



Morphométrie de trois sillons d'intérêt dans la dyslexie développementale

Lou Scotto Di Covella

► To cite this version:

Lou Scotto Di Covella. Morphométrie de trois sillons d'intérêt dans la dyslexie développementale. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066549 . tel-01531898

HAL Id: tel-01531898

<https://theses.hal.science/tel-01531898>

Submitted on 2 Jun 2017

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 DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Spécialité Neurosciences

École doctorale Cerveau, Cognition, Comportement (Paris)

Présentée par

Lou SCOTTO DI COVELLA

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Sujet de la thèse :

**Morphométrie de trois sillons d'intérêt dans la dyslexie
développementale**

soutenue le 14 décembre 2016 devant le jury composé de :

M. Franck RAMUS	Directeur de thèse
M. Arnaud CACHIA	Rapporteur
Mme Nathalie TZOURIO-MAZOYER	Rapporteur
M. Dominique HASBOUN	Examineur
Mme Lucie HERTZ-PANNIER	Examineur
Mme Christine DERUELLE	Examineur

Résumé

La dyslexie développementale est un trouble spécifique de l'apprentissage de la lecture qui affecte 3% à 7% des enfants d'âge scolaire.

Il est bien établi aujourd'hui que la dyslexie découle en partie de variations génétiques qui causent des changements lors du développement cérébral, qui, à leur tour, ont des conséquences au niveau cognitif.

Cette thèse s'appuie sur les analyses morphométriques de trois des sillons principaux du cerveau dans trois grands ensembles de données d'imagerie par résonance magnétique : 102 participants français, 80 participants polonais et 70 participants allemands, avec, dans chaque jeu de données, environ la moitié de participants ayant été diagnostiqués dyslexiques et la moitié de lecteurs normaux. J'ai étudié le sillon central, la scissure Sylvienne et le sillon temporal supérieur grâce aux outils de labellisation automatique et de mesures du logiciel BrainVISA. J'ai mesuré des propriétés quantitatives (surface et profondeur) ainsi que des propriétés qualitatives (configuration) de chaque sillon.

J'ai montré une triple interaction entre groupe, sexe et hémisphère dans la profondeur moyenne du sillon central, laissant penser que les participants contrôles et dyslexiques diffèrent en terme d'asymétrie de profondeur de ce sillon.

Comme la sulcation est un processus se déroulant de façon précoce lors du développement du cerveau et qui semble moins plastique que d'autres mesures cérébrales (comme, par exemple, les volumes de matière grise), ce résultat pourrait s'avérer être un marqueur précoce du risque de dyslexie plutôt que la conséquence de mauvaises capacités de lecture.

Summary

Developmental dyslexia is a specific disorder of reading acquisition that affects 3% to 7% of school-aged children.

It is well established that dyslexia is partly caused by genetic variations which cause changes in brain development, which then have consequences at the cognitive level.

This Ph.D thesis is based on morphometry analysis of three main sulci of the brain in three large databases of brain magnetic resonance images : 102 participants from France, 80 participants from Poland and 70 participants from Germany, with, in each database, about half of participants were diagnosed with dyslexia and half of normal readers.

I have studied the central sulcus, the Sylvian fissure and the superior temporal sulcus thanks to the automatic labellisation and measures tools in the BrainVISA software. I have measured some quantitative properties (surface and depth) as well as some qualitative ones (configuration) of each sulcus.

I have shown a triple interaction between group, sex and hemisphere in the mean depth of the central sulcus. This result allows us to think that control and dyslexic participants may be different in terms of depth asymetry in this particular sulcus.

Given that sulcation is an early process during brain development et that it seems to be less plastic than other brain measures (like, for example, grey matter volumes), this result may be an early marker of risk factors for dyslexia rather than a consequence of poor reading.

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Franck Ramus, pour m'avoir intégrée au sein de son équipe, pour m'avoir pilotée tout au long de ces trois années de recherche acharnée et pour m'avoir donné l'envie et la motivation pour continuer, même dans les pires moments de doute. Ses conseils avisés, son implication et son humour ont été de réels atouts pour mener à bien cette thèse.

Merci aux chercheurs de Neurospin de m'avoir accueillie là-bas, en particulier à François, pour tes conseils et nos longues discussions sur le STS ; à Isabelle, pour ta patience et ta pédagogie lors de mes déboires avec BrainVISA ; à Marco, pour ta présence et ton précieux enseignement sur l'analyse des données MEG ; à Leïla, pour ta gentillesse et ton efficacité à régler les soucis techniques lors des acquisitions MEG ; aux infirmières, Véronique, Laurence et Gaëlle, et aux manip' radio, Chantal, Séverine et Séverine, pour votre bonne humeur et votre accueil tous les jeudi DysBrain ; à Denis, pour le traitement des images du 7T ; à Lucie et Virginie pour vos conseils et votre implication dans le projet.

Merci à Kasia pour le dialogue par mail sur les données des enfants allemands et polonais et pour une jolie rencontre dans la forêt d'Annweiler, ainsi qu'à Irène pour tes nombreux conseils et ton soutien, la vie de thésarde, c'est pas facile tous les jours !

Merci à tous les volontaires qui se sont prêtés aux différentes études de ce projet.

Encore merci à tous mes collègues de bureau, doctorants, post-docs et stagiaires de master : Hugo et Amanda, pour les stats et le dialogue en réunions d'équipe (et aussi entre les réunions) ; Auréliane, pour le chocolat et les chaussures à paillettes ; Mikhaël, pour l'eau chaude, même celle que tu oublies dans la bouilloire ; Charlotte, pour les déménagements de bureau successifs, mais aussi pour les discussions plus ou moins constructives sur la thèse, les stagiaires, les chercheurs et tout le reste ; Marie, pour les craquages sur nos thèses respectives et pour le tricot, tu as sauvé mes ongles et ma peau d'une douloureuse agonie sous mes tics à répétition ; Baptiste, pour les sauvetages quand la MEG n'était pas très coopérative ; Laëtitia pour MNE-python ; Alex, Alex, Hernan, Julia, et tous les autres !

Merci aux stagiaires qui ont sué sang et eau sur les données avec moi : Manon, Fabien et Jeanne. Merci pour votre implication, votre sérieux, mais aussi pour certains moments de franche rigolade quand rien ne marchait comme il fallait. Merci pour votre motivation qui a permis de faire avancer non seulement le projet, mais aussi cette thèse !

Merci à mes autres camarades stagiaires et doctorants (et même à ceux devenus docteurs entre-temps !) perdus dans d'autres laboratoires : Florian, Étienne, Jérémie, Jean-Laurent, LaLoutre, Boîte, Pauline, PEB, 20-100, Yann, Iota, Zil, Éloi pour vos récits de galères et pour avoir écouté les miens, pour les astuces partagées, pour les conseils de programmation (ou de rédaction suivant la période), pour les verres après les journées déprimantes et aussi

pour ceux après les bonnes journées. Une mention particulière à Adrien pour nos déjeuners récapitulatifs qui ont ponctué ces trois ans.

Merci aux amis dans d'autres situations diverses : Marie, Sylvain et Benjamin, les profs tout le temps en vacances (je plaisante hein!) ; Leslie, Phiphi, Neuh et Marion, les médicaux plus ou moins dans les ennuis ; Laure, Hubert et Olivier, les gens qui ont déjà trouvé du boulot (petits chanceux!) ; Gabrielle et ses études encore plus longues que les miennes !

Merci à Matthieu, qui m'a soutenue et supportée pendant deux de ces trois (longues!) années de souffrances, entre erreurs dans les données et volontaires pas très courageux, deadlines plus ou moins courtes et démotivation chronique... Bref, merci pour avoir ri avec moi dans les bon jours et m'avoir fait rire dans les mauvais, pour m'avoir aidée à avancer même quand rien ne fonctionnait et que j'avais juste envie de tout envoyer valser par la fenêtre, et surtout, surtout, merci d'être toujours là malgré toute l'insupportabilité dont j'ai pu faire preuve pendant ma thèse !

À mes parents, qui m'ont toujours soutenue, et qui se sont intéressés à mon travail, même quand ce que je leur racontais n'était pas toujours très compréhensible.

Et à tous les autres qui ont suivi mes aventures de près ou de loin pendant ces trois dernières années !

Table des matières

Résumé	3
Summary	5
Remerciements	7
1 Introduction	11
1.1 La dyslexie	12
1.2 Les bases cognitives de la dyslexie	13
1.3 Traitement auditif et oscillations corticales	15
1.4 Les bases neurobiologiques de la dyslexie	16
1.5 L'étude des sillons corticaux	20
1.6 Les sillons d'intérêt dans la dyslexie	25
2 Matériel et méthodes	27
2.1 Participants	27
2.1.1 Français	27
2.1.2 Allemands	27
2.1.3 Polonais	28
2.1.4 Résumé	28
2.2 Procédure d'imagerie	30
2.2.1 Français	30
2.2.2 Allemands	30
2.2.3 Polonais	30
2.3 Reconstruction des images corticales	31
2.4 Reconnaissance des sillons et extraction des données	32
2.5 Statistiques	38
3 Mesures globales et analyses préliminaires	41
4 Le sillon central	45
4.1 Mesures quantitatives	45
4.2 Observations morphologiques	50
5 La scissure sylvienne	51
5.1 Mesures quantitatives	51
5.2 Observations morphologiques	56
6 Le sillon temporal supérieur	59

6.1	Mesures quantitatives	59
6.2	Observations morphologiques	67
7	Discussion	71
7.1	Description des motifs chez les groupes contrôles et dyslexiques	72
7.2	Différences d'asymétrie et interactions avec le sexe	74
7.3	Comparaisons avec d'autres résultats et limites de l'étude	75
7.4	Conclusion	77
	Perspectives	79
	Annexes	81
	Annexe 1 : Oscillations dans le cortex auditif	83
7.1	Introduction	83
7.2	Matériel et méthodes	84
7.2.1	Participants	84
7.2.2	Tests cognitifs	85
7.3	Organisation	86
7.3.1	Procédures d'imagerie	87
7.3.2	Prétraitements des données	90
7.4	Discussion et perspectives	91
	Annexe 2 : Extraits du protocole du projet DysBrain	93
	Annexe 3 : Article scientifique	103
	Morphometry of three sulci in developmental dyslexia	103
	Figures complémentaires	155
	Bibliographie	157

Chapitre 1

Introduction

Cette thèse s'inscrit dans le cadre d'une recherche plus large visant à mieux comprendre l'organisation et le fonctionnement du cerveau chez les personnes dyslexique (projet DysBrain, financé par l'ANR, articulé autour des trois grands axes que sont la cognition, l'organisation et le fonctionnement cérébral et, enfin, la génétique).

Dans un premier temps, je vais présenter le contexte général de l'étude ainsi que les différents acquis scientifiques qui ont permis l'élaboration de ce projet.

1.1 La dyslexie

La dyslexie développementale est un trouble spécifique de l'apprentissage de la lecture caractérisé par une impossibilité d'atteindre les compétences de lecture attendues pour un âge donné ne pouvant être expliqué par une faible intelligence, des carences pédagogiques ou des troubles neurologiques ou sensoriels (World Health Organisation, 2011). Elle affecte aujourd'hui entre 3 et 7% de la population mondiale (Lindgren *et al.*, 1985).

La théorie dominante de la dyslexie, déjà bien étayée expérimentalement, est que des variations génétiques induisent des perturbations subtiles de certains aspects du développement cérébral, qui à leur tour engendrent des difficultés dans le traitement des sons de la parole et dans la capacité à comprendre, acquérir et utiliser les correspondances entre le langage oral et le langage écrit (Galaburda *et al.*, 2006; Vellutino *et al.*, 2004), comme illustré dans la figure 1.1. Les symptômes sont plus ou moins marqués en fonction de la sévérité du trouble et peuvent s'estomper avec l'âge et la mise en place de stratégies compensatoires, les erreurs de lecture étant progressivement moins fréquentes et laissant seulement un rythme de lecture plus lent et des erreurs d'épellation (Bruck, 1990).

La sensibilité à la dyslexie est aussi influencée par des facteurs environnementaux tels que l'orthographe de la langue (Landerl *et al.*, 2013). En effet, la transparence de l'orthographe (soit la régularité des correspondances entre phonème et graphème) est un facteur susceptible de faire varier la prévalence du trouble (Paulesu *et al.*, 2000; Miles, 2000). Par exemple, en considérant les enfants d'âge scolaire, la prévalence est de 5 à 12% chez les enfants de langue anglaise tandis qu'elle n'est que de 4 à 8% chez les enfants de langue italienne (Lindgren *et al.*, 1985).

Il a également été montré que les garçons semblent plus touchés que les filles, suivant un ratio de deux pour un (Flannery-Schroeder et Kendall, 2000).

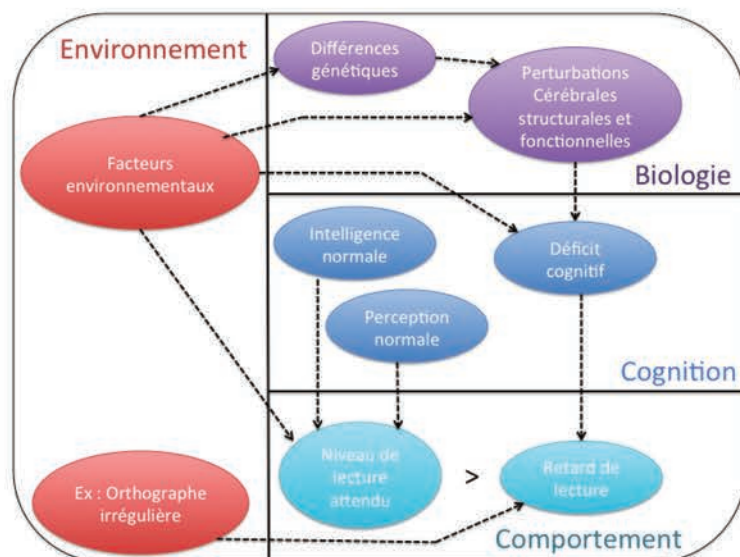


FIGURE 1.1 – Schéma explicatif des manifestations de la dyslexie développementale. Adapté de Ramus, 2004.

1.2 Les bases cognitives de la dyslexie

Les principaux axes de recherche concernant les dysfonctionnements cognitifs liés à la dyslexie s'articulent majoritairement autour des fonctions visuelles et auditives. En effet, la lecture étant un processus liant des objets auditifs à des stimuli visuels, il est ainsi naturel d'investiguer dans ce sens. Les deux théories majeures concernant la dyslexie sont donc celle du déficit phonologique et celle du déficit visuel.

Une première hypothèse à développer serait celle du déficit visuel dans la dyslexie. En effet, historiquement, il s'agit de la première hypothèse proposée, en 1896, puisque la dyslexie est alors définie comme une "cécité congénitale du mot" (*congenital word blindness* en anglais) par William Pringle-Morgan. Cette première hypothèse s'est développée et a donné naissance à la théorie dite magnocellulaire car basée sur une partie du système visuel spécialisé dans l'analyse primaire des stimuli visuels et dans la détection des mouvements et des changements rapides. En effet, les individus dyslexiques semblaient avoir de moins bonnes performances lors de tests de détection de contrastes (Livingstone *et al.*, 1991).

Plus récemment, on a vu émerger l'hypothèse d'un déficit visuo-attentionnel suite à l'observation de difficultés d'orientation de l'attention chez des enfants dyslexiques (Facoetti et Molteni, 2001; Hari et Forss, 1999; Hari et Renvall, 2001). Ces difficultés semblent être présentes au niveau visuel mais aussi au niveau auditif (Facoetti *et al.*, 2005). De fait, il arrive souvent que les déficits visuels soient observés couplés avec un déficit phonologique, rendant difficile la détermination de la cause des difficultés d'apprentissage de la lecture (Ramus *et al.*, 2003c,b).

La théorie du déficit phonologique est la plus largement supportée à ce jour. Cette hypothèse se base sur le fait que, le plus souvent, les enfants dyslexiques présentent des déficits de conscience phonologique, de mémoire verbale à court terme et de mobilisation lexicale rapide (Kronbichler *et al.*, 2002; Ramus *et al.*, 2003a,b,c; Landerl *et al.*, 2013; White *et al.*, 2006). Ces déficiences peuvent être mises en évidences même avant l'apprentissage de la lecture, par exemple en ce qui concerne le déficit de conscience phonologique (Wimmer, 1996; Scarborough, 1998; Sprenger-Charolles *et al.*, 2003), grâce à des jeux utilisant le concept de rimes ou nécessitant la manipulation de phonèmes, comme les contrepèteries (la conscience phonologique étant définie comme la capacité de percevoir et de manipuler les sons des mots, c'est à dire les phonèmes (Liberman et Shankweiler, 1985)). Le même genre d'observations a pu être fait concernant la mobilisation lexicale en utilisant des tâches de dénomination rapide (*rapid automatized naming*, ou RAN). Des études récentes suggèreraient que, en fait de la qualité des représentations phonologiques, ce pourrait être leur accès ou leur stockage qui pourrait être déficients dans la dyslexie (Ramus et Szenkovits, 2008).

En parallèle du déficit phonologique, on peut supposer l'existence d'un déficit de traitement auditif, influençant potentiellement la qualité des représentations phonologiques. En effet, dès 1980, l'équipe de P. Tallal a étudié les capacités de traitement auditif d'enfants dyslexiques par des tâches de perception auditive non-verbale, où les dyslexiques ont en moyenne obtenu des scores plus faibles que les contrôles (Tallal, 1980). A alors émergé l'hypothèse d'un déficit de perception auditive touchant le traitement auditif rapide chez les enfants dyslexiques, et plus précisément un déficit de traitement des changements rapides dans le signal de parole (Tallal, 2004). Par exemple, si l'on considère les syllabes /ba/ et /da/, les indices permettant de les différencier se rencontrent au niveau de transitions de formants pendant les 40 ms initiales. Si certaines études ont pu retrouver ces résultats (Cohen-Mimran et Sapir,

2007) et apporter des arguments neurobiologiques (Gaab *et al.*, 2007; Raschle *et al.*, 2011), de nombreuses autres n'ont pas pu les répliquer (Agus *et al.*, 2014; Chiappe *et al.*, 2002).

Une autre hypothèse concernant un déficit de traitement auditif concerne la détection des changements d'amplitudes sonores (Goswami *et al.*, 2002). De fait, certaines études ont pu montrer que les enfants dyslexiques avaient plus de mal à percevoir des modulations d'amplitude lentes, affectant potentiellement la détection du rythme de la parole et de la prosodie (Leong et Goswami, 2014a,b). Des hypothèses traitant des causes sous-jacentes au niveau neurobiologique ont alors été proposées suite à ces travaux (Goswami, 2011).

1.3 Traitement auditif et oscillations corticales

Certains travaux récents portant sur les oscillations corticales rejoignent les réflexions précédentes sur le traitement auditif. En effet, en s'intéressant aux réponses oscillatoires du cortex auditif à des stimuli modulés en amplitude (en anglais *auditory steady-state responses*, ou ASSR), on peut émettre l'hypothèse d'une perturbation de ces réponses dans certaines bandes de fréquences importantes pour le traitement de la parole (Goswami, 2011; Giraud *et al.*, 2007; Giraud et Poeppel, 2012) même si les bandes concernées sont encore largement discutées (Lehongre *et al.*, 2013, 2011; Lizarazu *et al.*, 2015; Poelmans *et al.*, 2012; Hämäläinen *et al.*, 2012). De plus, de telles études utilisant de la parole comme stimulus n'ayant pas encore été réalisées, nous ne pouvons pas nous prononcer pour l'instant sur un lien potentiel entre oscillations du cortex auditif et traitement de la parole.

Par ailleurs, il a été montré en magnéto-encéphalographie (MEG) que le cortex auditif gauche des personnes dyslexiques n'oscille pas autant que celui des personnes contrôles à la fréquence de 30 Hz, fréquence pertinente pour le traitement des phonèmes (Lehongre *et al.*, 2011). Dans la même étude, le cortex auditif gauche des volontaires dyslexiques était plus facilement entraîné que celui des contrôles aux fréquences supérieures à 60 Hz. Ces premiers résultats ont apporté une première base à l'hypothèse selon laquelle le siège de la différence entre sujets contrôles et dyslexiques serait situé au sein du cortex auditif gauche et pourrait correspondre à un déficit de traitement des unités ayant une taille proche de celle des phonèmes.

Des résultats similaires ont été obtenus par une équipe indépendante en électroencéphalographie (EEG) (Poelmans *et al.*, 2012) et par notre équipe en imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle combinée à l'EEG (Lehongre *et al.*, 2013), semblant abonder dans le sens d'une différence de traitement aux fréquences proches de 20-30Hz et des traitements similaires aux basses fréquences (1-7 Hz). Toujours en EEG, une étude de Hämäläinen *et al.* (2012) a montré une différence de traitement de stimuli à 2 Hz dans l'hémisphère droit, sans aucune autre différence par ailleurs. Concernant les études en MEG, Lizarazu *et al.* (2015) ont montré une différence d'asymétrie des réponses chez les individus dyslexiques à 30 Hz, mais aussi à 4 Hz. Malheureusement, à l'heure actuelle, les résultats sont difficilement comparables, que ce soit en terme de méthode utilisée (MEG ou EEG), de stimuli (des sons ou de la parole) ou d'âge des participants (enfants ou adultes).

Cet échantillonnage temporel à des fréquences diverses pourrait soit participer à la construction des unités phonologiques de différentes tailles (phonèmes, syllabes), soit contribuer à les rendre plus accessibles pour des tâches cognitives. La jonction est donc possible avec les deux principales manières de considérer le traitement auditif dans la dyslexie (Giraud et Ramus, 2013).

Ces différences notables entre individus contrôles et dyslexiques au niveau fonctionnel laissent alors imaginer l'existence de modifications des structures sous-jacentes au niveau anatomique.

