetic Resonance Imaging Findings With Electroencephalographic Findings for Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open* 2021; 4(3): e211489.

Laszlo S, Federmeier KD. A Beautiful Day in the Neighborhood: An Event-Related Potential Study of Lexical Relationships and Prediction in Context. *J Mem Lang* 2009; 61(3): 326-38.

Laureys S, Boly M, Moonen G, Maquet P. Coma: *Encyclopedia of Neuroscience*; 2009.

Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68.

Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, Schnakers C, Boly M, Bartsch V, *et al.* Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004; 63(5): 916-8.

Laureys S, Perrin F, Schnakers C, Boly M, Majerus S. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 2005; 18(6): 726-33.

Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014; 137(Pt 1): 12-32.

Li R, Song WQ, Du JB, Huo S, Shan GX. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients. *Neural Regen Res* 2015; 10(3): 473-80.

Llinas RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006; 95(6): 3297-308.

Lu ZL, Neuse J, Madigan S, Doshier BA. Fast decay of iconic memory in observers with mild cognitive impairments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(5): 1797-802.

Luck SJ, Vogel EK, Shapiro KL. Word meanings can be accessed but not reported during the attentional blink. *Nature* 1996; 383(6601): 616-8.

Mack A, Pappas Z, Silverman M, Gay R. What we see: inattention and the capture of attention by meaning. *Conscious Cogn* 2002; 11(4): 488-506.

Mandel DR, Jusczyk PW, Pisoni DB. Infants' Recognition of the Sound Patterns of Their Own Names. *Psychol Sci* 1995; 6(5): 314-7.

Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L, Servillo G. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41(7): 1663-5.

Maris E, Oostenveld R. Nonparametric statistical testing of EEG- and MEG-data. *J Neurosci Methods* 2007; 164(1): 177-90.

Mars RB, Neubert FX, Noonan MP, Sallet J, Toni I, Rushworth MF. On the relationship between the "default mode network" and the "social brain". *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 189.

Matsuda W, Matsumura A, Komatsu Y, Yanaka K, Nose T. Awakenings from persistent vegetative state: report of three cases with parkinsonism and brain stem lesions on MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(11): 1571-3.

Maxwell WL, Pennington K, MacKinnon MA, Smith DH, McIntosh TK, Wilson JT, *et al.* Differential responses in three thalamic nuclei in moderately disabled, severely disabled and vegetative patients after blunt head injury. *Brain* 2004; 127(Pt 11): 2470-8.

McNett M, Amato S, Gianakis A, Grimm D, Philippbar SA, Belle J, *et al.* The FOUR score and GCS as predictors of outcome after traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2014; 21(1): 52-7.

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.

Mortaheb S, Filippini MM, Kaux JF, Annen J, Lejeune N, Martens G, *et al.* Neurophysiological Biomarkers of Persistent Post-concussive Symptoms: A Scoping Review. *Front Neurol* 2021; 12: 687197.

Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994; 330(21): 1499-508.

Naatanen R, Gaillard AW, Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)* 1978; 42(4): 313-29.

Naatanen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M. The mismatch negativity to intensity changes in an auditory stimulus sequence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1987; 40: 125-31.

Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(12): 2544-90.

Naatanen R, Teder W, Alho K, Lavikainen J. Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study. *Neuroreport* 1992; 3(6): 493-6.

Naatanen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. "Primitive intelligence" in the auditory cortex. *Trends Neurosci* 2001; 24(5): 283-8.

Naatanen R, Winkler I. The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. *Psychol Bull* 1999; 125(6): 826-59.

Naccache L. Psychology. Is she conscious? *Science* 2006; 313(5792): 1395-6.

Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2018; 141(4): 949-60.

Naccache L, Blandin E, Dehaene S. Unconscious masked priming depends on temporal attention. *Psychol Sci* 2002; 13(5): 416-24.

Naccache L, King JR, Sitt J, Engemann D, El Karoui I, Rohaut B, *et al.* Neural detection of complex sound sequences or of statistical regularities in the absence of consciousness? *Brain* 2015; 138(Pt 12): e395.

Naccache L, Puybasset L, Gaillard R, Serve E, Willer JC. Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 988-9.

Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M. Prospective comparison of acute confusion severity with duration of post-traumatic amnesia in predicting employment outcome after traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(8): 872-6.

Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M, Evans CC, Nick TG. Serial yes/no reliability after traumatic brain injury: implications regarding the operational criteria for emergence from the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(2): 216-8.

Nakase-Richardson R, Yablon SA, Sherer M, Nick TG, Evans CC. Emergence from minimally conscious state: insights from evaluation of posttraumatic confusion. *Neurology* 2009; 73(14): 1120-6.

Nakase-Thompson R, Sherer M, Yablon SA, Nick TG, Trzepacz PT. Acute confusion following traumatic brain injury. *Brain Inj* 2004; 18(2): 131-42.

Niedeggen M, Rosler F. N400 effects reflect activation spread during retrieval of arithmetic facts. *Psychological Science* 1999; VOL. 10, N°. 3, MAY 1999.