1.4 Les bases neurobiologiques de la dyslexie

En observant les manifestations de la dyslexie au niveau cérébral, des études de neuroimagerie, utilisant principalement l'IRM fonctionnelle, ont montré que le processus de lecture (ainsi que son apprentissage) se base sur l'activation et la communication entre elles de régions corticales de l'hémisphère gauche (Dehaene *et al.*, 2010; Richlan *et al.*, 2011, 2009; Dehaene, 2009), notamment des aires temporales, pariétales et occipitales (Price, 2012). Les principales zones impliquées lors de la lecture sont présentées sur la figure 1.2.

Chez les personnes dyslexiques, ces réseaux et fonctions semblent être modifiés, résultant en une diminution des activations dans la région occipito-temporale, dans le gyrus frontal inférieur et dans l'aire pariéto-temporale (Maisog *et al.*, 2008; Vinckenbosch et Eliez, 2004; Shaywitz *et al.*, 2002, 1998; Paulesu *et al.*, 1996; Eden *et al.*, 1996; Paulesu *et al.*, 2001). Ces observations nous permettent d'émettre des hypothèses sur les dysfonctionnements cognitifs et sur les différences neuroanatomiques à la base de ce trouble.

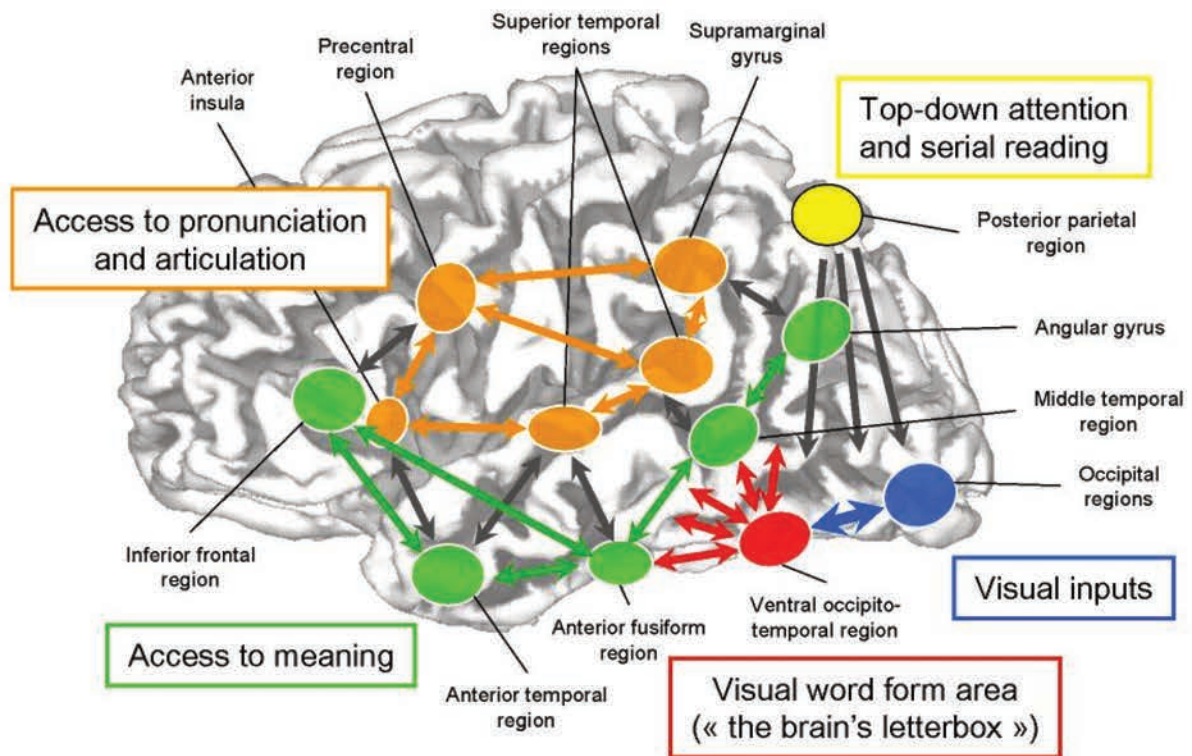


FIGURE 1.2 – Le réseau de la lecture comme décrit dans le livre de Stanislas Dehaene : *Reading in the Brain : The New Science of How We Read* (Dehaene, 2009)

Les premières études de neuroanatomie de la dyslexie étaient des études *post-mortem* qui ont mis en évidence un certain nombre de différences entre les cerveaux d'individus dyslexiques et les cerveaux d'individus contrôles (Galaburda et Kemper, 1979; Galaburda et Livingstone, 1993; Galaburda *et al.*, 1994, 1985; Galaburda et Eidelberg, 1982; Humphreys *et al.*, 1990). Ces différences pouvaient être des ectopies, des dysplasies ou des hétérotopies, suggérant un défaut de migration cellulaire (Drake, 1968; Galaburda *et al.*, 1985; Humphreys *et al.*, 1990). En effet, le processus de migration cellulaire est un mécanisme clef du dévelop-

pement cérébral qui se déroule entre les 16^{ème} et 24^{ème} semaines du développement fœtal : des cellules migrent de la zone ventriculaire jusqu'au cortex, où elles s'organisent en six couches distinctes. Dans le cas de la dyslexie, les neurones migrant ne s'arrêtent pas au niveau de la couche où ils devraient se trouver, mais continuent et migrent jusqu'à la couche I (voir figure 1.3). De plus, toutes ces différences semblent plus importantes au sein de la région périssylvienne gauche, laissant supposer un lien direct avec les réseaux du langage et de la lecture.

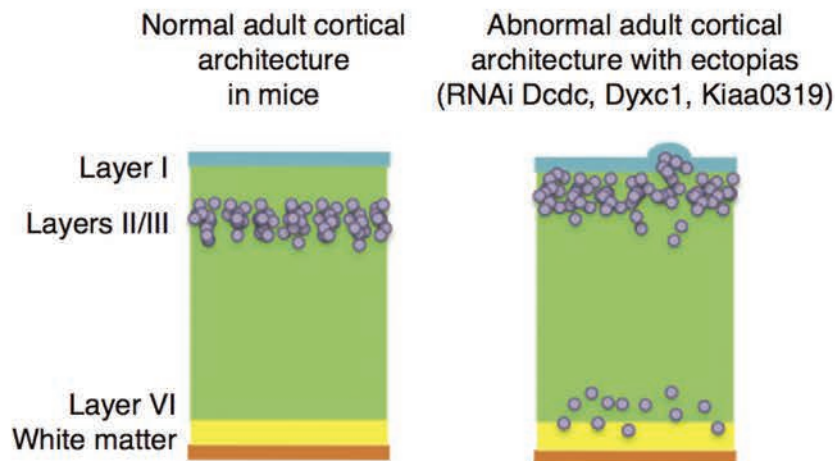


FIGURE 1.3 – Schéma du dérèglement de la migration neuronale chez les individus dyslexiques. À gauche, l'organisation normale des neurones dans les couches du cortex chez un modèle murin. À droite, les ARN messagers des gènes liés à la dyslexie ont été invalidés, les neurones migrent alors jusqu'à la couche I et au-delà, ce qui conduit à la formation des ectopies. (Giraud et Ramus, 2013)

Suite à ces études, le développement de l'IRM comme méthode d'étude du cerveau *in vivo* a permis de confirmer un certain nombre de ces observations au niveau macroscopique. En effet, même si jusqu'à présent les techniques de neuroimagerie manquent de précision pour confirmer ou infirmer les observations *post-mortem* au niveau microscopique, un large panel de techniques a permis de largement étudier certaines des caractéristiques macroscopiques du cerveau susceptibles de différer entre individus contrôles et individus atteints de dyslexie dans les zones où des différences fonctionnelles ont été mises en évidence.

Si nous nous intéressons dans un premier temps aux mesures globales, un certain nombre d'études ont pu montrer une différence du volume total intracranial entre contrôles et dyslexiques (Altarelli *et al.*, 2013; Casanova *et al.*, 2004; Eckert, 2003; Eckert *et al.*, 2005; Eliez *et al.*, 2000; Jednoróg *et al.*, 2015), les volontaires dyslexiques ayant un plus petit volume intracranial que les volontaires contrôles. Il peut être intéressant de noter que, de la même façon, on retrouve un volume intracranial plus grand chez les volontaires de sexe masculin que chez les volontaires de sexe féminin. Une autre mesure moins fréquente est la surface totale du cortex (corrélée à 80% avec le volume total intracranial). En effet, seules deux études se sont intéressées à ce critère : Frye *et al.* (2010) ont trouvé une plus grande surface corticale chez les volontaires dyslexiques que chez les volontaires contrôles alors que Altarelli *et al.* (2014) ont observé la tendance opposée. Le plus large nombre de participants dans l'étude

d'Altarelli et al. (35 dyslexiques et 46 contrôles contre 16 dyslexiques et 16 contrôles pour l'étude de Frye et al.) ainsi que la cohérence plus importante avec les résultats concernant le volume intracranial semblerait indiquer que leur résultat est plus susceptible d'être effectif.

Une méthode populaire pour l'analyse des images obtenues en IRM est, de par sa simplicité et sa rapidité, l'analyse de morphométrie basées sur les volumes (soit *voxel-based morphometry*, ou VBM). Un grand nombre d'études sur la dyslexie basées sur cette méthode peuvent donc être décomptées (Richlan, 2012; Kronbichler *et al.*, 2008; Silani, 2005; Steinbrink *et al.*, 2008; Vinckenbosch et Eliez, 2004; Brambati *et al.*, 2004; Brown *et al.*, 2001; Dole *et al.*, 2013; Eckert *et al.*, 2005; Evans *et al.*, 2014; Hoeft *et al.*, 2007; Jednoróg *et al.*, 2014, 2015; Krafnick *et al.*, 2011, 2014; Kronbichler *et al.*, 2008; Menghini *et al.*, 2008; Pernet *et al.*, 2009; Raschle *et al.*, 2011; Silani, 2005; Siok *et al.*, 2008; Steinbrink *et al.*, 2008; Tamboer *et al.*, 2015; Vinckenbosch *et al.*, 2005). Cependant, cette méthode présente un certain nombre de limites, et notamment le fait que lors de l'analyse, tous les cerveaux doivent être transformés pour correspondre à un modèle commun, ce qui efface un grand nombre de différences morphologiques entre les individus. Une possibilité pour limiter cet effet est la création d'un modèle propre à l'étude en utilisant tous les cerveaux à analyser pour créer une moyenne (Marchewka *et al.*, 2014).

Les différences rapportées se situent dans les régions postérieures temporales et temporo-pariétales gauches (où l'on peut trouver les deux tendances de différences entre contrôles et dyslexiques au niveau du volume de matière grise) (Brambati *et al.*, 2004; Hoeft *et al.*, 2007; Silani, 2005; Steinbrink *et al.*, 2008), dans le gyrus inférieur frontal gauche (avec un volume de matière grise réduit chez les participants dyslexiques) (Brown *et al.*, 2001; Eckert *et al.*, 2005), dans les régions occipito-temporales quelque soit l'hémisphère (Eckert *et al.*, 2005; Brambati *et al.*, 2004; Kronbichler *et al.*, 2008; Raschle *et al.*, 2011) et dans le cervelet (également avec une réduction du volume de matière grise chez les participants dyslexiques) (Brown *et al.*, 2001; Brambati *et al.*, 2004; Eckert *et al.*, 2005; Kronbichler *et al.*, 2008). Mais la cohérence de ces résultats a été discutée (Jednoróg *et al.*, 2015), laissant penser que cette méthode n'est pas suffisamment fiable, notamment du fait des suppressions de détails au niveau individuel, de trop faibles effectifs au sein des groupes ou d'absence de correction pour tests multiples.

D'autres méthodes ne nécessitant pas de transformation des images ont également été employées, par exemple dans des études se basant sur des différences de surfaces ou d'épaisseur corticales en délimitant manuellement certaines régions du cerveau. La plus étudiée et la mieux connue aujourd'hui est le planum temporale, triangle de cortex auditif primaire situé sur la partie inférieure de la vallée sylvienne, pour laquelle on trouve une asymétrie de surface vers la gauche pour 65% de la population générale (Geschwind et Levitsky, 1968). Dès les premières études de neuroanatomie *post-mortem* de la dyslexie, Galaburda et son équipe ont observé une asymétrie altérée chez les sujets dyslexiques (Galaburda *et al.*, 1985). Cette aire corticale a depuis été étudiée *in vivo* lors de nombreuses études en IRM mais une majorité n'a pas montré de résultats semblables (Best et Demb, 1999; Bloom *et al.*, 2013; Heiervang *et al.*, 2000; Larsen *et al.*, 1990; Robichon *et al.*, 2000; Semrud-Clikeman *et al.*, 1996). Seules cinq études du planum temporale ont retrouvé une asymétrie contraire (vers la droite) ou une absence d'asymétrie dans la surface de cette aire corticale (Altarelli *et al.*, 2014; Bloom *et al.*, 2013; Hynd *et al.*, 1990; Larsen *et al.*, 1990; Semrud-Clikeman *et al.*, 1996). Ces incohérences entre les différentes études peuvent être expliquées par un certain nombre de facteurs. Tout d'abord, les critères choisis pour délimiter le planum temporale varient d'une étude à l'autre, ne permettant pas une comparaison fiable entre les différentes études. Un deuxième facteur déterminant est le nombre de participants aux différentes études, souvent

faible (15 en moyenne), avec des critères d'inclusions variables pour le groupe dyslexique et sans appariement d'intérêt avec le groupe contrôle (âge, QI non verbal...) et donc diminuant également la robustesse des résultats. La seule étude à ce jour ayant pris soin de réutiliser les mêmes critères de délimitation du planum temporale et d'apparier les groupes en matière d'âge, de sexe, de QI non verbal et de latéralité manuelle a globalement pu montrer des résultats allant dans le même sens que ceux de Galaburda *et al.* (1985), c'est à dire que l'on retrouve une asymétrie vers la gauche chez les sujets contrôles et une asymétrie vers la droite chez les sujets dyslexiques, en tout cas chez les garçons (Altarelli *et al.*, 2014).

Au niveau des différences d'épaisseur corticale, on notera par exemple l'étude d'Altarelli *et al.* (2013), où une différence a été décrite dans l'aire de la forme visuelle des mots (VWFA) entre les filles contrôles et les filles dyslexiques, les filles dyslexiques ayant une surface corticale réduite par rapport aux filles contrôles autour de la zone la plus activée lors de la lecture de mots.

L'imagerie de diffusion (soit *diffusion tensor imaging*, ou DTI) permet, quant à elle, d'étudier les différences potentielles de connectivité structurale. Des études d'anisotropie fractionnelle ont pu montrer quelques différences dans les faisceaux de fibres reliant les aires antérieures et postérieures impliquées dans le réseau de la lecture (Klingberg *et al.*, 2000; Deutsch *et al.*, 2005; Niogi et McCandliss, 2006; Steinbrink *et al.*, 2008; Odegard *et al.*, 2009). Les études de tractographie permettent, quant à elles, de reconstruire les faisceaux de fibres. Ce type d'étude suggère l'implication du faisceau arqué, reliant les aires supérieures temporales postérieures et le gyrus frontal inférieur (Vandermosten *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2016). Des corrélations entre l'intégrité des fibres de ce faisceau et les capacités de lecture ont de plus été établies, même dans des échantillons n'incluant que des lecteurs normaux, renforçant l'idée de l'implication du faisceau arqué dans le processus de lecture, et donc l'implication potentielle de son altération dans la dyslexie (Vandermosten *et al.*, 2012).

Cependant, toutes ces structures cérébrales sont relativement plastiques et susceptibles d'être modifiées lors des processus d'apprentissage. De fait, des différences entre les groupes au sein de ces structures pourraient plutôt refléter les conséquences d'une mauvaise lecture tout autant que les causes sous-jacentes de la dyslexie (Dehaene *et al.*, 2010; Carreiras *et al.*, 2009; Thiebaut De Schotten *et al.*, 2012)

1.5 L'étude des sillons corticaux

Si l'on regarde d'autres structures moins spécifiques, les sillons corticaux sont des objets morphologiques formés très tôt au cours du développement cérébral (voir figure 1.4) et qui sont de ce fait des marqueurs potentiels de la dyslexie (Mangin *et al.*, 2004; White *et al.*, 2010), tout en étant des structures faciles d'accès et relativement bien connues, notamment puisqu'il s'agit des structures ayant servi à délimiter les différents lobes du cerveau. En effet, la forme des sillons est fixée lors du développement *in utero* et variera très peu ou pas après la naissance; ce ne sont donc a priori pas des structures susceptibles d'être modifiées lors des processus d'apprentissage, et donc une éventuelle différence entre sujets contrôles et dyslexiques serait plus susceptible de refléter une cause du déficit plutôt qu'une conséquence.

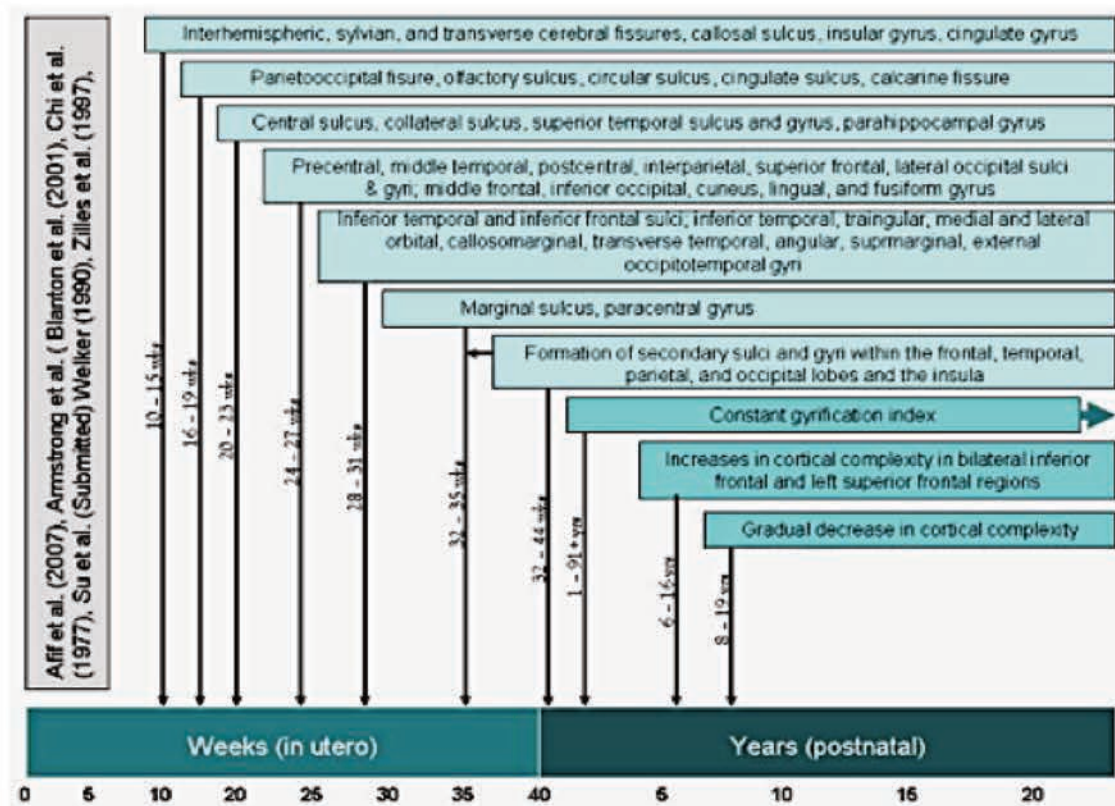


FIGURE 1.4 – Chronologie du plissement cortical (White *et al.*, 2010)

Les sillons sont des objets macroscopiques qui ont très tôt été décrits suite aux études *post-mortem*, donnant naissance aux premiers atlas en format papier, encore utilisés à ce jour (Ono *et al.*, 1990). Les principaux sillons sont répertoriés sur la figure 1.5.

Afin d'étudier en détail les sillons corticaux en IRM, on peut se baser sur la procédure décrite par Mangin *et al.* (2004). Les images initiales sont des images d'IRM pondérées en T1. Pour la plupart, des inhomogénéités dues aux processus d'acquisition peuvent perturber la reconnaissance des structures cérébrales. Une première étape est donc de restaurer les différences d'intensité en fonction du tissu observé (Mangin, 2000). On peut alors segmenter les images en plusieurs parties suivant le type de tissu/matériau biologique (crâne, liquide

céphalo-rachidien, matière grise, matière blanche...), ainsi que séparer les deux hémisphères et le cervelet (Mangin, 1995). Une fois la surface corticale segmentée, une enveloppe du cerveau est obtenue par fermeture morphologique. Cette enveloppe représente la limite externe du cortex où les sillons ont été artificiellement fermés. Les sillons sont alors obtenus par l'intersection entre cette enveloppe et la surface corticale, et l'application d'une squelettisation. Nous obtenons à ce moment-là un squelette en trois dimensions d'objets "sillons", qui sont ensuite divisés en différents segments et enfin identifiés via la comparaison du squelette avec un atlas de position des principaux sillons du cerveau (voir figure 1.6). À partir des graphes ainsi obtenus, on peut avoir accès à un certain nombre de caractéristiques des sillons, comme par exemple leur profondeur ou leur surface.

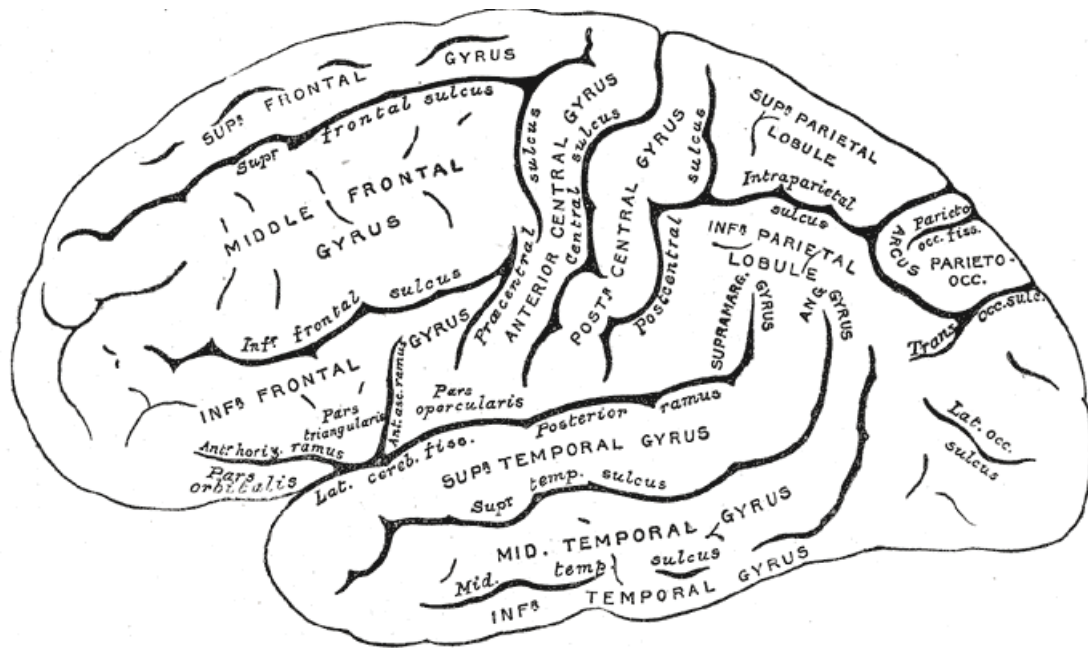
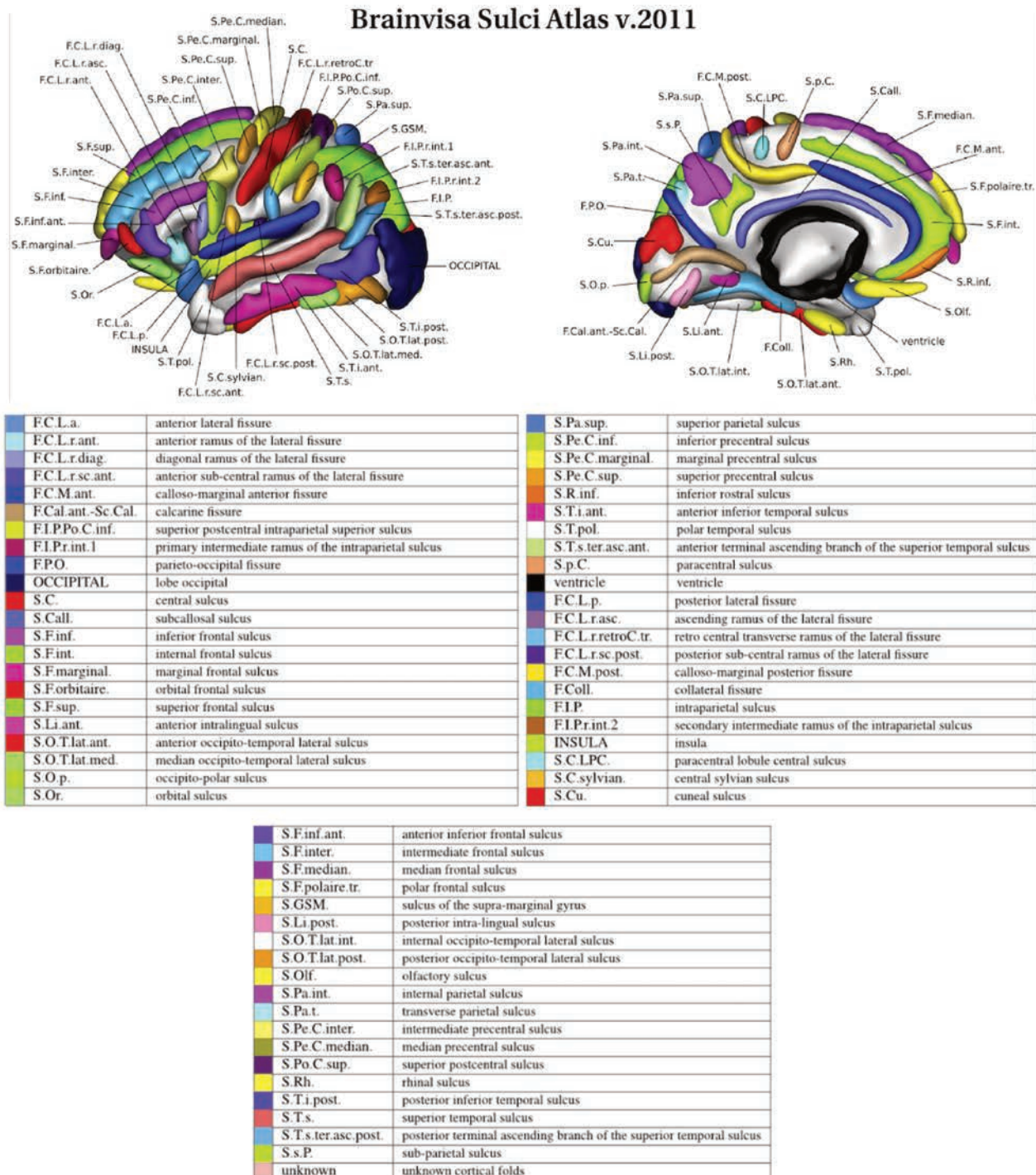


FIGURE 1.5 – Cartographie des principaux sillons et gyri du cortex cérébral (Gray et Lewis, 1918)

Les sillons corticaux, en tant qu'objets facilement observables et classifiables, ont été étudiés dans la population générale comme dans un certain nombre de pathologies. Les principaux sillons du cerveau sont ainsi bien décrits dans la littérature actuelle. Par exemple, de nombreuses études se sont intéressées à la forme de la scissure sylvienne (Barta *et al.*, 1995; Beaton, 1997; Eckert *et al.*, 2002; Jäncke et Steinmetz, 1993; Karbe *et al.*, 1995; Kulynych *et al.*, 1993; Moffat *et al.*, 1998; Preis *et al.*, 1999; Steinmetz *et al.*, 1989; Westbury *et al.*, 1999; Kulynych *et al.*, 1994; Leonard *et al.*, 1998; Jäncke *et al.*, 1994; Steinmetz *et al.*, 1990a,b,c), décrivant précisément les configurations possibles et les asymétries existantes de ce sillon. Des descriptions similaires existent pour le sillon central (Cykowski *et al.*, 2008) et pour le sillon temporal supérieur (Glasel *et al.*, 2011; Ochiai *et al.*, 2004; Leroy *et al.*, 2015; Segal et Petrides, 2012).

Les formes et caractéristiques des sillons étudiés en tant qu'objets sont spécifiques. En effet, si l'on étudie les sillons corticaux, ils peuvent être classés séparément selon leur hémisphère d'origine (Duchesnay *et al.*, 2007) ou selon le sexe du sujet (Duchesnay *et al.*, 2004, 2007).



M. Perrot, D.Rivière, and J.-F. Mangin. Cortical Sulci Recognition and Spatial Normalization. Medical Image and Analysis 2011

FIGURE 1.6 – Atlas de probabilité de position des principaux sillons du cerveau avec leur nom complet ou la nomenclature de BrainVISA. Chaque sillon a 50% de chance de se trouver à l'intérieur de la zone colorée correspondante. (<http://brainvisa.info>)

Les sillons ont été étudiés dans un certain nombre de pathologies spécifiques. Des études ont notamment étudié la morphologie des sillons dans la maladie d'Alzheimer, montrant des différences avec des populations contrôles au niveau de la profondeur et de courbure moyenne des sillons, principalement dans le lobe temporal (Im *et al.*, 2008), des différences d'asymétrie, par exemple dans la scissure sylvienne (Thompson *et al.*, 1998), ainsi que des corrélations entre la forme des sillons et les performances cognitives (Mega *et al.*, 1998).

La schizophrénie a également été un sujet d'études de la forme des sillons, montrant des différences notamment dans la largeur des sillons, les individus schizophrènes ayant souvent des sillons plus larges (Rieder *et al.*, 1979; Pfefferbaum A *et al.*, 1988; Weinberger DR *et al.*, 1979) mais globalement un indice de sulcation moins important (Fujiiwara *et al.*, 2007; Cachia *et al.*, 2008) que les individus contrôles. Une étude a également mis en évidence une différence entre individus contrôles et individus atteints de schizophrénie au niveau de la jonction du sillon temporal supérieur et de sa branche terminale la plus antérieure (Plaze *et al.*, 2009).

On dénombre également quelques études des sillons dans le spectre autistique, répertoriant des différences de profondeur des sillons, notamment des régions insulaires antérieures et de l'operculum frontal (Dierker *et al.*, 2015), ou de la jonction temporo-pariétale (Dierker *et al.*, 2015; Brun *et al.*, 2016), avec une profondeur des sillons réduite dans les échantillons autistes. Un déplacement général des sillons vers la partie antérieure du cerveau a également pu être rencontré chez les sujets atteints d'autisme (Levitt *et al.*, 2003). Enfin, Auzias *et al.* (2014) ont montré de nombreuses différences entre participants contrôles et atteints d'autisme dans le sillon central, le sillon intrapariétal et le sillon frontal médian en utilisant des critères de description géométriques de ces sillons.

Enfin, les sillons ont également été étudiés chez les individus atteints d'épilepsie, montrant des différences de rapports entre l'épaisseur corticale et la profondeur des sillons pré-centraux et post-centraux (Tosun *et al.*, 2015), ainsi que des différences d'organisation générale des sillons dans la région occipito-temporale (Kim *et al.*, 2008).

Un des sillons ayant été le plus étudié, notamment dans les questions de latéralité manuelle, est le sillon central. En effet, il a été établi par un certain nombre d'études des différences de forme et de dimensions de ce sillon entre les droitiers et les gauchers (Cykowski *et al.*, 2008; J. F. Mangin *et al.*, 2004; Amunts *et al.*, 2000a; Klöppel *et al.*, 2010; White *et al.*, 1994; Hopkins *et al.*, 2010). De fait, dans la plupart des cas, le sillon central est plus profond et plus large dans l'hémisphère non dominant (soit dans l'hémisphère gauche chez les droitiers et dans l'hémisphère droit chez les gauchers) (Hervé *et al.*, 2006). On note également des différences au niveau de la forme du sillon. En effet, si l'on considère la position du "nœud de la main" (ou *hand knob* en anglais), on observe qu'il est situé plus haut sur le sillon dans l'hémisphère non-dominant (Sun *et al.*, 2012). Un fait notable dans cette étude est que chez les gauchers contrariés (*ie* les gauchers qui ont été forcés d'écrire de leur main droite), la profondeur et la taille du sillon se rapprochent de celles des droitiers, mais le nœud de la main est positionné au même endroit que chez les gauchers, appuyant l'idée que la forme des sillons est effectivement fixée en amont des processus d'apprentissage.

Enfin, la formation des sillons, soit l'émergence du plissement cortical, peut être due à un certain nombre de facteurs, par exemple l'expansion différentielle des différentes couches du cortex (Richman *et al.*, 1975; Kriegstein *et al.*, 2006), la croissance corticale (Toro et Burnod, 2005), ou encore la tension potentiellement engendrée par les fibres de matière blanche entre les différentes aires corticales (Van Essen, 1997; Hilgetag et Barbas, 2006). Tous ces processus sont susceptibles d'être altérés chez les individus dyslexiques, notamment en conséquence de

l'altération de la migration neuronale. Enfin, concernant le sillon central, Le Goualher *et al.* (2000) ont pu montrer une influence génétique sur la forme générale du sillon.

Ces observations nous ont amené à nous interroger sur les formes des sillons dans la dyslexie. Puisque la forme des sillons peut être en partie conditionnée par la génétique et puisque les formes des sillons sont fixées antérieurement aux processus d'apprentissage, peut-être que la forme de certains sillons situés dans les aires spécifiques de la lecture pourrait-être un bon marqueur de facteurs de risques de la dyslexie.

Cette étude a donc porté sur l'analyse de la morphologie de sillons d'intérêt dans la dyslexie et a été réalisée à l'aide des logiciels BrainVISA et Anatomist, et plus particulièrement de la méthode décrite dans l'article de Mangin *et al.* (2004). Les analyses ont été effectuées sur des images pondérées en T1 obtenues lors de différents projets de recherche en IRM, nous permettant de rassembler un total de 248 sujets divisés en deux groupes : un groupe d'enfants dyslexiques et un groupe contrôle.

1.6 Les sillons d'intérêt dans la dyslexie

J'ai donc ici choisi de m'intéresser aux caractéristiques de trois des sillons principaux du cerveau : le sillon central (SC), la scissure sylvienne (SS) et le sillon temporal supérieur (STS) associé à ses trois branches terminales (BR1, BR2 et BR3), comme représentés dans la figure 1.7.

En effet, comme on peut le voir en comparant les figures 1.7 et 1.2, la scissure sylvienne et le STS sont tous les deux des sillons situés dans les lobes temporaux et pariétaux, et ainsi ils traversent notamment le cortex auditif primaire et l'aire de Wernicke, associée à la compréhension du langage, qui sont deux régions largement impliquées dans le réseau de la lecture. Lors de précédentes études, des différences fonctionnelles et anatomiques ont souvent été observées dans ces zones entre volontaires contrôles et dyslexiques (Eckert, 2004; Kronbichler *et al.*, 2008; Altarelli *et al.*, 2014; Rae *et al.*, 2002).

Le sillon central avait été choisi comme sillon témoin, car il s'agit du sillon ayant été le plus étudié en général et ne recoupant que très peu les régions associées à la lecture (excepté dans sa partie inférieure, où il se situe à la limite du cortex moteur).

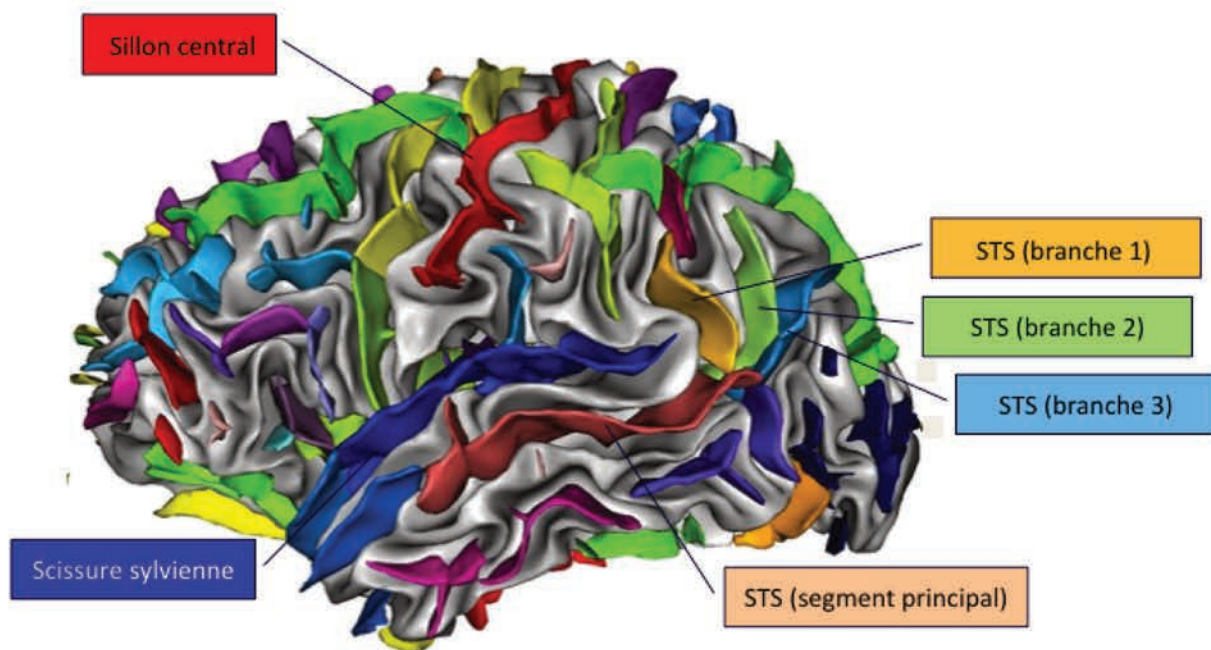


FIGURE 1.7 – Les sillons d'intérêt visualisés avec Anatomist

Dans un registre similaire, une étude a montré des différences anatomiques entre volontaires contrôles et volontaires atteints du syndrome de Turner, un trouble engendrant notamment une dyscalculie, au niveau du sillon intrapariétal (voir figure 1.5), qui est un sillon situé dans une aire mobilisée lors des processus d'apprentissage du calcul (Molko *et al.*, 2003). L'étude des sillons situées dans les régions impliquées dans l'apprentissage de la lecture n'en semble que d'autant plus légitime.

Jusqu'à, présent une seule étude a étudié spécifiquement les sillons corticaux dans la dyslexie (Im *et al.*, 2015). Au cours de celle-ci, Im et son équipe se sont intéressés aux motifs sulcaux dans les régions temporo-pariétale et occipito-temporale dans un groupe de 59 enfants (28 lecteurs avec environ la moitié de dyslexiques et 31 pré-lecteurs ou lecteurs débutants dont environ la moitié avait des antécédents de dyslexie dans leur famille). En travaillant sur la comparaison des motifs sulcaux, méthode qui implique de prendre en compte les interactions entre les différents sillons, ils ont trouvé des motifs atypiques dans le groupe dyslexique et dans le groupe de pré-lecteurs ayant un historique de dyslexie familiale dans les deux régions sur lesquelles ils s'était focalisés. Leurs résultats montrent majoritairement la présence de plus nombreux sillons additionnels de plus petite taille chez ces deux groupes par rapport aux groupes contrôles. Ces résultats étaient alors corrélés avec des mesures de compétences de lecture, montrant un lien manifeste entre neuroanatomie et fonction cérébrale.

Im *et al.* (2015) ont ainsi étudié des motifs globaux dans des régions entières, laissant penser qu'une étude plus spécifique de certains sillons pourrait être appropriée.

C'est donc dans cet esprit que j'ai adopté une approche complémentaire à celle d'Im *et al.*, en décrivant très précisément les dimensions de ces trois sillons d'intérêt. J'ai recherché des différences morphométriques dans ces sillons entre des populations d'enfants contrôles et dyslexiques ayant pour origine trois pays différents : la France, l'Allemagne et la Pologne. La concaténation de ces multiples jeux de données, en prenant soin de contrôler pour l'origine des images, confère à ce travail d'analyse une grande puissance statistique de par le grand nombre d'images analysées (248 participants au total).

Ce travail de thèse décrira donc dans un premier temps le matériel à ma disposition pour cette étude ainsi que les méthodes mises en œuvre, puis je vous présenterai les principaux résultats obtenus pour chacun des trois sillons étudiés et, enfin, une réflexion sur les implications de ces résultats sera proposée. Un deuxième travail était initialement prévu avec une étude des oscillations du cortex auditif en MEG, cependant, suite à des soucis techniques lors du pré-traitement des données, l'obtention des résultats a été délayée, ne me permettant pas de les présenter ici. Le travail fourni sur cette deuxième étude sera présenté dans une annexe dédiée à la fin de ce manuscrit.

Chapitre 2

Matériel et méthodes

2.1 Participants

2.1.1 Français

Deux groupes d'enfants ont participé à notre expérience : un premier groupe de 32 contrôles (18 garçons) et 29 dyslexiques (15 garçons) et un second groupe de 19 contrôles (10 garçons) et 22 dyslexiques (15 garçons). D'autres analyses neuroanatomiques sur ces ensembles de données ont déjà été publiées auparavant (Altarelli *et al.*, 2013; Jednoróg *et al.*, 2012, 2014; Altarelli *et al.*, 2014).

Tous les participants dyslexiques avaient été diagnostiqués par un centre spécialisé dans les troubles des apprentissages (Dr Billard, CHU Bicêtre).

Aucun enfant ayant eu des troubles psychiatriques ou neurologiques ou ayant des déficits auditifs ou visuels n'a été inclus. Le QI non verbal devait être dans la moyenne (QI non verbal général supérieur à 80).

Le niveau de lecture a été déterminé en utilisant le test français standardisé L'Alouette (Lefavrais, 1967) et les enfants diagnostiqués dyslexiques devaient avoir un retard de lecture supérieur ou égal à 18 mois.

Les enfants et leurs parents ont donné leur consentement informé par écrit avant les tests. Toutes les procédures ont reçu l'approbation du comité d'éthique local (CPP Bicêtre).

2.1.2 Allemands

De même, deux groupes d'enfants ont participé à l'expérience. Un premier groupe était composé de 16 contrôles (9 garçons) et 10 dyslexiques (9 garçons). Un deuxième groupe était composé de 10 contrôles (7 garçons) et 35 dyslexiques (15 garçons).

Aucun enfant ayant eu des troubles neurologiques ou psychiatriques ou présentant des troubles auditifs ou visuels non corrigés n'a été inclus. Le QI non verbal devait être dans la moyenne (QI non verbal général supérieur à 80).

Pour le premier groupe, les enfants étaient considérés comme des lecteurs normaux si leur score de lecture au test standard allemand "Würzburger Leise Leseprobe" (Küspert et

Schneider, 1998) était au dessus du 25^{ème} percentile. Les autres enfants ont été considérés comme dyslexiques.

Pour le deuxième groupe, les enfants dyslexiques ont été diagnostiqués par le personnel de l'étude en se basant sur le test de lecture standardisé allemand "Salzburger Lese Screening" (SLS) (Mayringer et Wimmer, 2003). Les enfants ayant obtenu un score en dessous de 1.5 déviation standard de moins que la moyenne ont été considérés comme dyslexiques. De plus, les enfants dyslexiques ont en moyenne obtenu des performances moindres à des tests de conscience phonologique et/ou des tests d'attention standards.

Les enfants et leurs parents ont donné leur consentement informé par écrit avant les tests. Toutes les procédures expérimentales ont été approuvées par le comité d'éthique local (Faculté de médecine, RWTH Aachen University).

2.1.3 Polonais

81 enfants polonais ont participé à l'étude : 47 dyslexiques (27 garçons) et 34 contrôles (12 garçons).

Aucun enfant ayant eu des troubles neurologiques ou psychiatriques ou présentant des troubles auditifs ou visuels n'a été inclus. Le QI non verbal devait être dans la moyenne (QI non verbal général supérieur à 85). La plupart des enfants avaient déjà reçu un diagnostic de dyslexie développementale indépendamment.