Niedeggen M, Rosler F, Jost K. Processing of incongruous mental calculation problems: evidence for an arithmetic N400 effect. *Psychophysiology* 1999; 36(3): 307-24.

Northoff G, Bermpohl F. Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 2004; 8(3): 102-7.

Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 2006; 31(1): 440-57.

Numan T, Slooter AJC, van der Kooi AW, Hoekman AML, Suyker WJL, Stam CJ, *et al.* Functional connectivity and network analysis during hypoactive delirium and recovery from anesthesia. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(6): 914-24.

Nunez-Pena MI, Honrubia-Serrano ML. P600 related to rule violation in an arithmetic task. *Brain Res Cogn Brain Res* 2004; 18(2): 130-41.

Oh J, Shin JE, Yang KH, Kyeong S, Lee WS, Chung TS, *et al.* Cortical and subcortical changes in resting-state functional connectivity before and during an episode of postoperative delirium. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53(8): 794-806.

Oswald I, Taylor AM, Treisman M. Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain* 1960; 83: 440-53.

Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006; 313(5792): 1402.

Owen AM, Coleman MR, Menon DK, Berry EL, Johnsrude IS, Rodd JM, *et al.* Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Prog Brain Res* 2005; 150: 457-71.

Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, *et al.* Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007; 33(10): 1726-31.

Pandharipande PP, Ely EW, Arora RC, Balas MC, Boustani MA, La Calle GH, *et al.* The intensive care delirium research agenda: a multinational, interprofessional perspective. *Intensive Care Med* 2017; 43(9): 1329-39.

Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1306-16.

Parvizi J, Damasio A. Consciousness and the brainstem. *Cognition* 2001; 79(1-2): 135-60.

Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003; 126(Pt 7): 1524-36.

Pegado F, Bekinschtein T, Chausson N, Dehaene S, Cohen L, Naccache L. Probing the lifetimes of auditory novelty detection processes. *Neuropsychologia* 2010; 48(10): 3145-54.

Perez P, Valente M, Hermann B, Sitt J, Faugeras F, Demeret S, *et al.* Auditory Event-Related "Global Effect" Predicts Recovery of Overt Consciousness. *Front Neurol* 2020; 11: 588233.

Perrin F, Bastuji H, Garcia-Larrea L. Detection of verbal discordances during sleep. *Neuroreport* 2002; 13(10): 1345-9.

Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luaute J. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 2015; 6: 1102.

Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguiere F, Bastuji H. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(12): 2153-64.

Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Bredart 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.

Plum F, Posner JB. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser* 1972; 10: 1-286.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(10): 2128-48.

Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation, and findings. *Int J Psychophysiol* 2000; 38(1): 3-19.

Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci* 1994; 17(2): 75-9.

Premack D, Woodruff G. Chimpanzee problem-solving: a test for comprehension. *Science* 1978; 202(4367): 532-5.

Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 590-2.

Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, *et al.* Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(3): 239-50.

Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? *Neuroimage* 2011; 57(3): 1221-33.

Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect* 2011; 1(1): 3-12.

Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015; 38: 433-47.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(2): 676-82.

Ranganath C, Rainer G. Neural mechanisms for detecting and remembering novel events. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4(3): 193-202.

Risetti M, Formisano R, Toppi J, Quitadamo LR, Bianchi L, Astolfi L, *et al.* On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 775.

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg* 2011; 146(3): 295-300.

Rohaut B, Eliseyev A, Claassen J. Uncovering Consciousness in Unresponsive ICU Patients: Technical, Medical and Ethical Considerations. *Crit Care* 2019; 23(1): 78.

Rohaut B, Faugeras F, Chausson N, King JR, Karoui IE, Cohen L, *et al.* Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 2015; 66: 279-92.

Rohaut B, Naccache L. Disentangling conscious from unconscious cognitive processing with event-related EEG potentials. *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173(7-8): 521-8.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437(7063): 1257-63.

Sassenhagen J, Draschkow D. Cluster-based permutation tests of MEG/EEG data do not establish significance of effect latency or location. *Psychophysiology* 2019; 56(6): e13335.

Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010; 33(1): 1-9.

Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1413-5.

Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, Victor JD, Baker K, Gerber M, *et al.* Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007; 448(7153): 600-3.

Schimmack U, Derryberry D. Attentional interference effects of emotional pictures: threat, negativity, or arousal? *Emotion* 2005; 5(1): 55-66.

Schnakers C. Update on diagnosis in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother* 2020; 20(10): 997-1004.

Schnakers C, Bauer C, Formisano R, Noe E, Llorens R, Lejeune N, *et al.* What names for covert awareness? A systematic review. *Front Hum Neurosci* 2022; 16: 971315.

Schnakers C, Hirsch M, Noe E, Llorens R, Lejeune N, Veeramuthu V, *et al.* Covert Cognition in Disorders of Consciousness: A Meta-Analysis. *Brain Sci* 2020; 10(12).

Schnakers C, Perrin F, Schabus M, Majerus S, Ledoux D, Damas P, *et al.* Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008; 71(20): 1614-20.

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: 35.

Sergent C, Baillet S, Dehaene S. Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nat Neurosci* 2005; 8(10): 1391-400.

Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, Perrin F, Valente M, Tallon-Baudry C, *et al.* Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study. *Neuroimage Clin* 2017; 13: 455-69.

Shapiro KL, Caldwell J, Sorensen RE. Personal names and the attentional blink: a visual "cocktail party" effect. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1997; 23(2): 504-14.

Sherer M, Yablon SA, Nakase-Richardson R, Nick TG. Effect of severity of post-traumatic confusion and its constituent symptoms on outcome after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89(1): 42-7.

Silva MA, Nakase-Richardson R, Sherer M, Barnett SD, Evans CC, Yablon SA. Posttraumatic confusion predicts patient cooperation during traumatic brain injury rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2012; 91(10): 890-3.

Silverstein BH, Snodgrass M, Shevrin H, Kushwaha R. P3b, consciousness, and complex unconscious processing. *Cortex* 2015; 73: 216-27.

Smith Y, Raju D, Nanda B, Pare JF, Galvan A, Wichmann T. The thalamostriatal systems: anatomical and functional organization in normal and parkinsonian states. *Brain Res Bull* 2009; 78(2-3): 60-8.

Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38(4): 387-401.

Stam CJ. Modern network science of neurological disorders. *Nat Rev Neurosci* 2014; 15(10): 683-95.

Steppacher I, Eickhoff S, Jordanov T, Kaps M, Witzke W, Kissler J. N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2013; 73(5): 594-602.

Strauss M, Dehaene S. Detection of arithmetic violations during sleep. *Sleep* 2019; 42(3).

Stuss DT, Binns MA, Carruth FG, Levine B, Brandys CE, Moulton RJ, *et al.* The acute period of recovery from traumatic brain injury: posttraumatic amnesia or posttraumatic confusional state? *J Neurosurg* 1999; 90(4): 635-43.

Sussman E, Winkler I. Dynamic sensory updating in the auditory system. *Brain Res Cogn Brain Res* 2001; 12(3): 431-9.

Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150(3700): 1187-8.

Tarawneh HY, Mulders W, Sohrabi HR, Martins RN, Jayakody DMP. Investigating Auditory Electrophysiological Measures of Participants with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Event-Related Potential Studies. *J Alzheimers Dis* 2021; 84(1): 419-48.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.

Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol* 2019; 18(6): 600-14.

Toniolo S, Di Lorenzo F, Scarioni M, Frederiksen KS, Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? *J Alzheimers Dis* 2021; 81(1): 75-81.

Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998; 282(5395): 1846-51.

Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 1-25.

Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(1): 55-61.

Ulanovsky N, Las L, Nelken I. Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci* 2003; 6(4): 391-8.

Van Beek L, Ghesquier P, De Smedt B, Lagae L. The arithmetic problem size effect in children: an event-related potential study. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 756.

van Dellen E, van der Kooi AW, Numan T, Koek HL, Klijn FA, Buijsrogge MP, *et al.* Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2014; 121(2): 328-35.

van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, *et al.* Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care* 2011; 15(6): R297.

van Gaal S, Naccache L, Meuwese JD, van Loon AM, Leighton AH, Cohen L, *et al.* Can the meaning of multiple words be integrated unconsciously? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369(1641): 20130212.

van Montfort SJT, van Dellen E, van den Bosch AMR, Otte WM, Schutte MJL, Choi SH, *et al.* Resting-state fMRI reveals network disintegration during delirium. *Neuroimage Clin* 2018; 20: 35-41.

Verleger R. Effects of relevance and response frequency on P3b amplitudes: Review of findings and comparison of hypotheses about the process reflected by P3b. *Psychophysiology* 2020; 57(7): e13542.

Vogeley K, Fink GR. Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn Sci* 2003; 7(1): 38-42.

Wade DT, Johnston C. The permanent vegetative state: practical guidance on diagnosis and management. *BMJ* 1999; 319(7213): 841-4.

Wang J, Hu X, Hu Z, Sun Z, Laureys S, Di H. The misdiagnosis of prolonged disorders of consciousness by a clinical consensus compared with repeated coma-recovery scale-revised assessment. *BMC Neurol* 2020; 20(1): 343.

Wannez S, Heine L, Thonnard M, Gosseries O, Laureys S, Coma Science Group c. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017; 81(6): 883-9.

Weiskrantz L. *Consciousness Lost and Found: A Neuropsychological Exploration*. In: Oxford University Press NY, editor.; 1997.

Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull* 1997; 121(3): 331-54.

Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 585-93.

Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, de Gelder B. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(3): 597-605.

Wolford G, Morrison F. Processing of unattended visual information. *Mem Cognit* 1980; 8(6): 521-7.

Wood N, Cowan N. The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel? *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1995; 21(1): 255-60.

Wutzl B, Golaszewski SM, Leibnitz K, Langthaler PB, Kunz AB, Leis S, *et al.* Narrative Review: Quantitative EEG in Disorders of Consciousness. *Brain Sci* 2021; 11(6).

Wyart V, Tallon-Baudry C. Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *J Neurosci* 2008; 28(10): 2667-79.

Zatorre RJ. Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science* 2013; 342(6158): 585-9.

Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001; 124(Pt 7): 1263-89.

ANNEXES

ANNEXE 1. Cognitive test for delirium (CTD). D'après (Hart *et al.*, 1996).

APPENDIX 1. Cognitive Test for Delirium and conversion formulas for scoring

ORIENTATION (____/3)

Read each answer as you point to it, and circle choice.

1. WHAT MONTH IS THIS? POINT TO THE CORRECT ANSWER.

4 months earlier 2 months later correct month 4 months later

WHAT TIME OF DAY IS IT? POINT TO THE CORRECT ANSWER.

3 hours later correct time 6 hours earlier 9 hours later

WHAT IS THE NAME OF THE PLACE YOU ARE IN? POINT TO THE CORRECT ANSWER.

doctor's office home St. Luke's Medical College of Virginia

ATTENTION SPAN (____/26)

2. Forward ____/14

3. Backward ____/12

Wechsler Memory Scale-Revised, Visual Memory Span Subtest

MEMORY (____/12)

4. I AM GOING TO SHOW YOU PICTURES OF COMMON OBJECTS. WATCH CAREFULLY AND TRY TO REMEMBER EACH PICTURE. Name each object as you point to it. Show each picture for 3 seconds.

Circle form used.

Form A: table car hammer cup key
Form B: dog knife pants boot paint brush

HOW MANY PICTURES DID I SHOW YOU? POINT TO THE CORRECT ANSWER. Read each answer as you point to it and circle choice.

5 3 10 7

Incidental Recall (0-1)× 2: ____/2

5. NOW I AM GOING TO SHOW YOU SOME MORE PICTURES. SOME YOU HAVE JUST SEEN BUT OTHERS WILL BE SHOWN FOR THE FIRST TIME. LET ME KNOW WHETHER OR NOT YOU SAW THE PICTURE BEFORE BY NODDING YOUR HEAD YES (demonstrate) OR NODDING YOUR HEAD NO (demonstrate). REMEMBER, JUST NOD YOUR HEAD YES (demonstrate) IF YOU SAW THE PICTURE BEFORE, OR NOD YOUR HEAD NO (demonstrate) IF YOU DID NOT SEE IT BEFORE. Circle correct answers.

Form A

Car	(yes)	Key	(yes)
Glass	(no)	Truck	(no)
Lock	(no)	Cup	(yes)
Table	(yes)	Chair	(no)
Hammer	(yes)	Saw	(no)

Form B

Fork	(no)	Toothbrush	(no)
Boot	(yes)	Knife	(yes)
Paintbrush	(yes)	Shoe	(no)
Cat	(no)	Dog	(yes)
Dress	(no)	Pants	(yes)

Recognition: ____/10

COMPREHENSION (____/6)

6. I AM GOING TO ASK YOU SOME QUESTIONS THAT CAN BE ANSWERED YES OR NO. IF YOUR ANSWER IS YES, NOD YOUR HEAD LIKE THIS (demonstrate). IF YOUR ANSWER IS NO, NOD YOUR HEAD LIKE THIS (demonstrate). Read each question twice, and circle correct answers. Circle form used.

Form A

Will a stone float on water?	(no)
Can you use a hammer to pound nails?	(yes)
Do two pounds of flour weigh more than one?	(yes)
Will water go through a good pair of rubber boots?	(no)

APPENDIX 1. Cognitive Test for Delirium and conversion formulas for scoring (continued)

Form B

- Will a leaf float on water? (yes)
 Is a hammer good for cutting wood? (no)
 Is one pound of flour heavier than two? (no)
 Will a good pair of rubber boots keep water out? (yes)

Auditory Comprehension: _____/4

Questions 2-4, Forms A and B from Harold Goodglass & Edith Kaplan, Boston Diagnostic Aphasia Examination Booklet, p. 8. Copyright 1983 by Lea & Febiger. Reprinted by permission. Questions 1, Form A and B are derived from same source, but are modified in content.

7. WHICH ONE OF THESE DOES NOT BELONG TO THE SAME GROUP AS THE OTHER THREE? POINT TO THE CORRECT ANSWER. Read each answer as you point to it, and circle choice. Circle form used.

Form A

- | | | | |
|-----|--------------|---------|--------------|
| Bus | Train | Bicycle | <u>Peach</u> |
| Arm | <u>House</u> | Foot | Nose |

Form B

- | | | | |
|-------|-------------|-------|-------------|
| Table | Couch | Desk | <u>Goat</u> |
| Dress | <u>Corn</u> | Shirt | Shoes |

Conceptual Reasoning: _____/2

VIGILANCE (_____/72)

8. I AM GOING TO READ YOU A LONG SERIES OF LETTERS. WHENEVER YOU HEAR THE LETTER H, INDICATE IT BY RAISING YOUR HAND AT THE WRIST (demonstrate) AND THEN PUTTING IT BACK DOWN. Read the letter list at the rate of one letter per two seconds. Put a slash mark through each letter patient responds to and circle omissions (/ = response, 0 = omission). Before starting test, use sequence of (B H D) as an example to make sure patient understands the instructions. Repeat instructions if necessary. Circle form used.