Les capacités de lecture ont été évaluées à l'aide de la batterie de tests standardisés utilisée en Pologne pour le diagnostic de la dyslexie (Bogdanowicz *et al.*, 2008). Les participants devaient lire à haute voix des mots isolés aussi rapidement et précisément que possible. Une mesure du nombre de mots lus correctement par minute a alors été utilisée.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'Université médicale de Varsovie et les enfants et leurs parents ont donné leur consentement informé par écrit.

2.1.4 Résumé

En comptant tous les participants des trois pays, l'ensemble de la base de donnée comptait donc 248 enfants. La répartition de ces derniers est présentée en 2.1, tandis que les âges moyens pour chaque groupe figurent en table 2.2.

TABLE 2.1 – Résumé du nombre de participants par pays, par sexe et par groupe

Pays	Français		Allemands		Polonais	
Sexe Groupe	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Contrôles	23	23	10	16	22	12
Dyslexiques	21	30	21	23	20	27

TABLE 2.2 – Âge moyen des participants par pays, par sexe et par groupe (en mois)

Pays	Français		Allemands		Polonais	
Sexe Groupe	Garçons	Filles	Garçons	Filles	Garçons	Filles
Contrôles	128.2 ($\pm$ 18)	126.0 ($\pm$ 13)	118.2 ($\pm$ 6,0)	113.5 ($\pm$ 8,1)	124.0 ($\pm$ 12)	125.1 ($\pm$ 11)
Dyslexiques	128.2 ($\pm$ 15)	127.0 ($\pm$ 15)	119.5 ($\pm$ 7,3)	117.9 ($\pm$ 6,9)	124.0 ($\pm$ 9,8)	121.5 ($\pm$ 11)

2.2 Procédure d'imagerie

2.2.1 Français

Les enfants du premier groupe ont suivi un examen sur un scanner à 3 Tesla Siemens Tim Trio (Erlangen, Allemagne) pour l'acquisition des images structurales. Des images cerveau entier ont été acquises en utilisant une antenne à 32 canaux (paramètres de séquences T1 : matrice d'acquisition = $230 \times 230 \times 224$, TR = 2,300 ms, TE = 3,05 ms, angle de basculement = 9 degrés, FOV = 230 mm, taille des voxels = $0,9 \times 0,9 \times 0,9$ mm).

Pour le deuxième groupe d'enfants, l'imagerie par résonance magnétique a été réalisée sur la même machine (Siemens Tim Trio 3T) mais avec une antenne à 12 canaux et des paramètres d'acquisition différents (matrice d'acquisition = $256 \times 256 \times 176$, TR = 2,300 ms, TE = 4,18 ms, angle de basculement = 9 degrés, FOV = 256 mm, taille des voxels = $1 \times 1 \times 1$ mm).

2.2.2 Allemands

Pour le premier groupe, les données ont été acquises avec un scanner Siemens Avanto 1,5 Tesla (Erlangen, Allemagne). Des images cerveau entier ont été acquises avec une antenne birdcage standard (paramètres de séquences T1 : matrice d'acquisition = $256 \times 256 \times 170$, TR = 2,200 ms, TE = 3,93 ms, angle de basculement = 15 degrés, FOV = 256 mm, taille des voxels = $1 \times 1 \times 1$ mm).

Pour le deuxième groupe, les données ont été acquises avec un scanner Siemens Trio 3 Tesla (Erlangen, Allemagne). Des images cerveau entier ont été acquises avec une antenne birdcage standard (paramètres de séquence T1 : matrice d'acquisition = $256 \times 256 \times 176$, TR = 1,900 ms, TE = 2,52 ms, angle de basculement = 9 degrés, FOV = 256 mm, taille des voxels = $1 \times 1 \times 1$ mm).

2.2.3 Polonais

Pour tous les enfants, des images cerveau entier ont été acquises avec un scanner Siemens Avanto 1,5 Tesla (Erlangen, Allemagne) et une antenne 32 canaux (paramètres de séquence T1 : matrice d'acquisition = $256 \times 256 \times 192$, TR = 1,720 ms, TE = 2,92 ms, angle de basculement = 9 degrés, FOV = 256, taille des voxels = $1 \times 1 \times 1$ mm).

2.3 Reconstruction des images corticales

La reconstruction des surfaces corticales a été réalisée avec le logiciel d'analyses d'images FreeSurfer (dont la documentation et le téléchargement gratuits sont disponibles en ligne à l'adresse suivante : <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Les détails techniques de ces procédures sont décrits dans des publications antérieures (Dale et Sereno, 1993; Dale *et al.*, 1999; Fischl et Dale, 2000; Fischl *et al.*, 1999a,b, 2001, 2002, 2004a,b; Han *et al.*, 2006; Jovicich *et al.*, 2006; Reuter *et al.*, 2010, 2012; Segonne *et al.*, 2004).

Les segmentations de matière grise et matière blanche (interface matière grise/liquide céphalo-rachidien et interface matière blanche/matière grise) ont été effectuées avec un algorithme automatique. Pour les données françaises, une correction manuelle avait été réalisée suivant la description de l'article d'Altarelli *et al.* (2013).

Les données ont ensuite été importées dans le logiciel BrainVISA (Cointepas *et al.*, 2010; Fischer *et al.*, 2012; Geffroy *et al.*, 2011; Rivière *et al.*, 2009, 2011) pour les manipulations suivantes.

Une image au sein des données polonaises et une image au sein des données allemandes n'étaient pas exploitables pour effectuer une reconstruction précise des sillons (probablement à cause de mouvements des enfants lors de l'acquisition) et ont donc été exclues des analyses.

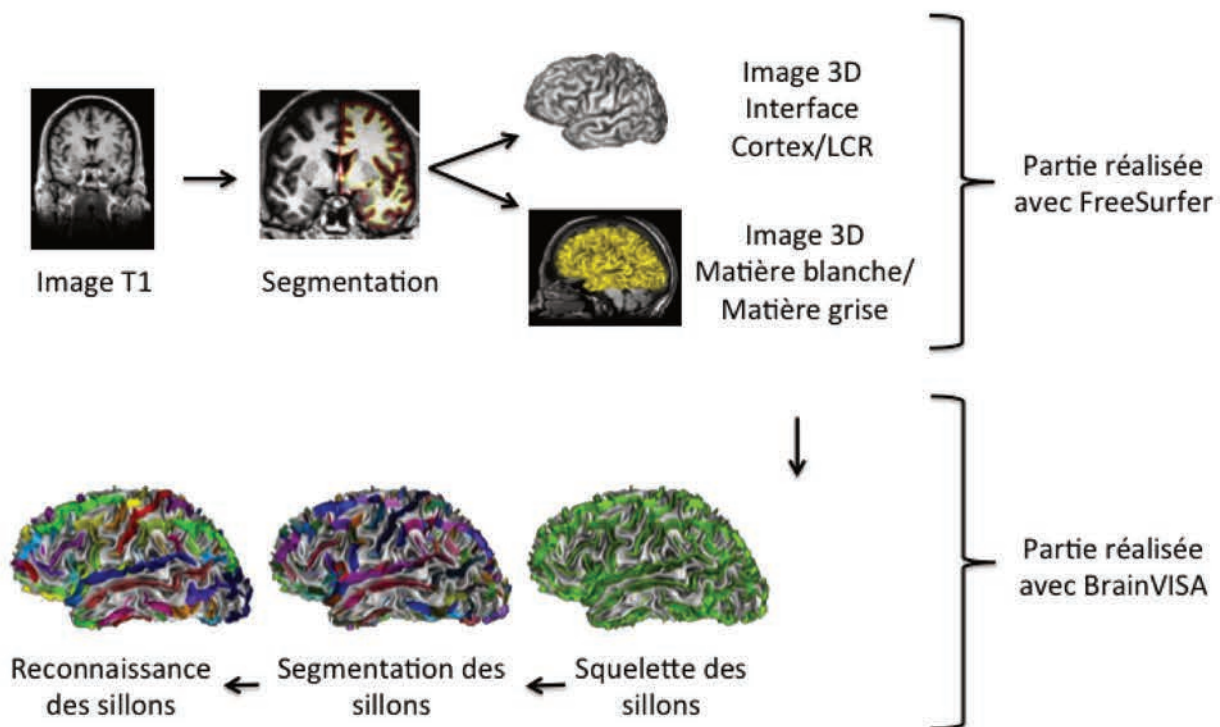


FIGURE 2.1 – Les étapes du traitement des images depuis l'acquisition T1 jusqu'à la reconnaissance des sillons

2.4 Reconnaissance des sillons et extraction des données

Les données ont été traitées en utilisant BrainVISA 4.3.0, logiciel dans lequel on trouve un algorithme qui reconnaît automatiquement les principaux sillons du cerveau (Rivière *et al.*, 2011; Mangin *et al.*, 2004). La visualisation des graphes créés pour chaque sillon a été possible grâce à Anatomist 4.3.0 (figure 1.7).

Le sillon central était représenté par un graphe marqué « S.C. » (pour sillon central). Ce sillon marque la séparation entre le lobe frontal (antérieur) et le lobe pariétal (postérieur) du cerveau.

La scissure sylvienne était représentée par un graphe marqué « F.C.L.p » (pour fissure controlatérale postérieure). Elle marque la séparation entre les lobes frontaux et pariétaux (partie supérieure) et les lobes temporaux et occipitaux (partie inférieure) du cerveau.

Le sillon temporal supérieur était représenté par quatre graphes (au plus) qui définissaient quatre parties principales du sillon, s'étendant sur les lobes temporaux et pariétaux (du plus antérieur au plus postérieur et de haut en bas) :

- un graphe marqué « STS », correspondant au segment principal du sillon. Cette partie est majoritairement horizontale et s'étend depuis la partie postérieure du sillon temporal polaire jusqu'à l'extrémité postérieure de la scissure sylvienne.
- un graphe marqué « S.GSM », correspondant à la première branche terminale (ou postérieure) ascendante du sillon.
- un graphe marqué « STS.ter.asc.ant », correspondant à la deuxième branche terminale ascendante du sillon.
- un graphe marqué « STS.ter.asc.post », correspondant à la troisième branche terminale ascendante du sillon.

Du fait de la grande variabilité de morphologie des sillons entre les individus et parce que l'algorithme est calibré pour des adultes plutôt que pour des enfants, il a été nécessaire de vérifier manuellement certains graphes et de les corriger lorsque c'était nécessaire. Ce travail a été réalisé sur chaque hémisphère.

Les corrections ont été effectuées suivant des critères stricts afin de rendre l'étude reproductible relativement facilement :

- Retirer des labels d'intérêt les sillons trop superficiels pour être considérés comme des sillons majeurs. Ont été considérés comme trop superficiels les sillons pour lesquels la profondeur maximale était inférieure à la moitié de la profondeur moyenne des sillons d'intérêt.
- Pour la partie antérieure du STS : le sillon temporal polaire a été coupé et sa partie postérieure renommée en STS principal lorsqu'elle était en arrière de l'extrémité antérieure de la scissure sylvienne. En effet, il existe souvent une interruption entre le segment polaire et le segment principal. Elle se produit généralement à la verticale de la jonction des segments F.C.L.a (fissure controlatérale antérieure) et F.C.L.p de la

scissure sylvienne. Pour les hémisphères où les segments polaires et principaux ne sont pas interrompus, j'ai donc coupé arbitrairement en suivant la jonction entre F.C.L.a et F.C.L.p.

- Vérifier quand la première branche du STS semblait absente si elle l'était effectivement ou si l'algorithme l'avait identifiée à tort comme premier rameau descendant du sillon intrapariétal (SIP).
- Le sillon principal du STS est normalement parallèle à la scissure sylvienne et ne dépasse a priori pas en arrière de l'extrémité postérieure de celle-ci. S'il a fallu couper le sillon principal, la coupure a été réalisée, par ordre de priorité, au niveau de la jonction avec une autre branche s'il y en avait une, au niveau du coude s'il y en avait un, au niveau d'une jonction imaginaire en traçant le prolongement des autres branches, ou, en dernier recours, en s'aidant du niveau de la jonction sur l'autre hémisphère. Dans ces cas-là, le logiciel avait le plus souvent fait une erreur de labellisation concernant la deuxième branche terminale que l'algorithme n'avait pas identifiée, la partie postérieure à la coupure effectuée a donc été renommée en deuxième branche terminale ascendante.
- Vérifier si les trois branches du STS avaient été correctement labellisées (je me suis basée pour cela sur le travail de Segal et Petrides (2012) : trois branches postérieures ont été comptées s'il y avait effectivement trois sillons de profondeurs équivalentes à celle du sillon principal. La première branche était antérieure au premier rameau descendant du sillon intrapariétal. La seconde branche était située entre les deux rameaux descendants du SIP. La troisième branche était postérieure au deuxième rameau descendant du SIP. Lorsqu'il n'y avait que deux branches terminales du STS, ces branches ont été nommées en s'appuyant préférentiellement sur leur position par rapport aux rameaux descendants du SIP, ou sur leur position par rapport à leurs homologues sur l'autre hémisphère (en prenant en compte le fait que les branches pouvaient être un peu plus postérieures sur l'hémisphère gauche).

Les dimensions quantitatives des sillons ont été extraites en utilisant la fonction "statistiques morphométriques" du logiciel, nous donnant accès aux mesures de surface et de profondeurs moyenne et maximales des sillons dans le référentiel natif de chaque participant (figure 2.2).



FIGURE 2.2 – Les mesures effectuées sur chaque sillon d'intérêt

En plus de cela, j'ai codé manuellement pour chaque hémisphère quelques critères morphologiques pouvant être des marqueurs anatomiques d'intérêt potentiel :

- Pour le sillon central : si la partie inférieure du sillon était connectée avec la scissure sylvienne. (voir figure 2.3)
- Pour la scissure sylvienne : la configuration de la partie postérieure du sillon suivant deux classifications différentes. L'une a été définie par notre équipe et prenait en compte uniquement la scissure sylvienne : elle présentait trois configurations suivant la présence d'une unique branche postérieure ascendante, d'une unique branche postérieure horizontale ou de deux branches postérieures (voir figure 2.4). L'autre correspondait à la classification décrite par Steinmetz (Steinmetz *et al.*, 1990a) et prenait en compte tout le motif des sillons de la région pariéto-operculaire en décrivant quatre configurations différentes (voir figure 2.5).
- Pour le STS : le nombre d'interruptions du sillon principal (voir figure 2.3), le nombre de branches terminales (voir figure 2.6), lesquelles des branches terminales étaient continues avec le segment principal (voir figure 2.6) et laquelle des branches terminales continues avec le segment principal était la branche principale.

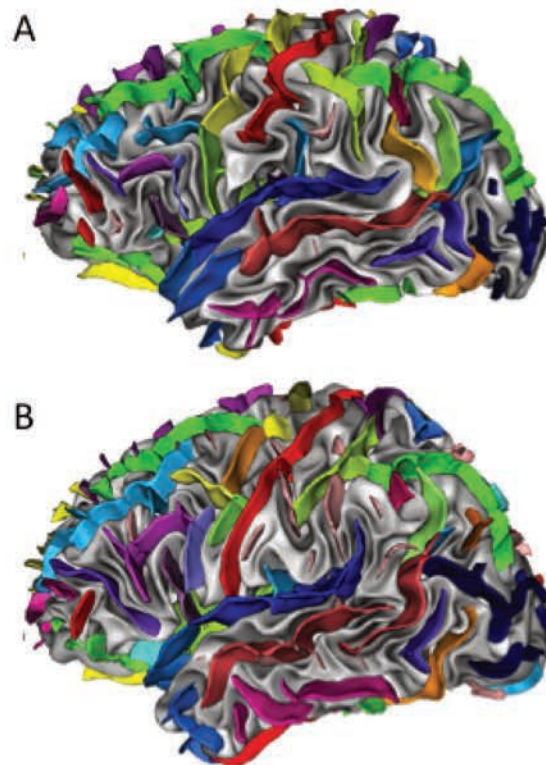


FIGURE 2.3 – Illustration de deux types de critères. Connexion entre le sillon central et la scissure sylvienne : A- Non connecté; B- Connecté. Continuité du STS : A- Continu; B- Discontinu en deux morceaux, soit avec une interruption.

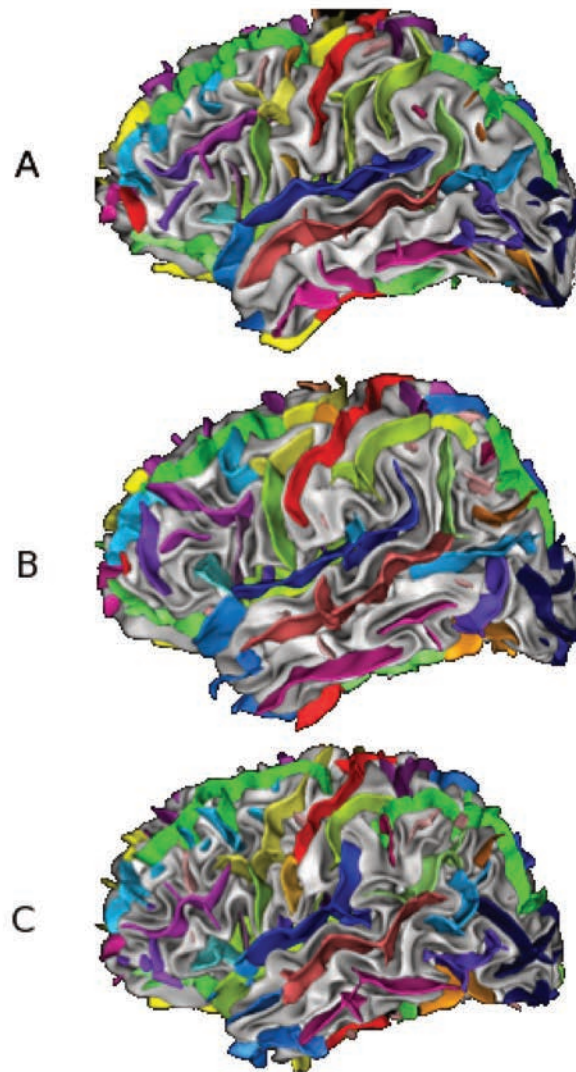


FIGURE 2.4 – Les trois configurations possibles de la scissure sylvienne. A- configuration horizontale : la partie postérieure du sillon est horizontale ; B- configuration ascendante : la partie postérieure du sillon est coudée et on observe une branche ascendante ; C- configuration double : la partie postérieure du sillon se scinde en une branche ascendante et une branche descendante.

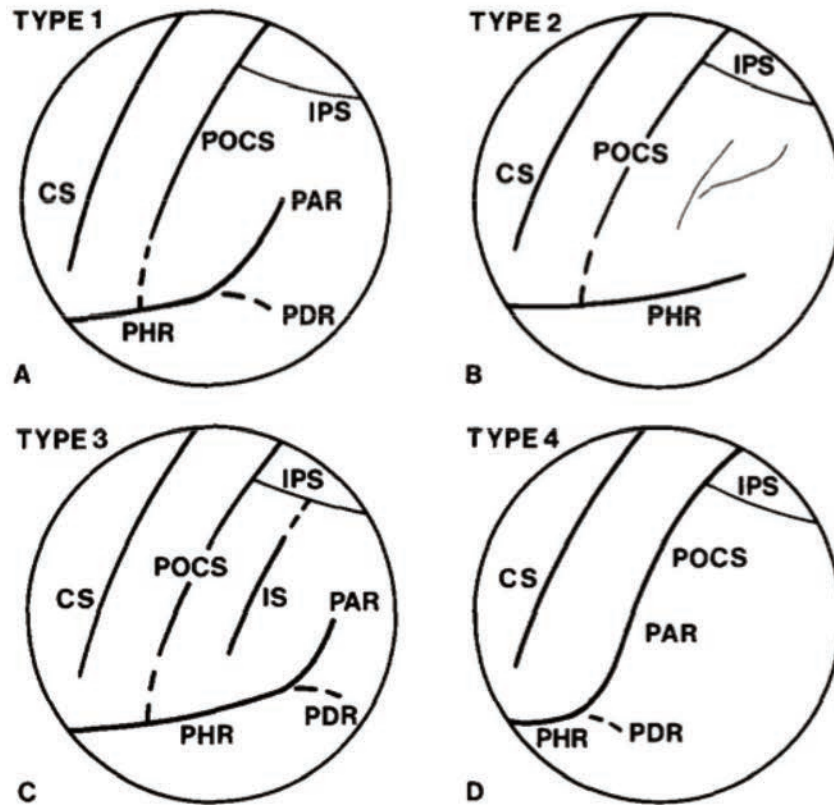


FIGURE 2.5 – Les quatre types de configuration de la région périssylvienne d'après Steinmetz *et al.* (1990a). A- Type 1 : le sillon postcentral (POCS) est le premier sillon antérieur au rameau postérieur ascendant (PAR, correspondant à une branche postérieure ascendante de la scissure sylvienne) ; B- Type 2 : absence de PAR (correspondant à une branche postérieure horizontale de la scissure sylvienne) ; C- Type 3 : un sillon pariéto-operculaire intermédiaire (IS) est interposé entre le POCS et la PAR. Dans la plupart des cas de type 3, la branche postérieure horizontale (PHR) était considérablement plus longue que dans les types 1 ou 4 ; D- Type 4 : une transition directe existe entre le POCS et la PAR. La PHR était considérablement plus courte que dans les types 1-3. PDR signifie rameau postérieur descendant, CS sillon central et IPS sillon intrapariétal.

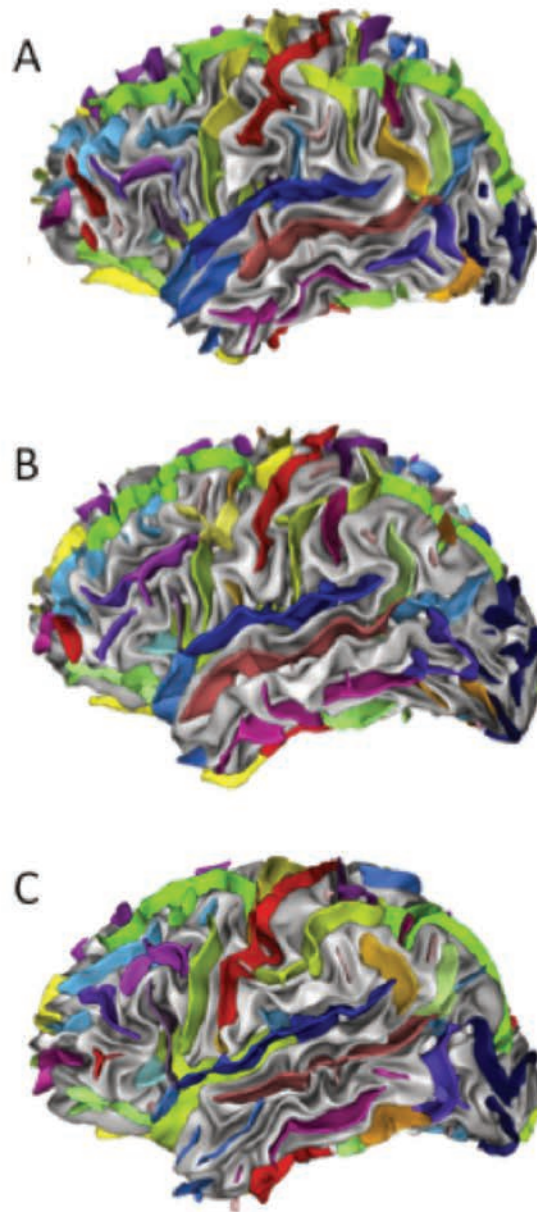


FIGURE 2.6 – Illustration de deux propriétés des branches postérieures du STS. D’abord, la présence effective des branches : en A et C, les trois branches terminales sont présentes. En B, seules deux branches (la deuxième et la troisième) sont présentes. Ensuite, pour les branches qui sont présentes, leur continuité avec le segment principal : en A, les trois branches sont continues avec le segment principal. En C, seule la deuxième et la troisième sont continues avec le segment principal : la première est présente, mais non connectée à la partie principale du sillon.

2.5 Statistiques

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 20.

J'ai d'abord analysé la surface totale du cortex (SurfTot) comme mesure globale contrôle, puis, pour chaque sillon, trois mesures continues : la surface du sillon, sa profondeur moyenne et sa profondeur maximale.

Ces mesures ont été analysées avec des ANOVAs à mesures répétées avec comme paramètres l'hémisphère (Hemi), comme facteur intra-sujet, le sexe, le groupe et l'IRM utilisé comme facteurs inter-sujets et l'âge et la surface totale du cortex comme covariables. La variable IRM était une variable catégorielle qui pouvait prendre 5 valeurs correspondant aux 5 ensembles de paramètres d'acquisitions différents. Comme cette variable prenait en compte les différences de pays/langage, ce facteur n'a pas été entré en tant que tel. Les valeurs absentes (par exemple une branche présente dans un hémisphère mais pas dans l'autre) ont été traitées comme valeurs manquantes par SPSS et n'ont donc pas été incluses dans le modèle.

J'ai suivi l'approche statistique générale proposée par O'Brien *et al.* (2011)

Comme étape préliminaire, parce qu'il est important de modéliser de façon appropriée la relation entre mesure locale et mesure globale du cerveau et entre mesure locale du cerveau et âge, j'ai testé pour chaque mesure locale sa relation avec la surface totale du cortex et avec l'âge en testant les deux modèles linéaire ou quadratique. J'ai alors choisi le meilleur modèle pour l'âge et la surface totale du cortex pour chaque variable locale.

Ensuite j'ai testé le modèle suivant incluant tous les effets principaux qinsi que certaines interactions d'intérêt potentiel :

$$\begin{aligned}
 Loc = & B_0 + B_1Age + B_2SurfTot + B_3Sexe + B_4Groupe + B_5Hemi + B_6IRM \\
 & + B_7Sexe \times Groupe + B_8Groupe \times Hemi + B_9Sexe \times Hemi \\
 & + B_{10}Sexe \times Groupe \times Hemi \\
 & + B_{11}[Age \times Groupe] + B_{12}[Age \times Sexe] \\
 & + B_{13}[Sexe \times SurfTot] + B_{14}[Groupe \times SurfTot] \\
 & + [AIH]
 \end{aligned}$$

Avec *Loc* la variable locale considérée et *AIH* les autres interactions possibles avec l'effet d'hémisphère. Compte tenu du fait qu'on considère les interactions entre crochets comme ayant peu d'intérêt intrinsèque, j'ai utilisé une procédure de retrait de facteurs pas à pas (en retirant les variables ayant les plus hautes valeurs de p , soit $p > 0,20$). Tous les autres effets principaux et interactions doivent être contrôlés car ils présentent un intérêt théorique ou un effet important sur la variable considérée et donc seront gardés dans le modèle.

Les variables qualitatives (décrites en 2.4) ont été analysées en utilisant des régressions logistiques avec le groupe et le sexe en tant que facteurs ainsi que l'âge et la surface totale du cortex en tant que covariables.

J'ai utilisé la même approche que pour les variables quantitatives, en testant le modèle suivant avec tous les effets principaux et interactions d'intérêt potentiel, puis en enlevant les interactions entre crochets suivant une procédure de retrait de facteurs pas à pas :

$$P(Loc) = \frac{e^X}{1 + e^X}$$

Avec X défini comme :

$$\begin{aligned} X = & B_0 + B_1 Age + B_2 SurfTot + B_3 Sexe + B_4 Groupe + B_5 Sexe \times Groupe \\ & + B_6 [Groupe \times SurfTot] + B_7 [Sexe \times SurfTot] \\ & + B_8 [Groupe \times Age] + B_9 [Sexe \times Age] \end{aligned}$$

Pour tester l'effet d'hémisphère pour certaines variables d'intérêt, j'ai utilisé des tests de Fisher exacts comparant la distribution des effectifs deux à deux pour chaque condition (par exemple, pour tous les enfants, ou au sein de chaque groupe).

— Résumé des tests statistiques exploratoires —

Pour la partie exploratoire de cette étude un certain nombre de tests ont été effectués :

- Le sillon central $\times$ 3 mesures = 3 tests
- La scissure sylvienne $\times$ 3 mesures = 3 tests
- [Le STS + ses 3 branches terminales] $\times$ 3 mesures = 12 tests

Soit 18 mesures quantitatives.

- 1 critère pour le sillon central
- 2 critères pour la scissure sylvienne
- 4 critères pour le STS et ses branches

Soit 7 mesures qualitatives.

On a donc utilisé 25 tests statistiques au total.

Compte tenu des nombreux tests statistiques effectués pour les trois différents sillons, j'ai appliqué une correction de Bonferroni pour les vingt-cinq mesures réalisées, portant la limite de significativité à $p = \frac{0,05}{25} = 0,002$. Dans la suite de ce document, les valeurs de p présentées sont des valeurs brutes et il faudra donc considérer un résultat comme significatif seulement si sa valeur de p est inférieure à 0,002 pour les tests exploratoires (pour les tests post-hoc et les tests ciblés nous avons conservé une valeur classiquement retenue de $p = 0.05$).

Chapitre 3

Mesures globales et analyses préliminaires

J'ai commencé par analyser les différences de groupe, de sexe et d'hémisphère de la surface totale du cortex grâce à un modèle général linéaire (en déclarant l'âge comme covariable).

J'ai observé que les garçons avaient une plus grande surface corticale que les filles ($D = 19.905$, $ddl = 1$, $p = 0.000013$) et que les contrôles avaient une plus grande surface corticale que les dyslexiques ($D = 5.244$, $ddl = 1$, $p = 0.023$). J'ai considéré ce résultat comme significatif, car bien que la valeur de p soit au dessus de 0.002, la mesure de surface du cortex était une variable ciblée et ne faisait pas partie de la procédure exploratoire. Ces résultats sont présentés dans la figure 3.1.

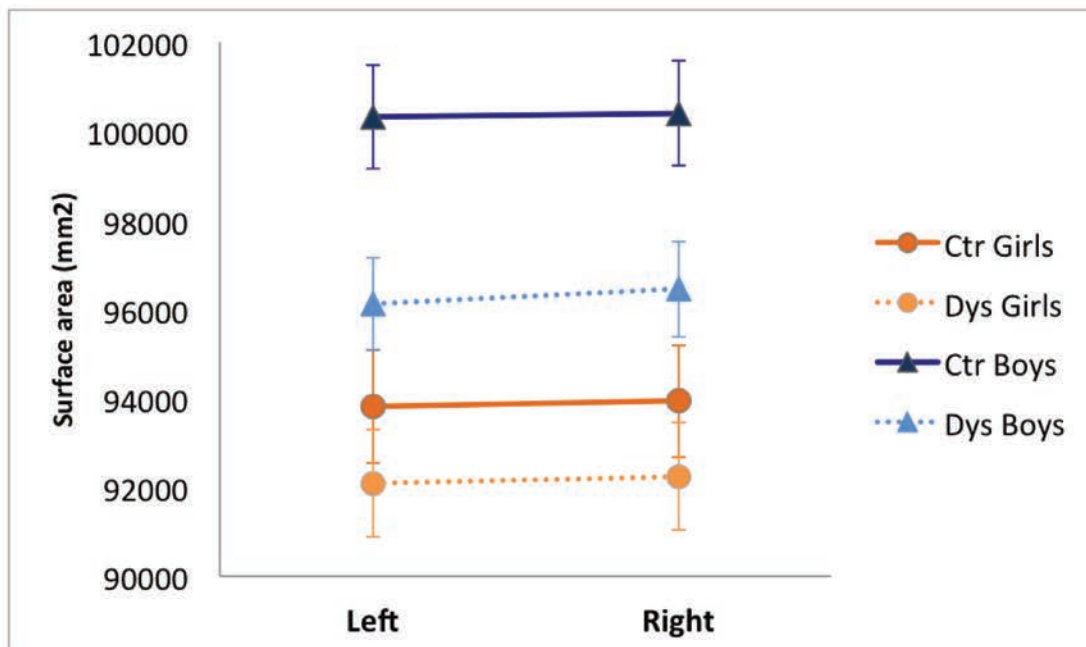


FIGURE 3.1 – Moyennes de la surface du cortex pour chaque sexe et groupe séparées par hémisphère, sexe et groupe. Les groupes contrôles sont en traits pleins et les groupes dyslexiques sont en traits pointillés. Les garçons sont en bleu et les filles en orange. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard des moyennes.

J'ai aussi remarqué qu'il existait un effet dû aux groupements des différentes études (par exemple un effet du matériel utilisé pour acquérir les images (combinaison scanner IRM et antenne), un effet d'exposition à la langue locale, ou encore un effet de différences démographiques entre les populations recrutées) laissant supposer une différence en terme de surface du cortex entre les différentes populations étudiées ($D = 36.425$, $ddl = 4$, $p < 0.000001$). Ces résultats sont présentés sur la figure 3.2, où l'on observe que le premier groupe d'enfants français semble avoir une surface corticale plus réduite que les autres groupes.

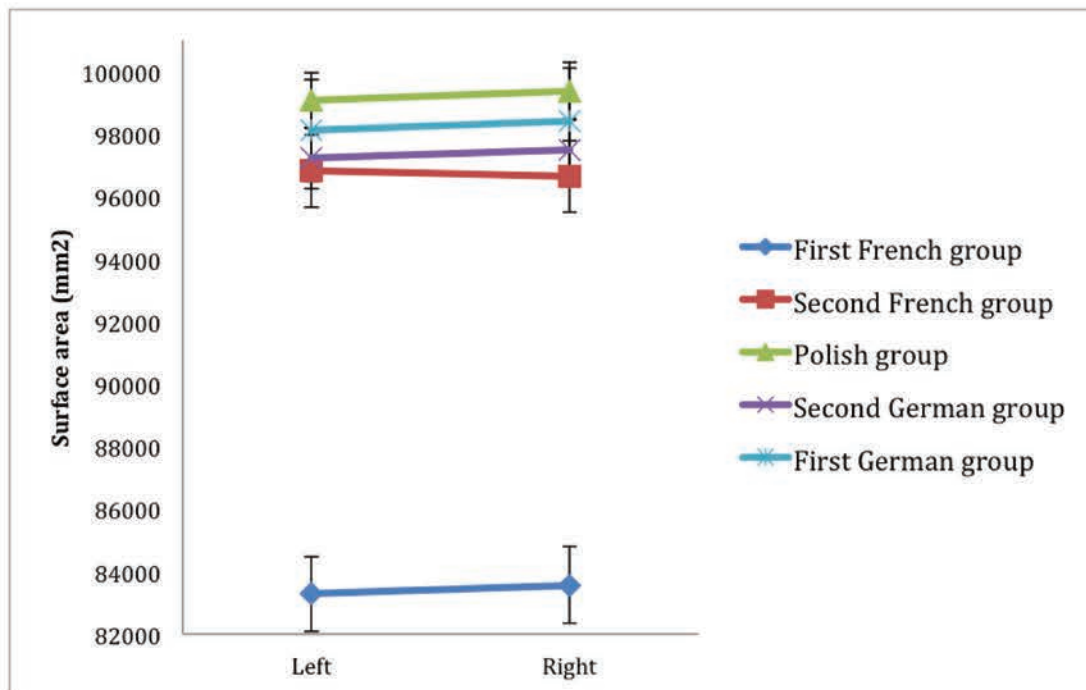


FIGURE 3.2 – Moyennes de la surface du cortex pour chaque ensemble de données séparées par hémisphère. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard des moyennes.

L'effet observé est bien lié au premier groupe d'enfants français : si l'on les retire de l'analyse, on n'observe plus de différence entre les études ($D = 1.796$, $ddl = 3$, $p = 0.149$).

Notre première hypothèse concernant cet effet était un effet de l'âge des participants. En effet, on sait que la surface du cortex est globalement corrélée avec l'âge tant que le cerveau n'a pas atteint sa taille adulte. Cependant, si l'on se réfère aux normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le périmètre crânien atteint son maximum avant l'âge auquel les images ont été acquises, même pour les enfant les plus jeunes (voir figure 7.2 en annexe, le plateau serait atteint aux alentours de 5 ans). Quoi qu'il arrive, les enfants du premier groupe n'étaient en moyenne pas plus jeunes que les enfants des études allemandes ou polonaises (voir figure 3.3). De plus, l'âge avait été pris en compte dans le modèle, donc l'effet mesuré ici n'est donc *a priori* pas dû à la différence d'âge entre les participants des différentes études ($D = 0.967$, $ddl = 1$, $p = 0.326$).

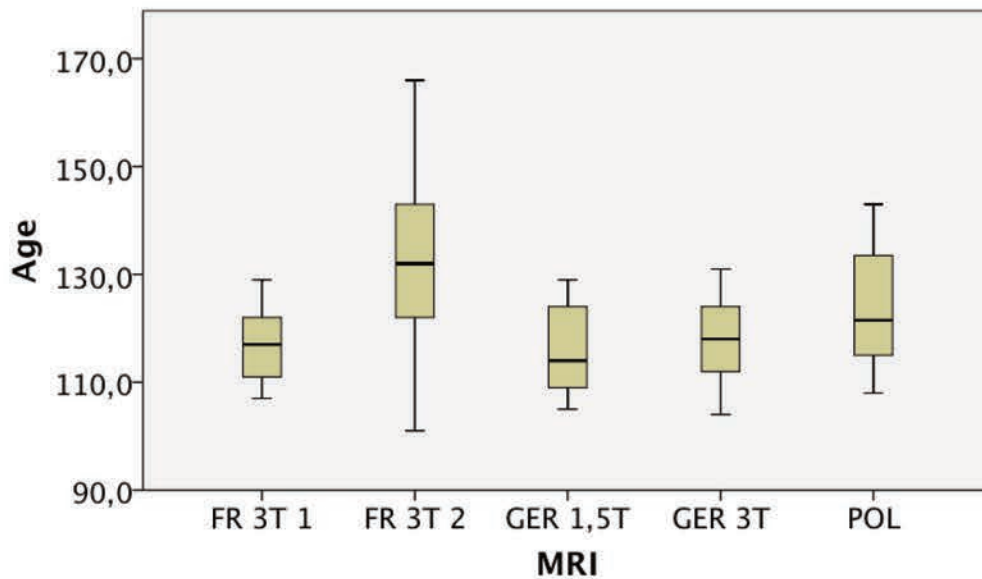


FIGURE 3.3 – Moyennes de l'âge (en mois) des participants suivant les différents ensembles de données. FR 3T 1 correspond au premier groupe français, FR 3T 2 au second groupe français, GER 1,5T au premier groupe allemand, GER 3T au second groupe allemand et POL au groupe polonais.

Une autre hypothèse était que la plus faible surface corticale pouvait être induite par la présence d'*outliers* dans le groupe de la première étude française, ce qui n'est pas le cas comme présenté sur la figure 3.4.

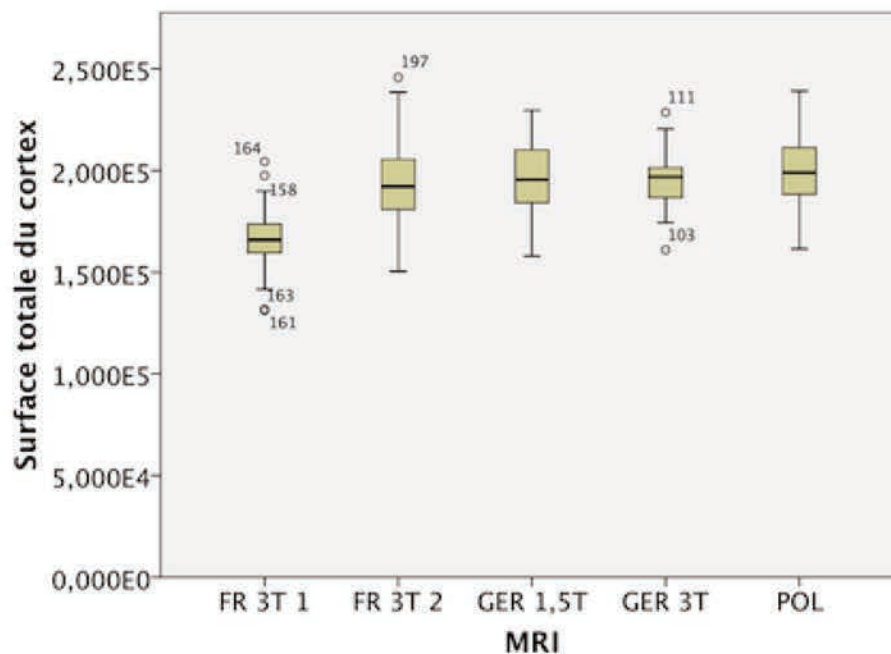


FIGURE 3.4 – Moyennes de la surface du cortex pour les différents ensembles de données. FR 3T 1 correspond au premier groupe français, FR 3T 2 au second groupe français, GER 1,5T au premier groupe allemand, GER 3T au second groupe allemand et POL au groupe polonais.

Enfin, les enfants du premier groupe de français faisaient partie d'une étude visant également à analyser les effets du statut socio-économique parental sur la dyslexie, les enfants présents dans cette étude proviennent donc en moyenne d'un milieu socio-économique moins favorisé. J'ai donc testé à nouveau le modèle en incluant uniquement les enfants dont les parents avaient un statut socio-économique élevé.

On obtient cependant le même résultat que précédemment, à savoir un effet de la provenance des données avec une plus faible surface corticale chez les enfants de la première étude sans effet de l'âge ($D = 20.954$, $ddl = 4$, $p < 0,000001$). Une dernière hypothèse serait que lors de cette étude, les participants ont tous été recrutés dans des milieux socio-économiques moins favorisés, l'échelle de statut socio-économique parental ne correspondrait alors pas entre les deux études françaises et cela pourrait alors expliquer, au moins partiellement, la plus faible surface corticale chez les enfants de la première étude française.

Chapitre 4

Le sillon central

4.1 Mesures quantitatives

Concernant les grandeurs quantitatives, j'ai observé quelques différences dans la surface ou la profondeur maximale du sillon central, mais aucune n'est encore significative après une correction pour tests multiples, comme présenté dans les tables 4.1 et 4.2.

TABLE 4.1 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l'analyse des variables locales du sillon central. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
Surface	SurfTot ² < 0.000 001	Âge 0.439	0.954	0.169	0.485	0.085
Profondeur maximale	SurfTot < 0.000 001	Âge 0.399	0.914	0.847	0.136	< 0.000 001
Profondeur moyenne	SurfTot 0.000 034	Âge 0.752	0.508	0.156	0.851	< 0.000 001

TABLE 4.2 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l'analyse des variables locales du sillon central

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.737	0.225	0.643	0.755	Sexe $\times$ Âge 0.131
Profondeur maximale	0.732	0.766	0.197	0.666	Groupe $\times$ SurfTot 0.078 Groupe $\times$ Âge 0.099
Profondeur moyenne	0.472	0.545	0.018	0.000 35	Hemi $\times$ Sexe $\times$ SurfTot 0.015 Sexe $\times$ SurfTot 0.142

Par contre, en ce qui concerne la profondeur moyenne du sillon, j'ai observé une triple interaction entre sexe, groupe et hémisphère ($D = 13.239$, $ddl = 1$, $p = 0.000\ 35$), comme présenté dans la figure 4.1.