Form A - H E G H F E H D H F H C B F H A D H C E H I H G D H
 C E B H E G H I H C H E H F C I H E B H G F D H B E

Form B - H B H A E H B H C F A H F H G H C G D H C B A H G D
 E H C H B E H D G H D A F H B I F H E B H D H E H G

Correct Responses × 2: _____/

Commissions: _____/

Correct Responses-Commissions: _____/36

9. I AM GOING TO READ YOU A LONG SERIES OF LETTERS AGAIN. THIS TIME, WHENEVER YOU HEAR THE LETTER C OR E, INDICATE IT BY RAISING YOUR HAND AT THE WRIST (demonstrate) AND THEN PUTTING IT BACK DOWN. Administer as for H above, using as an example (B E I C). Circle form used. If patient makes 10 errors in the first 22 items, discontinue administration and give a score of zero.

Form A - C A H E F A C D C F E H B F C A D E H A E I E G D E
 G H B C A G C I E H C I E F H I C D B C G F D E B A

Form B - E B C A F C B E H F A E F E G C H G D E H B A E G D
 A C H E B A E D G C D A F C B I F E A D C B E A C G

Correct Responses × 2: _____/

Commissions: _____/

Correct Responses-Commissions: _____/36

Cancel H and Cancel C & E test stimuli are reprinted with the permission of Leonard Diller and Joseph Weinberg.

(continued)

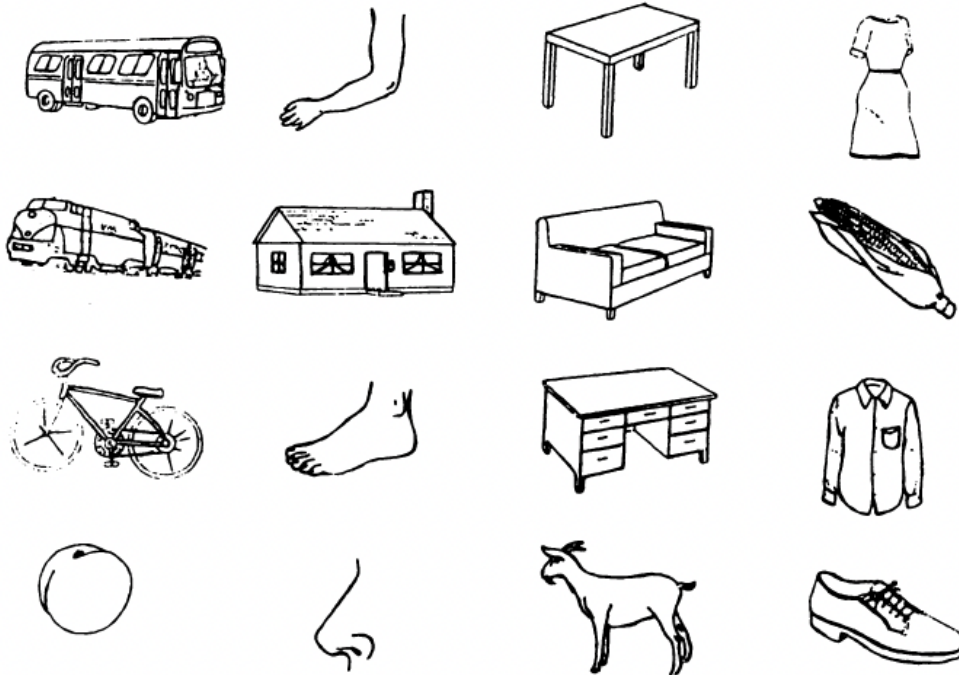
APPENDIX 1. Cognitive Test for Delirium and conversion formulas for scoring (continued)

Conversion Formulas		
Orientation	Total Raw Score (0-3) $\times$ 2 = Subtest Score (0-6)	
Attention Span	Score Forward (0-14) + Score Backward (0-12) = Total Raw Score	
	Total Raw Score	Subtest Score
	≥ 11	6
	7-10	4
	3-6	2
	≤ 2	0
Memory	Incidental Recall (0-1) $\times$ 2 + Recognition Memory (0-10) = Total Raw Score	
	Total Raw Score	Subtest Score
	11-12	6
	9-10	4
	7-8	2
	0-6	0
Comprehension	Auditory Comprehension (0-4) + Conceptual Reasoning (0-2) = Total Raw Score.	
	Total Raw Score (0-6) = Subtest Score (0-6)	
Vigilance	Cancel H Correct Responses (hits) $\times$ 2 minus Commission Errors (0-36) + Cancel C&E	
	Correct Responses (hits) $\times$ 2 minus Commission Errors (0-36) = Total Raw Score	
	Total Raw Score	Subtest Score
	55-72	6
	37-54	4
	19-36	2
	0-18	0
Test Score = Sum of Five Subtest Scores (0-30)		

APPENDIX 2. Pictures for the memory test: Form A stimuli and distractors in top two rows and Form B stimuli and distractors in bottom two rows



APPENDIX 3. Pictures for conceptual reasoning questions: Form A items in first two columns and Form B items in last two columns.