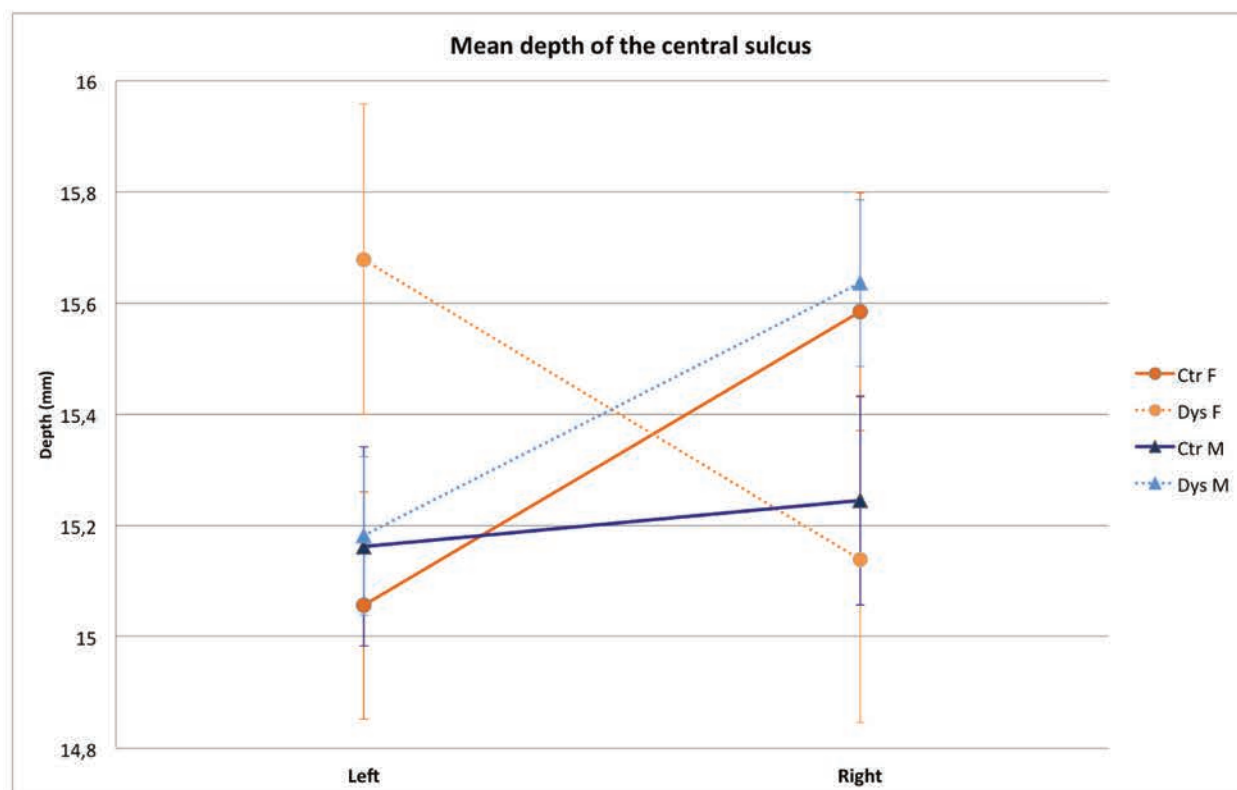


FIGURE 4.1 – Moyennes de la profondeur moyenne du sillon central pour chaque hémisphère, sexe et groupe. Les groupes contrôles sont en traits pleins et les groupes dyslexiques sont en traits pointillés. Les garçons sont en bleu et les filles en orange. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard des moyennes.

Pour mieux comprendre les effets de cette triple interaction, j'ai restreint l'analyse par sexe, groupe ou hémisphère et réalisé des comparaisons post-hoc.

Quand on étudie les sexes séparément, on observe une interaction entre groupe et hémisphère que ce soit chez les garçons ($D = 4.61$, $ddl = 1$, $p = 0.034$) ou chez les filles ($D = 10.676$, $ddl = 1$, $p = 0.001$). Comme la triple interaction l'indiquait, l'interaction entre groupe et hémisphère n'est pas la même entre les garçons et les filles.

Quand on étudie les hémisphères séparément, on n'observe pas de différence significative dans l'hémisphère gauche. Par contre, dans l'hémisphère droit, on note une interaction entre sexe et groupe ($D = 5.195$, $ddl = 1$, $p = 0.045$). Comme le montre la figure 4.1, les filles dyslexiques ont une tendance à avoir un sillon central moins profond que les filles contrôles, alors que les garçons dyslexiques semblent avoir un sillon plus profond que les garçons contrôles.

Quand on étudie les deux groupes séparément, on n'observe pas de différence significative dans le groupe contrôle, par contre, dans le groupe dyslexique, on a une interaction entre sexe et hémisphère ($D = 8.836$, $ddl = 1$, $p = 0.004$). Les filles dyslexiques semblent avoir un

sillon central gauche plus profond que le droit alors que les garçons dyslexiques avaient le pattern opposé.

Afin d'avoir une mesure plus simple du pattern d'asymétrie, nous avons calculé un index d'asymétrie de la profondeur moyenne du sillon central (Ia_{SC}) grâce à la formule suivante :

$$Ia_{SC} = \frac{SC_{DmeanL} - SC_{DmeanR}}{SC_{DmeanL} + SC_{DmeanR}}$$

Avec SC_{DmeanL} la profondeur moyenne du sillon central dans l'hémisphère gauche et SC_{DmeanR} la profondeur moyenne du sillon central dans l'hémisphère droit.

J'ai analysé cet index d'asymétrie par une ANOVA en déclarant le groupe, le sexe et l'IRM utilisé comme facteurs et la surface totale du cortex et l'âge des enfants comme covariables. J'ai observé une interaction significative entre sexe et groupe ($D = 10.434$, ddl = 1, $p = 0.015$), reflétant une différence du pattern d'asymétrie chez les filles entre contrôles et dyslexiques ($D = 11.597$, ddl = 1, $p = 0.003$), mais pas chez les garçons ($D = 5.319$, ddl = 1, $p = 0.066$), comme illustré sur la figure 4.2.

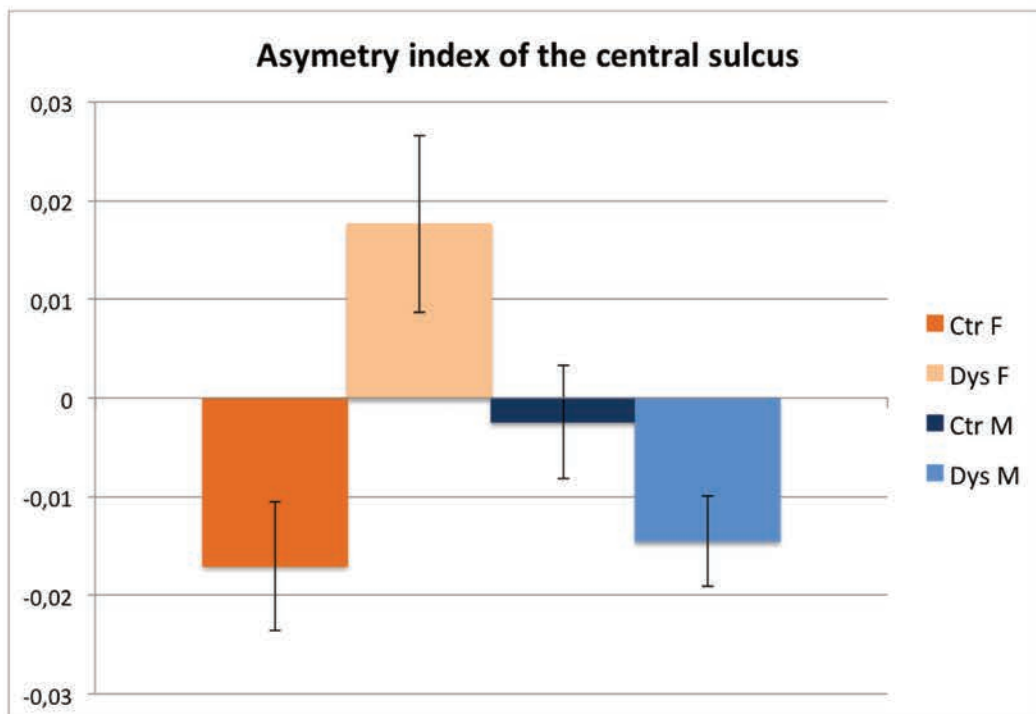


FIGURE 4.2 – Moyennes de l'index d'asymétrie pour chaque groupe et sexe. Les valeurs positives reflètent une profondeur moyenne plus importante dans l'hémisphère gauche. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard pour chaque moyenne.

Pour vérifier la cohérence de ces résultats entre les trois différents pays, j'ai refait les mêmes analyses de l'index d'asymétrie pour chaque pays. L'interaction entre sexe et groupe

était significative dans les données françaises ($D = 6.916$, $ddl = 1$, $p = 0.01$) et dans les données allemandes ($D = 4.573$, $ddl = 1$, $p = 0.036$), mais pas dans les données polonaises, même si une tendance similaire est apparente.

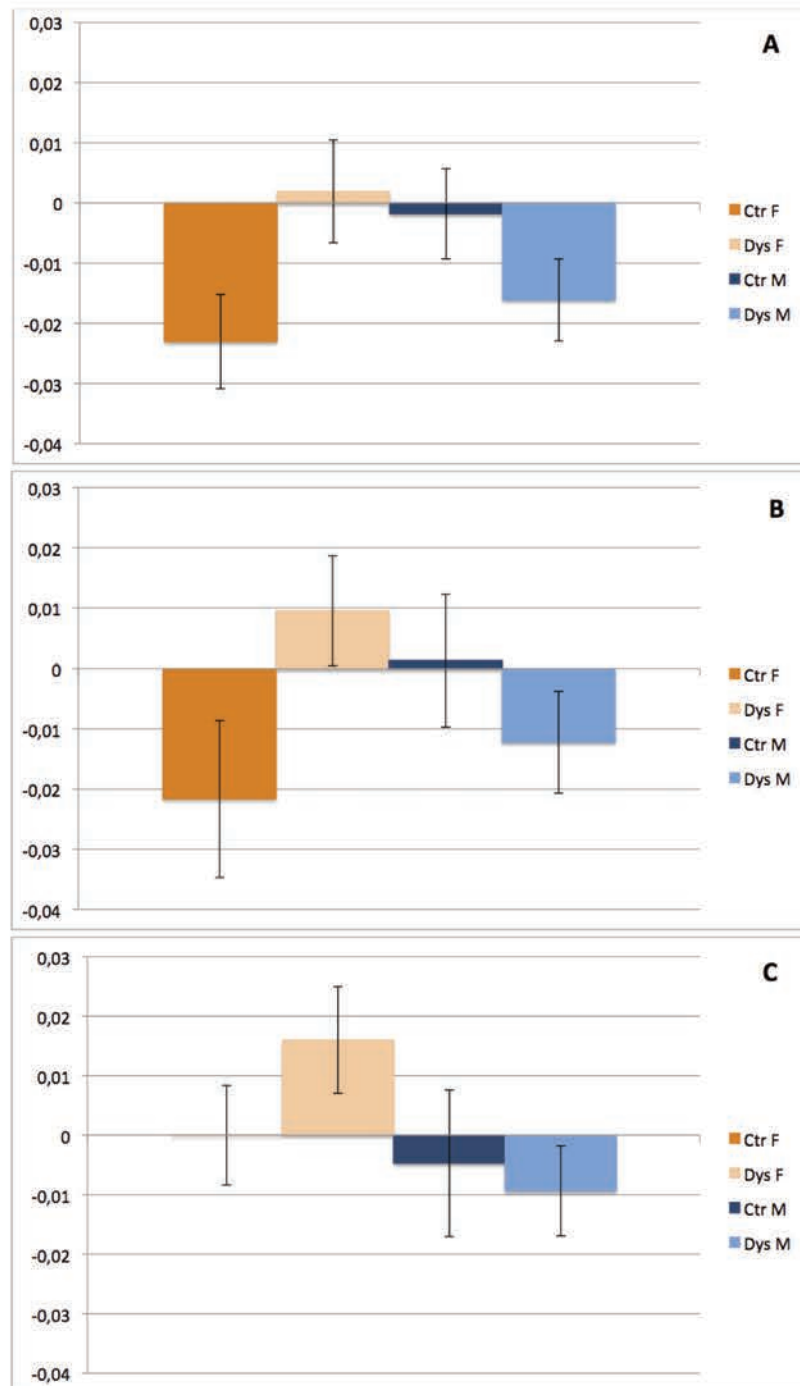


FIGURE 4.3 – Moyennes de l'index d'asymétrie séparées par pays pour chaque groupe et sexe. Les valeurs positives reflètent une profondeur moyenne plus importante dans l'hémisphère gauche. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard pour chaque moyenne.

Compte tenu du fait qu'une autre asymétrie du cerveau a été rapportée dans un en-

semble de données recoupant les miennes (Altarelli et al. 2014, montrant une asymétrie du planum temporale entre les groupes contrôles et dyslexiques chez les garçons dans les données françaises), j’ai regardé s’il existait une corrélation entre l’asymétrie de profondeur moyenne du sillon central et l’asymétrie de surface du planum temporale, mais il n’y en avait pas ici ($R = 0.03$, $p = 0.77$).

4.2 Observations morphologiques

La table 4.3 présente les fréquences d’apparition de la jonction entre le sillon central et la scissure sylvienne par hémisphère, sexe et groupe.

TABLE 4.3 – Tableaux d’effectifs pour la configuration de la partie inférieure du sillon central : connexion ou non avec la scissure sylvienne

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	Connecté	3	10	6	15
	Non connecté	52	46	56	64
Droite	Connecté	5	6	7	12
	Non connecté	50	50	55	67

La connexion du sillon central avec la scissure sylvienne n’a été observée qu’à une très faible fréquence (voir table 4.3), conférant un faible pouvoir statistique pour comparer les groupes. Dans l’hémisphère gauche, la régression logistique n’a apporté aucune information comme quoi les patterns diffèreraient entre les groupes ($D = 0.188$, $ddl = 1$, $p = 0.665$) ou les sexes ($D = 6.688$, $df = 1$, $p = 0.01$). De même dans l’hémisphère droit, la régression logistique n’a donné aucun résultat significatif entre les groupes ($D = 0.2$, $ddl = 1$, $p = 0.655$) ni entre les sexes ($D = 2.354$, $df = 1$, $p = 0.125$). Un test de Fisher exact n’a montré aucune différence entre les deux hémisphères ($p = 0.596$).

Chapitre 5

La scissure sylvienne

5.1 Mesures quantitatives

Les mêmes tests effectués sur les grandeurs quantitatives de la scissure sylvienne n’ont donné aucun résultat significativement différent entre les groupes, ni d’interaction significative entre les groupes et d’autres facteurs, comme présenté dans les tables 5.1 et 5.2.

On notera cependant un effet d’hémisphère pour la profondeur maximale de la scissure sylvienne ($D = 9.428$, $ddl = 1$, $p = 0.002$), le sillon étant plus profond dans l’hémisphère gauche que dans l’hémisphère droit.

TABLE 5.1 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l’analyse des variables locales de la scissure sylvienne. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
Surface	SurfTot ² < 0.000 001	Âge 0.157	0.503	0.872	0.294	< 0.000 001
Profondeur maximale	SurfTot 0.000 005	Âge 0.729	0.08	0.315	0.002	0.053
Profondeur moyenne	SurfTot 0.001	Âge 0.981	0.02	0.683	0.123	0.856

TABLE 5.2 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l'analyse des variables locales de la scissure sylvienne

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.53	0.165	0.162	0.740	Hemi $\times$ SurfTot ² 0.055
Profondeur maximale	0.016	0.034	0.399	0.172	Hemi $\times$ $\hat{\text{Age}}$ 0.067 Hemi $\times$ SurfTot 0.009 Groupe $\times$ $\hat{\text{Age}}$ 0.09
Profondeur moyenne	0.077	0.058	0.798	0.412	Hemi $\times$ SurfTot 0.087 Groupe $\times$ $\hat{\text{Age}}$ 0.017

Certains résultats étaient à la limite d'être significatifs concernant les mesures de profondeur du sillon : on observe une tendance à un effet de groupe pour la profondeur moyenne du sillon, le sillon semblant plus profond chez les dyslexiques ($D = 5.489$, $ddl =$, $p = 0.02$), ainsi que des tendances à des interactions entre le groupe et le sexe ($D = 5.855$, $ddl = 1$, $p = 0.016$) et entre le sexe et l'hémisphère ($D = 4.568$, $ddl = 1$, $p = 0.034$) pour la profondeur maximale du sillon.

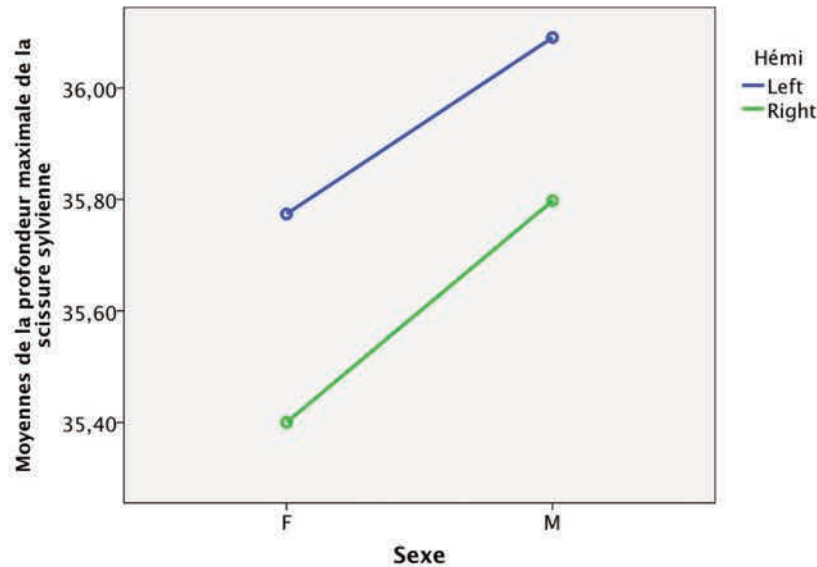


FIGURE 5.1 – Moyennes marginales estimées du modèle statistique pour la profondeur maximale de la scissure sylvienne en fonction de l'hémisphère et du sexe des volontaires. Les moyennes pour les filles sont à gauche (F) et les moyennes pour les garçons sont à droite (M).

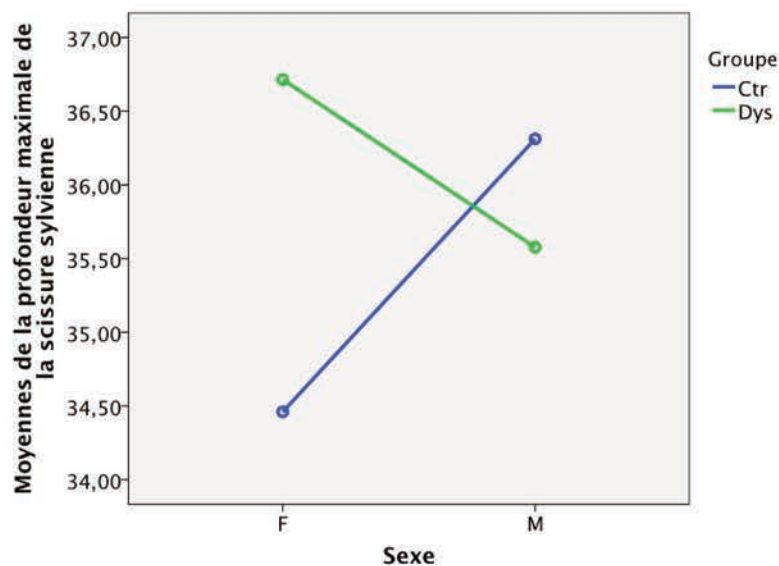


FIGURE 5.2 – Moyennes marginales estimées du modèle statistique pour la profondeur maximale de la scissure sylvienne en fonction du sexe et du groupe des volontaires. Les moyennes pour les filles sont à gauche (F) et les moyennes pour les garçons sont à droite (M).

On remarque sur la figure 5.1 que l'interaction entre sexe et hémisphère ne semble effectivement pas très marquée et ainsi pas très significative, mais on observe bien la différence de profondeur entre les deux hémisphères. Si l'on observe la figure 5.2, l'interaction entre sexe et groupe semble plus visible, laissant supposer que les filles dyslexiques auraient une scissure sylvienne plus profonde que les filles contrôles, tandis que chez les garçons la différence entre les groupes serait beaucoup moins marquée.

Si l'on sépare les données par sexe, on ne trouve effectivement pas d'effet de groupe chez les garçons ($D = 1.114$, $ddl = 1$, $p = 0.293$), par contre, on trouverait un effet de groupe chez les filles ($D = 7.308$, $ddl = 1$, $p = 0.008$), laissant supposer que les filles dyslexiques auraient en effet un sillon plus profond que les filles contrôles.

Considérant l'effet d'hémisphère, j'ai utilisé un index d'asymétrie défini de la même manière que pour le sillon central :

$$Ia_{Syl} = \frac{Syl_{DmaxL} - Syl_{DmaxR}}{Syl_{DmaxL} + Syl_{DmaxR}}$$

Avec Syl_{DmaxL} la profondeur de la scissure sylvienne à gauche et Syl_{DmaxR} la profondeur de la scissure sylvienne à droite.

J'ai analysé cet index d'asymétrie par une ANOVA en déclarant le groupe, le sexe et l'IRM utilisé comme facteurs et la surface totale du cortex et l'âge des enfants comme covariables. J'ai observé un effet significatif du groupe ($D = 4.381$, $ddl = 1$, $p = 0.037$), semblant indiquer que les contrôles seraient plus asymétriques vers la droite tandis que les dyslexiques seraient plus asymétriques vers la gauche, comme indiqué sur la figure 5.3.

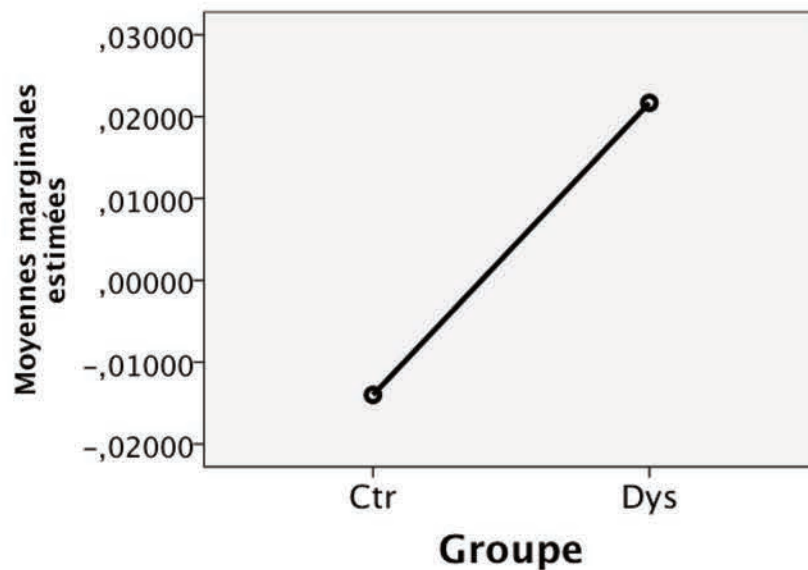


FIGURE 5.3 – Moyennes marginales estimées du modèle statistique pour l'index d'asymétrie de la profondeur maximale de la scissure sylvienne pour chaque groupe. Les valeurs positives reflètent une profondeur moyenne plus importante dans l'hémisphère gauche.

J'ai alors voulu vérifier s'il y avait corrélation entre la profondeur maximale du sillon et la configuration de sa partie postérieure. En utilisant une ANOVA sur la profondeur maximale dans l'hémisphère gauche en déclarant la configuration de la partie postérieure du sillon dans le même hémisphère et le sexe en tant que facteurs et la racine carrée surface totale du cortex et l'âge en tant que covariables, on ne trouve pas d'effet de la configuration en termes de branches sur la profondeur maximale de la scissure sylvienne ($D = 2.140$, $ddl = 3$, $p = 0.096$). On ne trouve pas non plus d'effet de la configuration du sillon sur sa profondeur maximale dans l'hémisphère droit ($D = 0.158$, $ddl = 3$, $p = 0.924$).

Il m'a également paru intéressant de regarder s'il pouvait exister une corrélation avec les analyses effectuées sur la surface du planum temporale dans le groupe de volontaires français de la seconde étude (Altarelli *et al.*, 2014), le planum temporale étant situé sur le plancher de la scissure sylvienne. Dans l'hémisphère gauche, la profondeur moyenne de la scissure sylvienne s'est avérée être corrélée avec la surface du planum temporale ($R = 0.255$, $p = 0.047$), ce qui n'était pas le cas dans l'hémisphère droit ($R = 0.215$, $p = 0.097$). Cette tendance est d'autant plus marquée lorsque l'on regarde la profondeur maximale du sillon, a priori localisée au niveau du planum temporale : dans l'hémisphère gauche, la profondeur maximale du sillon est corrélée à la surface du planum temporale ($R = 0.267$, $p = 0.038$) tandis que ce n'est pas le cas dans l'hémisphère droit ($R = 0.132$, $p = 0.312$).

Enfin, il n'existait aucune corrélation entre notre indice d'asymétrie de la profondeur moyenne de la scissure sylvienne et l'indice d'asymétrie du planum temporale ($R = 0.165$, $p = 0.203$).

5.2 Observations morphologiques

De même que pour le sillon central, j'ai également étudié des données morphologiques de la scissure sylvienne, cette fois relatives à la configuration de la partie postérieure du sillon. J'ai utilisé deux classifications différentes définies en 2.4, pourtant, ni notre classification basée sur trois configurations, ni la classification de Steinmetz *et al.* (1990a) n'ont montré de différences significatives entre les différents groupes. La table 5.3 présente la fréquence des différentes configurations de la partie postérieure de la scissure sylvienne d'après notre configuration par hémisphère, groupe et sexe et 5.4 présente la fréquence des différentes configurations de la région péricallienne d'après la classification de Steinmetz *et al.* (1990a).

TABLE 5.3 – Tableaux d'effectifs pour la configuration de la partie postérieure de la scissure sylvienne

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	Une branche ascendante	18	21	21	32
	Deux branches	22	25	21	29
	Une branche horizontale	15	10	20	18
Droite	Une branche ascendante	23	34	34	34
	Deux branches	21	20	17	30
	Une branche horizontale	11	2	11	15

On observe des fréquences de configuration relativement égales, avec un peu moins de configuration "branche horizontale" que de configurations "branche ascendante" ou "deux branches" (voir figure 2.4). La régression logistique appliquée à l'hémisphère gauche n'a montré aucune différence significative de fréquence entre les sexes ($D = 3.754$, $ddl = 2$, $p = 0.153$) ou entre les groupes ($D = 1.3$, $ddl = 2$, $p = 0.522$). De même, je n'ai trouvé aucune différence de fréquences entre les sexes ($D = 2.762$, $ddl = 2$, $p = 0.251$) ou entre les groupes ($D = 2.919$, $ddl = 2$, $p = 0.232$) dans l'hémisphère droit. Un test de Fisher exact n'a montré aucune différence significative entre les deux hémisphères ($p = 0.004$), cependant la tendance semble indiquer plus de configurations branche ascendante et moins de configurations branche horizontale dans l'hémisphère droit (et donc l'inverse dans l'hémisphère gauche).

TABLE 5.4 – Tableaux d’effectifs pour la configuration de la partie postérieure de la scissure sylvienne selon la classification de Steinmetz (Steinmetz *et al.*, 1990a)

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	Non classifiable	1	1	1	3
	Type 1	39	39	42	50
	Type 2	13	8	17	16
	Type 3	2	7	2	8
	Type 4	0	1	0	2
Droite	Non classifiable	2	2	2	3
	Type 1	43	48	46	58
	Type 2	9	2	10	14
	Type 3	0	0	0	1
	Type 4	1	4	4	3

Lorsque j’ai voulu appliquer la classification de Steinmetz à la région périssylvienne (voir figure 2.5), j’ai rencontré un certain nombre de cas qui ne semblaient correspondre à aucune des 4 catégories. Je les ai donc comptés dans une cinquième catégorie intitulée ”non classifiable” dans la table 5.4. De plus, j’ai observé très peu d’occurrences des catégories 3 et 4. De fait, j’ai donc réalisé les régressions logistiques en comparant les fréquences du type 1 avec celles des 4 autres configurations confondues. Les régressions logistiques n’ont montré aucune différence significative entre les sexes ($D = 0.019$, $ddl = 1$, $p = 0.891$) ni entre les groupes ($D = 1.158$, $ddl = 1$, $p = 0.282$). Dans l’hémisphère droit, les régressions logistiques n’ont montré aucune différence non plus, que ce soit entre les sexes ($D = 0.255$, $ddl = 1$, $p = 0.614$) ou entre les groupes ($D = 2.533$, $ddl = 1$, $p = 0.112$).

Chapitre 6

Le sillon temporal supérieur

6.1 Mesures quantitatives

Les mêmes grandeurs continues ont été étudiées pour le sillon temporal supérieur, mais encore une fois, je n'ai observé aucune différence significative entre les différents groupes, que ce soit pour le segment principal (voir tables 6.1 et 6.2) ou les trois branches terminales (voir tables 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7 et 6.8).

TABLE 6.1 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l'analyse des variables locales du segment principal du sillon temporal supérieur. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
Surface	SurfTot^2 0.000 002	$\hat{\text{Age}}^2$ 0.341	0.021	0.993	0.872	< 0.000 001
Profondeur maximale	$\sqrt{\text{SurfTot}}$ < 0.000 001	$\hat{\text{Age}}$ 0.596	0.113	0.008	0.955	0.000 025
Profondeur moyenne	$\sqrt{\text{SurfTot}}$ 0.000 057	$\hat{\text{Age}}^2$ 0.696	0.031	0.757	0.422	0.019

TABLE 6.2 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l’analyse des variables locales du segment principal du sillon temporal supérieur

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.113	0.724	0.176	0.938	Hemi $\times$ SurfTot ² 0.049 Groupe $\times$ Âge ² 0.027 Sexe $\times$ Âge ² 0.066 Sexe $\times$ SurfTot ² 0.101
Profondeur maximale	0.5	0.901	0.229	0.203	Sexe $\times$ $\sqrt{SurfTot}$ 0.006
Profondeur moyenne	0.648	0.597	0.357	0.162	

TABLE 6.3 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l’analyse des variables locales de la première branche terminale du sillon temporal supérieur. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
Surface	SurfTot 0.804	Âge 0.516	0.859	0.418	0.377	0.687
Profondeur maximale	SurfTot 0.968	Âge ² 0.032	0.247	0.672	0.766	0.04
Profondeur moyenne	$\sqrt{SurfTot}$ 0.915	Âge ² 0.085	0.063	0.15	0.462	0.049

TABLE 6.4 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l’analyse des variables locales de la première branche terminale du sillon temporal supérieur

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.995	0.7	0.945	0.408	
Profondeur maximale	0.042	0.14	0.22	0.832	
Profondeur moyenne	0.303	0.013	0.096	0.925	Hemi $\times$ Sexe $\times$ $\sqrt{SurfTot}$ 0.014 Sexe $\times$ $\sqrt{SurfTot}$ 0.146

TABLE 6.5 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l’analyse des variables locales de la deuxième branche terminale du sillon temporal supérieur. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
	SurfTot	Âge				
Surface	0.000 003	0.402	0.038	0.935	0.164	0.000 189
	$\sqrt{SurfTot}$	Âge				
Profondeur maximale	0.000 016	0.951	0.082	0.682	0.376	0.063
	$\sqrt{SurfTot}$	Âge				
Profondeur moyenne	0.000 345	0.477	0.052	0.783	0.218	0.42

TABLE 6.6 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l’analyse des variables locales de la deuxième branche terminale du sillon temporal supérieur

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.718	0.637	0.683	0.533	Hemi $\times$ Âge 0.127 Groupe $\times$ Âge 0.067
Profondeur moyenne	0.79	0.712	0.102	0.791	Hemi $\times$ Âge 0.069 Groupe $\times$ Âge 0.116 Sexe $\times$ Âge 0.043 Sexe $\times$ $\sqrt{SurfTot}$ 0.15
Profondeur maximale	0.586	0.6	0.077	0.233	Groupe $\times$ Âge 0.072 Hemi $\times$ Âge 0.055 Hemi $\times$ Groupe 0.081

TABLE 6.7 – Valeurs de p pour les effets principaux des facteurs dans l’analyse des variables locales de la troisième branche terminale du sillon temporal supérieur. Pour les facteurs surface du cortex et âge, le choix entre modèle linéaire et modèle quadratique est précisé.

Mesure locale	Surface du cortex	Âge	Groupe	Sexe	Hemi	IRM
Surface	SurfTot ² 0.000 057	Âge 0.001	0.746	0.287	0.954	0.008
Profondeur maximale	SurfTot 0.017	Âge ² 0.137	0.462	0.831	0.262	0.419
Profondeur moyenne	SurfTot 0.005	Âge ² 0.075	0.092	0.626	0.184	0.393

TABLE 6.8 – Valeurs de p pour les interactions entre facteurs dans l’analyse des variables locales de la troisième branche du sillon temporal supérieur

Mesure locale	Sexe $\times$ Groupe	Sexe $\times$ Hemi	Groupe $\times$ Hemi	Sexe $\times$ Groupe $\times$ Hemi	Autres interactions
Surface	0.827	0.315	0.024	0.768	
Profondeur maximale	0.302	0.364	0.833	0.488	Groupe $\times$ Âge ² 0.114 Groupe $\times$ SurfTot 0.099
Profondeur moyenne	0.698	0.278	0.07	0.765	Hemi $\times$ SurfTot 0.149

6.2 Observations morphologiques

En ce qui concerne les descriptions qualitatives du STS, les tables 6.9, 6.10, 6.11 et 6.12 présentent les fréquences de chaque configuration par hémisphère, sexe et groupe pour les quatre variables qualitatives que nous avons étudiées pour le STS : respectivement, le nombre d'interruptions du segment principal, le nombre de branches terminales, le nombre de branches terminales en continuité avec le segment principal et laquelle de ces branches était la branche principale.

TABLE 6.9 – Tableaux d'effectifs pour le nombre de discontinuités du segment principal du sillon temporal supérieur

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	0	50	41	53	72
	≥ 1	5	15	9	7
Droite	0	55	56	60	79
	≥ 1	0	0	2	0

La configuration la plus fréquente est un segment principal du STS continu (voir les exemples en figure 2.3). La régression logistique appliquée à l'hémisphère gauche n'a apporté aucune évidence que cette répartition diffère en fréquences entre les groupes ($D = 2.172$, $ddl = 1$, $p = 0.141$) ou les sexes ($D = 1.193$, $df = 1$, $p = 0.275$). Dans l'hémisphère droit, la régression logistique n'a montré aucune différence de fréquences entre les groupes ($D = 2.571$, $ddl = 1$, $p = 0.109$) ou entre les sexes ($D = 3.071$, $ddl = 1$, $p = 0.08$). Un test de Fisher exact a été effectué pour comparer la fréquence des interruptions entre les deux hémisphères et la différence est très largement significative ($p = 0$), indiquant que le segment principal du sillon n'est que très rarement interrompu dans l'hémisphère droit.

TABLE 6.10 – Tableaux d'effectifs pour le nombre de branches terminales du sillon temporal supérieur

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	≤ 2	31	32	37	47
	3	24	24	25	32
Droite	≤ 2	35	34	42	40
	3	20	22	20	39

Le schéma le plus souvent observé est une configuration avec deux branches terminales ou moins (voir les exemples en figure 2.6). La régression logistique appliquée dans l'hémisphère gauche n'a révélé aucune différence significative entre les groupes ($D = 0.007$, $df = 1$, $p = 0.935$) ni entre les sexes ($D = 0.491$, $df = 1$, $p = 0.484$). Même chose dans l'hémisphère droit, la régression logistique n'a montré aucune différence significative entre les groupes ($D = 0.629$, $df = 1$, $p = 0.428$) ni entre les sexes ($D = 3.353$, $df = 1$, $p = 0.067$).

TABLE 6.11 – Tableaux d'effectifs pour le nombre de branches terminales du sillon temporal supérieur en continuité avec le segment principal

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	≤ 1	20	30	28	35
	≥ 2	35	26	34	44
Droite	≤ 1	26	26	26	38
	≥ 2	29	30	36	41

Quand une branche terminale est présente, elle est le plus souvent en continuité avec le segment principal (voir les exemples en figure 2.6). Une branche continue ou moins et deux branches continues ou plus sont des configurations à fréquences à peu près égales. La régression logistique n'a montré aucune différence significative dans l'hémisphère gauche, que ce soit entre les groupes ($D = 0.045$, $ddl = 1$, $p = 0.832$) ou entre les sexes ($D = 0.781$, $ddl = 1$, $p = 0.377$), ni dans l'hémisphère droit, que ce soit entre les groupes ($D = 0.044$, $ddl = 1$, $p = 0.833$) ou entre les sexes ($D = 0.267$, $ddl = 1$, $p = 0.605$).

TABLE 6.12 – Tableaux d’effectifs pour la branche terminale principale du sillon temporal supérieur. La branche terminale principale est définie comme la branche terminale dont la profondeur au niveau de la jonction avec le sillon principal est la plus proche de celle du sillon principal

		Contrôles		Dyslexiques	
		Filles	Garçons	Filles	Garçons
Gauche	Pas de branche continue	0	0	0	1
	1	5	5	2	7
	2	45	47	49	59
	3	5	4	11	12
Droite	Pas de branche continue	0	2	0	0
	1	2	5	2	12
	2	46	44	50	59
	3	7	5	10	8

Comme décrit précédemment (Ono *et al.*, 1990), la seconde branche terminale est presque toujours dans la continuité du segment principal, et, dans notre classification, c’est presque toujours la branche principale. Comme il y avait très peu d’occurrences des autres configurations, j’ai réalisé les régressions logistiques en considérant si la seconde branche était la branche principale ou non. Ces régressions n’ont montré aucune différence significative en fréquence dans l’hémisphère gauche, que ce soit entre les groupes ($D = 1.59$, ddl = 1, $p = 0.207$) ou entre les sexes ($D = 0.006$, ddl = 1, $p = 0.941$), ni dans l’hémisphère droit, que ce soit entre les groupes ($D = 2.261$, ddl = 1, $p = 0.323$) ou entre les sexes ($D = 1.879$, ddl = 1, $p = 0.391$).

Chapitre 7

Discussion

Dans cette étude, je me suis intéressée à la morphométrie de trois sillons corticaux majeur dans un très large échantillon d'enfants dyslexiques et contrôles, en utilisant des mesures descriptives à la fois quantitatives (profondeur, surface) et qualitatives (configurations). Il s'agit de l'une des premières études de ce type concernant la dyslexie.

J'ai pu observer notamment que la surface corticale totale était plus grande chez les garçons que chez les filles et également plus grande chez les contrôles que chez les dyslexiques, ce qui est cohérent avec les études précédentes (Casanova *et al.*, 2004; Eckert, 2003; Eliez *et al.*, 2000; Schultz *et al.*, 1994).

Concernant les sillons d'intérêt situés dans les aires mobilisées par le processus de lecture, je n'ai pas trouvé de différence significative entre participants contrôles et dyslexiques en se basant sur la limite de significativité statistique pré-définie ($\alpha = 0.002$). Par contre, j'ai observé une triple interaction très significative entre groupe, sexe et hémisphère au niveau de la profondeur moyenne du sillon central, sillon situé a priori en dehors du réseau de la lecture.

7.1 Description des motifs chez les groupes contrôles et dyslexiques

D'après mes résultats, le motif normal pour le sillon central semble être une asymétrie vers l'hémisphère droit chez les filles contrôles, soit un sillon central droit plus profond que le gauche, alors que le sillon central des garçons contrôles semble être plutôt symétrique. Chez les enfants dyslexiques, l'asymétrie disparaît voire même semble inversée chez les filles (et donc le sillon central a l'air plus profond du côté gauche, même si ce résultat n'est pas très significatif) alors que les garçons dyslexiques présentent une asymétrie vers l'hémisphère droit, et donc un sillon central droit plus profond que le gauche.

Ce schéma spécifique n'était pas attendu a priori et est difficile à interpréter. En effet, le sillon central n'étant pas un sillon situé dans le réseau de la lecture, il avait été à la base choisi comme sillon témoin. Une réplication de ce résultat sur des données indépendantes serait appréciable avant de formuler des conclusions fiables.

Contrairement à Im *et al.* (2015), je n'ai pas trouvé de différences entre les groupes dans la région pariétale en regardant chaque sillon individuellement. Cependant, je ne me suis intéressée ici qu'à chaque sillon pris indépendamment des autres, alors qu'Im et son équipe avaient regardé les sillons groupés par région. Je n'ai pas analysé de sillon dans la région occipitale, mais comme le sillon occipito-temporal traverse l'aire de la forme visuelle des mots (en anglais *visual word form area* ou VWFA), ce serait une bonne cible potentielle pour une nouvelle étude.

Lorsqu'ils ont étudié la région pariéto-temporale, Leonard *et al.* (2006) avaient utilisé la classification décrite par Steinmetz *et al.* (1990a) et avaient trouvé que le type 4 était plus fréquent chez les participants dyslexiques que chez les contrôles. Je n'ai pas répliqué ce résultat dans ma base de données, bien plus importante en terme de nombre de participants, suggérant que l'étude de Leonard et al. pourrait être un faux positif.

Concernant les résultats pour la configuration de la partie postérieure de la scissure sylvienne, les fréquences des différentes configurations sont cohérentes avec celles présentées par Steinmetz et al. en 1990 : j'ai trouvé une large majorité de configurations de type 1 (environ 70% dans l'hémisphère gauche contre 65% pour Steinmetz et al. et environ 80% dans l'hémisphère droit contre 85% pour Steinmetz et al.). Pour les autres configurations, je n'ai pas obtenu tout à fait les mêmes résultats en termes de distribution : 20% de type 2, 10% de type 3 et 1% de type 4 dans l'hémisphère gauche, alors que Steinmetz et al. avaient trouvé 25% de type 2, 5% de type 3 et 5% de type 4 ; dans l'hémisphère droit, j'ai trouvé environ 15% de type 2, 0% de type 3 et 5% de type 4, alors que Steinmetz et al. avaient trouvé 0% de type 2 et 3 et 15% de type 4). Ces différences peuvent en partie être expliquées par le nombre de participants aux différentes études : en effet, avec seulement 20 participants dans l'étude en IRM, les estimations de fréquences de configurations relatives de Steinmetz et al. ne sont potentiellement pas très fiables.

Comme indiqué dans l'introduction de cette thèse, un aspect intéressant de ce type de recherche est que les sillons sont des structures formées de façon très précoce au cours du développement cérébral et qu'ils n'évoluent que très peu après la naissance (Mangin *et al.*, 2004; White *et al.*, 2010; Cachia *et al.*, 2016).

Lorsque l'on étudie d'autres mesures cérébrales, comme par exemple l'épaisseur corti-

cale ou la connectivité des fibres de matière blanche, peuvent changer énormément lors des apprentissages (incluant l'apprentissage de la lecture), les différences entre individus contrôles et dyslexiques au sein de ces mesures pourraient ne refléter que l'influence de faibles compétences de lecture sur la neuroanatomie (Dehaene *et al.*, 2010; Carreiras *et al.*, 2009; Thiebaut De Schotten *et al.*, 2012). Ce type d'effet est beaucoup moins susceptible de s'appliquer aux configurations sulcales, ainsi, des différences observées entre les groupes sont plus à mêmes de refléter une conséquence précoce du trouble qu'une conséquence de mauvaises compétences de lecture.

7.2 Différences d'asymétrie et interactions avec le sexe

Même si ce résultat particulier n'était pas attendu, l'observation de différences d'asymétrie entre individus contrôles et dyslexiques n'est clairement pas une nouveauté. On peut par exemple citer l'étude d'Altarelli *et al.* (2014), qui mettait en évidence une plus faible asymétrie dans la surface du planum temporale chez les garçons dyslexiques, le schéma normal étant un planum temporale présentant une plus grande surface dans l'hémisphère gauche et les dyslexiques présentant une plus grande surface du planum temporale dans l'hémisphère droit ou un planum temporale symétrique, répliquant les résultats de Galaburda *et al.* (1985), ou l'étude de Zhao *et al.* (2016), qui a montré des différences d'asymétrie dans deux faisceaux de fibres de matière blanche entre participants contrôles et dyslexiques.