Note: Reprinted by permission of Life Science Associates

En synthèse, le CTD permet l'analyse comportementale des différentes anomalies cognitives associées au delirium :

- L'orientation temporelle et spatiale
- L'attention :
 - Niveau attentionnel (*Wechsler Memory Scale-Revised: Visual Memory Span Subtest*).
 - Test d'attention des lettres (*Vigilance A Random Letter Test*)
 - Test de reconnaissance des images (*Picture Recognition*)
- La mémoire :
 - Mémoire de rappel (*Incidental Recall*)
 - Mémoire de reconnaissance (*Recognition Memory*)
 - Mémoire de travail (*Digit Span forward/backward*)
- Le raisonnement conceptuel et la compréhension (questions simples et logiques, e.g., « *une pierre flotte t'elle sur l'eau ?* »)

A noter que la mémoire sémantique (e.g., *Category Fluency* et/ou *Phonemic F-A-S Fluency*), dont l'évaluation est particulièrement délicate en réanimation, n'intéresse pas le CTD.

ANNEXE 2. Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC). D'après (Bergeron *et al.*, 2001).

PATIENT EVALUATION	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5
Altered level of consciousness* (A-E)					
If A or B do not complete patient evaluation for the period					
Inattention					
Disorientation					
Hallucination - delusion – psychosis					
Psychomotor agitation or retardation					
Inappropriate speech or mood					
Sleep/wake cycle disturbance					
Symptom fluctuation					
TOTAL SCORE (0-8)					

*Altered level of consciousness:

A: No response (→ STOP: delirium not assessable)

B: Response only to intense and repeated stimulation (→ STOP: delirium not assessable)

C: Response to mild/moderate stimulation (1 point)

D: Normal wakefulness (0 point)

E: Exaggerated response to normal stimulation (1 point)

Delirium defined by ICDSC score $\geq 4/8$

ANNEXE 3. Évaluation électrophysiologique cognitive multidimensionnelle à l'aide d'une batterie (mEEG) de paradigmes auditifs. Description des potentiels évoqués (*event-related potentials*, ERPs), de leur signification cognitive et des sources corticales théoriquement suscitées par chaque ERP/paradigme.

Paradigms	ERPs	Cognitive meaning	Cortical sources	Main ERPs references
Local-Global	<u>MMN (Mismatch negativity) to local deviant (LD) vs standard (LS) sounds:</u> Fronto-central Latency range ~ 100 to 250 ms	Reflects changes in a continually updated context-sensitive auditory memory trace. Automatic, pre-attentional process. Echoic memory.	Primary auditory cortices of the temporal lobe Bilateral superior temporal gyri.	Squires 1975 Naatanen 1992 Naatanen 2001 Polich 2007 Volpe 2007 Bekinschtein 2009 Faugeras 2011 Faugeras 2012 Rohaut 2017
	<u>P3a to LD vs LS sounds:</u> Early component of the P3 Fronto-central Peaking ~ 250 ms	Reorientation of automatic involuntary attention triggered by processes indexed by the MMN. Automatic, pre-attentional process. Echoic memory.	Cingulate, frontal and parietal areas.	
	<u>P3b to global deviant (GD) vs standard (GS) sounds:</u> Late component of the P3 Centro-parietal Latency range ~ 300 to 600 ms	Voluntary attention. Working memory: context updating operations and subsequent memory storage. Considered by some authors as a neural signature of conscious processing.	Distributed network ++ including bilateral frontal, parietal, hippocampal, cingulate and temporo-occipital areas.	
Subject's own name	<u>P3 to subject's own name (SON) vs other first name (OFN):</u> Centro-parietal positivity Latency ~ 500 ms after stimulus onset	Post-decisional process of self-recognition Automatic and (modulated by selective) voluntary attention. Autobiographical (semantic) memory.	Bilateral cortical regions, maximal over midline. Medial prefrontal cortex, precuneus, superior temporal sulcus and intraparietal sulcus.	Perrin 2005 Perrin 2006 Schnakers 2008 Fischer 2009 Sergent 2017

Arithmetic	<u>P3 to incorrect vs correct results:</u> Centro-parietal positivity Latency ~ 400 ms after stimulus	Voluntary attention. Working and semantic memories Solution categorization.	Limited data ++ Frontal and/or temporal- anterior and/or parietal areas.	Niedeggen 1999 Nunez-Pena 2004 Dickson 2018 Dickson 2019 Strauss 2019
Semantic and Lexical priming	<u>N400 to unrelated words (UW) pairs vs related words (RW) pairs; and to word- pseudoword (PW) pairs vs related words (RW) pairs:</u> Centro-parietal negativity Latency range ~ 200 to 600 ms	Language processing. Detection of semantic/lexical incongruence. Automatic and (modulated by selective) voluntary attention. Semantic and recognition memories.	Distributed network. Temporal gyrus, temporal-parietal junction, medial temporal lobe, and dorsolateral frontal cortex	Kutas 1980 Kutas 2000 Kutas 2011 Laszlo 2009

ANNEXE 4. Plan expérimental du projet de recherche ‘DeSign’ (*Cognitive dysfunctions associated with Delirium in critically-ill ARDS patients: diagnostic and prognostic electrophysiological Signatures*).

Abréviations : V1, 1^{ère} visite avec évaluation électrophysiologique réalisée par mEEG à l’inclusion (J0); V2, 2^{ème} visite avec évaluation clinique neurocognitive et psychologique multidimensionnelle (RBANS, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) réalisée au 6^{ème} mois (M6) ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aigu de l’adulte ; CAM-ICU, *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit*, réalisée 2 fois /jour pendant la durée du séjour en réanimation permettant de dépister les patients ayant un delirium (DELIRIUM+) ; mEEG, évaluation électrophysiologique multi-domaines.

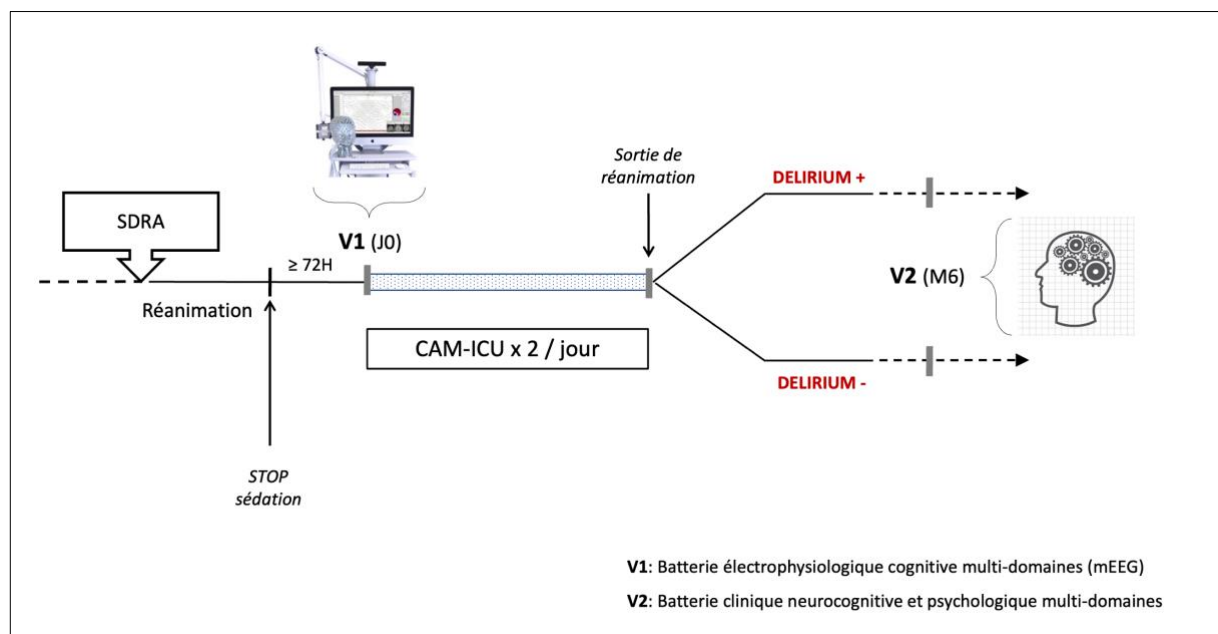


Table des Figures

Figure 1. L'hypothèse d'un espace de travail neuronal global (GNW).....	10
Figure 2. Description simplifiée des composantes les plus cruciales du réseau de récupération de la mémoire autobiographique.	15
Figure 3. Réponses ERPs des paradigmes <i>oddball</i> et Local Global.....	26
Figure 4. Potentiel évoqué cognitif P3 en réponse au propre prénom.....	27
Figure 5. N400.....	29
Figure 6. Réponses ERPs associées au paradigme d'amorçage sémantique.	34
Figure 7. Communication fonctionnelle par IRM chez un patient diagnostiqué en état végétatif depuis 12 ans.	37
Figure 8. Proposition d'un modèle de « mésocircuit ».	39
Figure 9. Le diagnostic de delirium identifie une constellation de signes cliniques.	45
Figure 10. CAM-ICU.	46
Figure 11. Altération du niveau d'éveil associé au delirium.	47
Figure 12. Scores de cognition globale à 3 et 12 mois d'une hospitalisation en réanimation obtenus à la batterie d'évaluation de l'état neuropsychologique.....	48
Figure 13. Mécanismes physiopathologiques d'agression cérébrale indirecte expliquant l'incidence élevée du delirium associé à la COVID-19	50
Figure 14. Aperçu des mécanismes physiopathologiques, des symptômes, des biomarqueurs de l'encéphalopathie frontale et des thérapeutiques de la COVID-19.	51
Figure 15. Schéma illustrant l'intérêt d'une évaluation multimodale pour établir le profil cognitif complet des patients aux états de conscience altérée.....	53
Figure 16. Batterie d'évaluation électrophysiologique cognitive multidimensionnelle (mEEG)	54
Figure 17. Illustration du concept de 'complexité hiérarchique'	176

Signatures électrophysiologiques des dysfonctions cognitives associés aux troubles de la conscience

Résumé

Un trouble de la conscience peut être observé après une lésion cérébrale sévère (par exemple, traumatique ou anoxique), ou être la conséquence directe d'un contexte médical favorisant sa survenue chez les patients en état critique, dont le delirium est la principale forme d'expression. L'objectif principal de nos recherches était d'évaluer les dysfonctions cognitives observables dans deux modèles distincts de troubles de la conscience (états de conscience altérée – étude 1, et delirium – étude 2) en utilisant les potentiels évoqués auditifs.

L'analyse d'une large cohorte multicentrique de patients présentant un état de conscience altérée (coma, état de conscience minimale, syndrome d'éveil sans réponse) a révélé une réponse P3 au propre prénom chez 30% des patients, indépendamment de leur niveau de conscience comportemental. Ce résultat plaide en faveur de l'existence d'une dissociation cognitivo-comportementale, notamment pour les patients en phase aiguë de coma. De façon intéressante, cette capacité cérébrale occulte de discrimination d'un stimulus écologique auto-référentiel suggérant la reconnaissance de soi, détectée au chevet du patient précocement après l'ictus, était capable de prédire la récupération d'un état de conscience comportemental chez les survivants à 6 mois, et pourrait donc être considérée comme une condition préalable à l'émergence de la conscience.

En utilisant une batterie multidimensionnelle de potentiels évoqués auditifs, spécialement conçue pour sonder les processus cognitifs hiérarchiques des patients en état critique atteints de delirium, nous avons identifié à la fois, une préservation de la mémoire échoïque automatique '*bottom-up*' nécessaire à la discrimination des sons simples (P3a aux sons déviants locaux), et un ensemble cohérent de dysfonctions cognitives d'ordre supérieur occultes, englobant l'engagement attentionnel volontaire '*top-down*' nécessaire au maintien actif de sons simples (P3b aux sons déviants globaux) en mémoire de travail ou de stimuli verbaux (P3 à la violation de faits arithmétiques simples et effets N400 à l'incongruence sémantique et lexicale) en mémoire sémantique. De façon intéressante, l'accès automatique à la mémoire autobiographique nécessaire à la catégorisation du propre prénom était également altéré chez les patients en état de delirium. Dans ce contexte, l'estimation des générateurs corticaux de la réponse P3 aux stimuli cibles par modélisation des sources a permis d'identifier le rôle prédominant du cortex préfrontal chez les sujets contrôles, dont l'activation était modulée à la baisse par le delirium.

Ce projet de recherche a permis de décrire une nouvelle taxonomie électrophysiologique des dysfonctions cognitives associées au delirium, et de développer des biomarqueurs pronostiques basés sur les capacités cognitives résiduelles des patients présentant des troubles aigus sévères de la conscience.

Mots clés : delirium, coma, troubles de la conscience, potentiels évoqués, P3, N400

Electrophysiological signatures of cognitive dysfunctions associated with disorders of consciousness

Abstract

Disorder of consciousness can be observed after a severe brain injury (e.g., traumatic or anoxic), or it can be caused by a direct consequence of a medical context favoring its occurrence in critically-ill patients, of which delirium is the main form of expression. The main objective of our researches was to evaluate the cognitive dysfunctions observable in two distinct models of altered states of consciousness (disorders of consciousness – study 1, and delirium – study 2) using auditory event-related potentials.

The analysis of a large multicenter cohort of patients with disorders of consciousness (coma, minimally conscious state, unresponsive wakefulness syndrome) revealed a P3 response to subject's own name in 30% of patients, independently of their behavioral level of consciousness. This result argues for the existence of a cognitive-behavioral dissociation, especially for patients in the acute stage of coma. Interestingly, this covert brain ability required to correctly categorize self-related ecological words and suggesting self-recognition, detected at the bedside early after ictus, was able to predict behaviorally overt consciousness recovery in survivors at 6 months, and should be thus considered as a prerequisite for consciousness emergence.

Using a multidimensional auditory event-related potential battery specifically designed to probe hierarchical cognitive processes in critically-ill patients with delirium, we have identified both, a preservation of the 'bottom-up' automatic echoic memory required to discriminate simple tones (P3a to local deviant sounds), and a coherent ensemble of covert higher-order cognitive dysfunctions encompassing the 'top-down' volitional attentional engagement required for the active maintenance of simple tones (P3b to global deviant sounds) in working memory or verbal stimuli (P3 to simple arithmetic facts violation and N400 effects to semantic and lexical incongruence) in semantic memory. Interestingly, the automatic access to autobiographical memory required to categorize the subject's own name was also impaired in delirium patients. In this setting, estimation of the cortical generators of the P3 response to target stimuli by source modeling identified the predominant role of the prefrontal cortex in control subjects, whose activation was modulated downward by delirium.

This research project allowed the description of a new electrophysiological taxonomy of cognitive dysfunctions associated with delirium, and the development of prognostic biomarkers based on residual cognitive capacities of patients with severe acute disorders of consciousness.

Key words: delirium, coma, disorders of consciousness, event-related potential, P3, N400