De la même façon, le fait que les différences de groupe entre individus contrôles et dyslexiques peuvent changer entre les garçons et les filles semble être un résultat émergeant de plus en plus fréquemment. Jusqu'à présent, les études intégrant des comparaisons entre les sexes sont plutôt rares, potentiellement du fait de la difficulté de recrutements de volontaires dyslexiques de sexe féminin par rapport à ceux de sexe masculin. En effet, comme mentionné en introduction, le ratio d'individus masculins au sein des dyslexiques dans la population générale est de 2 pour 1, soit deux fois plus de garçons touchés que de filles. Des interactions entre groupe et sexe similaires ont déjà été rapportées, par exemple par Altarelli *et al.* (2013), qui a montré que l'épaisseur corticale dans l'aire visuelle de la forme des mots différait entre contrôles et dyslexiques chez les filles, mais pas chez les garçons. De la même façon, Altarelli *et al.* (2014) ont obtenu une asymétrie du planum temporale différenciant chez les garçons, mais pas chez les filles. En général, lorsque le sexe est pris en compte, des différences de schémas émergent effectivement (Humphreys *et al.*, 1990; Rosen *et al.*, 1999; Sandu *et al.*, 2008; Schultz *et al.*, 1994; Evans *et al.*, 2014).

Certains auteurs ont suggéré que les filles présenteraient une plus grande résilience à la pathologie ou un seuil de risque de dyslexie plus élevé (DeFries, 1989; Rosen *et al.*, 1999; Ramus, 2006), potentiellement dus à des différences de processus développementaux en fonction du contexte hormonal (McCarthy, 2009; Zhang *et al.*, 2003) ou à des différences de vitesse de développement cérébral, les garçons ayant une maturation plus lente et étant donc plus sensibles aux perturbations précoces (Sowell *et al.*, 2007; Koolschijn et Crone, 2013). Si l'on considère cette hypothèse, les filles devraient alors avoir des perturbations plus importantes pour qu'on puisse les observer au niveau phénotypique.

7.3 Comparaisons avec d'autres résultats et limites de l'étude

Au delà de la comparaison entre enfants contrôles et dyslexiques, mes résultats sur les individus contrôles nous fournissent également une large base de données sur les propriétés des trois sillons étudiés. Il est donc intéressant de comparer les résultats obtenus pour certaines caractéristiques avec les résultats déjà publiés dans les études précédentes.

Tout d'abord, concernant la profondeur moyenne du sillon central, une étude précédente par Cykowski *et al.* (2008) a montré une asymétrie vers la gauche dans l'extrémité supérieure du sillon chez les individus masculins et près du milieu du sillon chez les individus féminins. Je n'ai pas retrouvé de telles différences dans notre base de données, mais comme décrit dans les méthodes, j'ai regardé le sillon central comme un tout et ne l'ai pas séparé en plusieurs parties, donc les différences potentiellement présentes dans certaines sous-parties du sillon resteraient à étudier.

J'ai également pu noter un effet d'hémisphère dans la profondeur maximale de la scissure sylvienne, sans différence de groupe pour autant. Le sillon serait ainsi plus profond dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère droit.

De façon plus surprenante, au sein du STS, je n'ai pas retrouvé l'asymétrie vers la droite de la profondeur maximale du sillon précédemment décrite (Glasel *et al.*, 2011; Kasprian *et al.*, 2011; Leroy *et al.*, 2015). Une différence entre ces études et la nôtre est que j'ai systématiquement inclus la surface totale du cortex (ou la racine carrée de la surface totale du cortex pour les variables de profondeur) comme covariable dans mes analyses. J'ai pris le soin de vérifier cela : en effet, si on enlève la covariable de surface, l'asymétrie de profondeur est bien retrouvée ($D = 7.471$, $ddl = 1$, $p = 0.007$). L'hypothèse la plus vraisemblable est qu'il doit y avoir une interaction entre la surface corticale totale et l'hémisphère qui masque l'asymétrie de profondeur maximale de ce sillon dans nos analyses.

Toujours concernant le sillon temporal supérieur, j'ai par contre bien retrouvé le résultat suivant lequel il n'existe pratiquement jamais d'interruptions du sillon dans l'hémisphère droit (Ono *et al.*, 1990; Leroy *et al.*, 2015).

Un aspect important de cette étude est qu'elle a été réalisée sur un très large échantillon ($N = 248$) par rapport aux autres études de neuroimagerie sur la dyslexie, ce qui devrait en principe nous donner un pouvoir statistique assez important pour observer des différences de groupes. Pourtant, je n'en ai observé pratiquement aucune. Une limite de l'étude peut être le fait que nous avons obtenu ce large échantillon en rassemblant des images de cerveaux de différents pays, images elles-mêmes obtenues en utilisant différents scanners et séquences. Ainsi, l'hétérogénéité introduite par les différences potentielles, qu'elles soient linguistiques, culturelles, génétiques ou techniques ont pu, dans une certaine mesure, amoindrir l'augmentation de puissance statistique due à la taille de l'échantillon. Toujours est-il que chaque étude nationale considérée séparément est un relativement large échantillon compte tenu des standards actuels. De fait, la conclusion semblerait être que, s'il existe des différences dans la morphométrie de ces trois sillons, ces différences doivent être relativement faibles, ou alors elles se trouvent peut-être dans d'autres propriétés de ces sillons que je n'ai pas mesurées ou décrites. Une autre hypothèse serait que les différences pourraient être extrêmement localisées. En effet, les mesures que j'ai utilisées décrivent les sillons dans leur globalité et une différence locale pourrait alors passer inaperçue. C'est potentiellement le cas en ce qui

concerne la différence d'asymétrie du STS : la différence de profondeur est a priori localisée sous le gyrus de Heschl (Leroy *et al.*, 2015), ainsi une analyse plus étendue, comme la nôtre, est susceptible de ne pas la mettre en évidence.

Une autre limite de cette étude est qu'elle était majoritairement exploratoire : je n'avais aucune hypothèse préconçue par rapport à des différences entre individus contrôles et dyslexiques dans les mesures ou dans les configurations des sillons.

En effet, j'ai plutôt exploré un grand nombre de facteurs descriptifs quantitatifs et qualitatifs des trois sillons. Pour cette raison, afin de minimiser le risque de faux positif, j'ai appliqué un seuil correctif très conservateur en utilisant la correction pour tests multiples de Bonferroni, nous donnant une valeur alpha de 0.002. Ce choix a alors pu être trop strict pour quelques résultats avec une trop faible taille d'effet.

Par exemple, si l'on regarde la profondeur moyenne de la scissure sylvienne, on pourrait avancer que les dyslexiques semblent avoir, en moyenne, un sillon plus profond que les contrôles. L'effet va dans le même sens en ce qui concerne la profondeur maximale de ce même sillon, mais en se limitant aux filles : on a ainsi pu observer une interaction entre le groupe et le sexe, semblant indiquer que les filles dyslexiques auraient un sillon plus profond que les filles contrôles. En utilisant un index d'asymétrie, on trouve malgré tout un effet général de groupe : les contrôles seraient asymétriques vers la droite tandis que les dyslexiques seraient asymétriques vers la gauche. Le cheminement de ma pensée a alors été de vérifier si les résultats obtenus pouvaient être corrélés avec les résultats d'Altarelli *et al.* (2014) sur le planum temporale, situé sur le plancher de la scissure sylvienne. En effet, les données utilisées dans cette étude sont les mêmes que les données du deuxième groupe de volontaires français. En restreignant l'étude à ce groupe, j'ai trouvé une corrélation entre la surface du planum temporale et les profondeurs moyennes et maximales de la scissure sylvienne dans l'hémisphère gauche, mais pas dans l'hémisphère droit. Je n'ai par contre pas trouvé de corrélation entre les deux index d'asymétrie. Dans tous les cas, peu de choses étaient à espérer de ce côté-là, considérant que le résultat obtenu par Altarelli *et al.* (2014) est aussi une interaction entre le groupe et le sexe, mais ne concernant cette fois que les garçons.

J'ai ainsi observé quelques effets significatifs de façon isolée, mais ces effets sont très peu nombreux, faibles et semblent répartis aléatoirement. À ce stade de recherche, il n'y avait aucune raison valable de les considérer comme fiables. Afin de déterminer s'ils existent réellement ou s'ils étaient juste des faux positifs engendrés par le grand nombre de facteurs étudiés, seules des études complémentaires et des méta-analyses pourront nous dire avec certitude si certains de ces effets et tendances présentés dans cette thèse sont finalement fiables.

Une dernière limite à mon sens pourrait être la façon dont nous avons traité les valeurs manquantes pour les branches postérieures du STS : en effet, lorsqu'une branche était absente dans un hémisphère pour un participant, les données de ce participant n'étaient pas prises en compte lors de l'analyse. Ce traitement, bien que probablement plus souhaitable que de remplacer les valeurs manquantes par des zéros ou de les inférer, n'en a pas moins contribué à considérablement diminuer le nombre d'observations prises en compte dans le modèle, masquant potentiellement des effets existants. Par exemple, si l'on regarde la première branche terminale du STS, le nombre de volontaires pour lesquels elle était présente dans les deux hémisphères est réduit à 24 contrôles et 40 dyslexiques en tout. D'un autre côté, l'analyse des données qualitatives ne laisse pas penser qu'il y aurait pu y avoir une différence de groupe importante au sein des branches terminales du sillon.

7.4 Conclusion

Évidemment, les sillons ne sont pas en eux-même des régions fonctionnelles propres du cerveau. Idéalement, il faudrait mesurer des critères correspondant à des régions définies soit par leur implication fonctionnelle (comme par exemple l'aire de la forme visuelle des mots, Altarelli *et al.* (2013)) ou en termes cytoarchitectoniques, comme par exemple l'aire de Brodmann. Cependant, les propriétés cytoarchitectoniques ne sont pas visibles en IRM et les inférences concernant les frontières cytoarchitectoniques ne peuvent actuellement être faites que par correspondances entre voxels sur des atlas probabilistes (Amunts *et al.*, 2000b, 2004a,b; Zilles et Amunts, 2010). Pourtant, il y a aussi de bonnes raisons de ne pas se fier à la cartographie par associations de voxels des images d'IRM sur un modèle général, car la procédure en elle-même produit une déformation considérable des propriétés anatomiques.

Dans la présente étude, un de nos buts était précisément de nous éloigner des méthodes de cartographie de voxels et des déformations d'images, et de tester des manières alternatives de mesurer directement les propriétés du cerveau dans le référentiel natif de chaque individu. Les sillons sont des cibles plutôt évidentes pour adopter ce genre d'approche et même s'ils ne délimitent pas des régions fonctionnelles ou cytoarchitectoniques, il y a des raisons de penser que la relation entre les sillons et de telles régions n'est pas complètement arbitraire (Fischl *et al.*, 2008).

Plus généralement, les sillons reflètent les plissements précoces du cerveau in utero et peu de temps après la naissance. Un processus qui perturberait le développement précoce du cerveau est donc effectivement susceptible d'avoir un impact sur son plissement. Il n'est donc pas déraisonnable de supposer que la dyslexie développementale pourrait être associée à des perturbations de la formation des sillons cérébraux (Geschwind et Galaburda, 1985).

En conclusion, mes résultats montrent une différence d'asymétrie entre les groupes et les sexes de la profondeur moyenne du sillon central. Cette observation permet d'imaginer que la profondeur moyenne de ce sillon pourrait être un marqueur neuroanatomique de la dyslexie développementale.

Perspectives

Une suite possible à cette étude serait d'essayer de localiser plus précisément la différence de profondeur moyenne du sillon central : est-elle uniforme tout le long du sillon ou est-elle localisée dans une partie précise du sillon ? Si notre résultat est effectivement lié à la dyslexie, on pourrait prévoir une différence localisée dans la partie inférieure du sillon, à la limite du cortex moteur et plus généralement des zones impliquées dans certains processus somesthésiques. En effet, l'apprentissage de la lecture passerait d'abord par l'apprentissage de l'écriture et certains travaux basés sur un apprentissage multisensoriel de la lecture (méthode Montessori, travaux d'Edouard Gentaz (Dehaene-Lambertz, 2004)...) semblerait indiquer que cet apprentissage est facilité par la mobilisation des autres sens. Une autre zone où l'on pourrait s'attendre à trouver une différence serait la région de la bouche, impliquée dans la phonologie. De façon plus systématique, il pourrait être intéressant de caractériser la forme générale de nos trois sillons d'intérêt de façon quantitative grâce aux algorithmes décrits dans l'étude de Sun *et al.* (2015).

Dans une autre optique de prolongement de l'étude, ici on s'est limités à trois des principaux sillons du cerveau, mais on pourrait étendre cette recherche à d'autres sillons importants. Des différences pourraient être attendues au sein du sillon temporal inférieur, qui, comme le STS, traverse le réseau de la lecture dans le lobe temporal, dans le sillon occipito-temporal, qui se superpose à l'aire de la forme visuelle des mots et où des études antérieures ont pu montrer des différences entre les groupes (Altarelli *et al.*, 2013), ou dans le sillon intrapariétal, où l'équipe de Molko *et al.* (2003) ont trouvé des différences entre enfants contrôles et des enfants atteints du syndrome de Turner, un trouble qui provoque notamment une dyscalculie (déficit spécifique de l'apprentissage du calcul).

Concernant le sillon occipito-temporal, une étude récente (Borst *et al.*, 2016) a pu montrer que le nombre d'interruptions du sillon était corrélé à un score de lecture : plus le nombre d'interruptions du sillon était élevé, meilleur était le score de lecture. Malgré le nombre de participants assez faible dans cette étude (16 volontaires en tout), ces résultats laissent supposer la possibilité de résultats potentiel en réalisant une étude plus poussée de ce sillon dans la dyslexie. Ce projet devrait voir le jour par la suite grâce à une collaboration dans l'encadrement d'un stagiaire recruté pour le deuxième trimestre 2017.

Enfin, même si les sillons sont des structures globalement stables au cours du développement cérébral après la naissance (Cachia *et al.*, 2016), il n'est cependant pas exclu que leurs dimensions puissent varier lors des processus d'apprentissage. Ainsi, il pourrait être utile d'employer une méthode encore plus rigoureuse et de réaliser des études longitudinales en incluant des enfants pré-lecteurs susceptibles de développer une dyslexie, ce afin de tester nos hypothèses ainsi que la stabilité des dimensions des sillons au cours du temps. Encore une fois, même si cette méthode permettrait potentiellement de répondre à une question de

causalité, elle n'en a pas moins d'inconvénients : en effet, il faudrait pouvoir recruter un nombre considérable de participants car dans les familles à risque de dyslexie, seuls 40 à 50% des enfants développeront effectivement des troubles de l'apprentissage de la lecture. De plus, lors d'études longitudinales, il est fréquent de perdre une partie des participants initiaux suite à des déménagements ou à des retraits de programme, réduisant une fois de plus l'effectif final de l'étude.

D'une manière plus générale, il pourrait être intéressant de poursuivre les études d'interactions entre les différentes perturbations au niveau anatomiques ainsi qu'entre les perturbations au niveau anatomique et les différences au niveau génétique, ce afin de mieux comprendre l'émergence de la dyslexie au sein du développement cérébral. De même, il pourrait être utile de comprendre le lien entre l'émergence du trouble et les facteurs environnementaux, tels que le statut socio-économique des parents, la nutrition, la qualité et le temps de sommeil, le nombre de frères et sœurs, que ce soit chez les individus dyslexiques ou au sein de la population générale.

Annexes

Annexe 1 : Oscillations dans le cortex auditif

7.1 Introduction

Cette thèse portait majoritairement sur des aspects anatomiques du cerveau mais aurait également dû traiter de certains aspects fonctionnels. En effet, suite à de nombreux soucis indépendants de notre volonté, une partie du travail effectué pendant la durée de la thèse n'a pas pu être mis en valeur dans le corps du mémoire car nous n'avons pas pu aller jusqu'à l'étape de traitement et d'analyse des données pour l'instant. Vous trouverez donc ci-après le détail du travail fourni sur ce projet d'étude en magnéto-encéphalographie des oscillations dans le cortex auditif.

Le but de cette étude était, dans un premier temps, de voir si l'on pouvait répliquer les résultats précédents sur la différence d'oscillations à 30 Hz et, dans un deuxième temps, d'aller plus loin en regardant d'autres fréquences spécifiques pertinentes pour le traitement du langage (syllabes, prosodie...).

7.2 Matériel et méthodes

7.2.1 Participants

Un total de 47 volontaires âgés de 18 à 50 ans ont été recrutés pour participer à l'expérience, répartis en sexes et groupes comme résumé dans le tableau 7.1.

Les volontaires ont tous été exposés au français depuis la naissance. Ont été inclus les participants ayant un quotient intellectuel supérieur à 85, sans perte d'audition ni problème de vue non corrigé. Ont été exclus les volontaires consommant des psychotropes ou présentant des lésions cérébrales ou d'autres troubles neurologiques.

Les volontaires dyslexiques ont été recrutés en recherchant des personnes ayant des antécédents de difficulté d'apprentissage de la lecture. Ils ont été effectivement classés dans notre échantillon de dyslexiques si leur résultat au test de l'Alouette et/ou de Pollueur leur conférait un âge de lecture inférieur au 10^{ème} centile de la population "Lycée" sur l'ECLA-16+.

Les volontaires contrôles ont été recrutés en recherchant des personnes n'ayant aucun antécédent de difficultés d'apprentissage de la lecture. Leur âge de lecture évalué par le test de l'Alouette et/ou de Pollueur devait être supérieur au 10^{ème} centile de la population "Lycée" sur l'ECLA-16+.

Des critères d'exclusions supplémentaires ont été appliqués pour l'IRM et la MEG : Ont été exclus les volontaires porteurs d'implants (mécaniques ou électroniques : implants cochléaires, stimulateurs cardiaques ou neuronaux, pompes à infusion, clips anévrismaux magnétiques, etc.) incompatibles avec le champ magnétique, porteurs de corps étrangers métalliques intraoculaires ou dans le système nerveux, porteurs d'objets métalliques non amovibles susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence (piercings, etc.), porteurs d'appareils dentaires non amovibles ou de fils de soutien dentaire, ainsi que les volontaires souffrant de claustrophobie ou d'anxiété importante, les femmes enceintes (un test sanguin a été réalisé le jour de l'IRM pour toutes les femmes), les volontaires souffrant d'acouphènes et les volontaires ayant des tatouages colorés ou des teintures capillaires rouge, cuivre, parme ou rousse (car les encres et teintures utilisés risquaient alors de provoquer des artefacts en MEG).

TABLE 7.1 – Résumé du nombre de participants par sexe et par groupe

Groupe \ Sexe	Sexe		
	Garçons	Filles	Total
Contrôles	10	13	23
Dyslexiques	14	10	24
Total	24	23	47

7.2.2 Tests cognitifs

Batterie diagnostique

La batterie diagnostique est constituée de :

- 5 sous-tests de la batterie de Wechsler (Wechsler, 2005) : vocabulaire, similitudes, complétion d'images, matrices, empan de chiffres.
- Tests de lecture et d'orthographe : Alouette (Lefavrais, 1967), ECLA-16 (Gola-Asmussen *et al.*, 2010) (lecture de texte, lecture de mots, dictée de mots, dictée de texte) et choix orthographique informatisé (adapté de Sprenger-Charolles *et al.* (2010)).
- Phonologie : contrepèteries, répétition de pseudo-mots (tests informatisés), suppression de phonèmes, dénomination rapide d'objets, de couleurs et de chiffres (Frederickson *et al.*, 1997; Gola-Asmussen *et al.*, 2010; Soroli *et al.*, 2010).
- Questionnaires : Latéralité manuelle, antécédents et bilinguisme, Adult Reading History Questionnaire (Leffly et Pennington, 2000).

L'ensemble de la batterie diagnostique a été passée en une seule session durant environ 2 heures.

Tests psychophysiques

Une série de tests psychophysiques a été effectuée pour chacun des participants :

- Discrimination de fréquences : on a mesuré la limite de discrimination de deux fréquences pour des tons purs en utilisant soit un ton de référence constant, soit un ton de référence variable.
- Détection de modulations d'amplitude (4Hz, 32Hz, 64Hz) : l'amplitude de la modulation est modifiée de façon adaptative jusqu'à atteindre une limite de détection, spécifiée à 12 inversions. Chaque oreille a été testée séparément et deux limites ont été mesurées à chaque fois pour chaque fréquence.
- Ségrégation de flux : la différence de fréquences entre les tons utilisés est fixée, mais l'intervalle entre les sons varie. Dans la version classique du test, le participant doit exprimer s'il entend deux flux superposés ou un flux alternant, on fait varier l'intervalle entre les sons jusqu'à atteindre la limite entre les deux perceptions. Une autre version du test a été de changer les caractéristiques du dernier son entendu, que ce soit en fréquence (avec un son plus aigu ou plus grave qu'attendu) ou en temps (avec un son arrivant plus tôt ou plus tard qu'attendu) et en demandant au participant de repérer cette différence. De la même façon, on fait varier l'intervalle entre les sons, mais cette fois, ces décisions sont influencées par la façon dont le participant perçoit les sons (s'il perçoit un seul flux cela facilite la détection de changement de rythme tandis que s'il perçoit deux flux cela facilite la détection de changement de hauteur de son).
- Méta-cognition auditive : l'idée était de tester, plutôt que les performances auditives en elles-mêmes, les capacités des individus à évaluer si leurs performances étaient correctes ou non. Nous avons utilisé pour cela le test de discrimination de fréquence : une fois qu'une limite stable était atteinte, les participants ont encore eu 200 essais. Après

chaque réponse, on leur demandait leur niveau de confiance en leur réponse sur une échelle de 1 à 6, 1 étant "pas du tout confiant" et 6 étant "absolument confiant". Les résultats ont ensuite été dichotomisés en confiant ou non et analysés en utilisant la théorie de détection du signal (Fleming et Lau, 2014)

- Perception de la parole compressée : Dans une étude précédente, Ghitza et Greenberg (2009) ont montré que même si l'intelligibilité de la parole est très diminuée lorsqu'elle est compressée temporellement (d'un facteur 3), elle peut être partiellement restaurée si l'on insère des silences à intervalles réguliers dans le signal de parole compressée. Ils ont trouvé que la meilleure combinaison est de présenter des segments de 40 ms de parole compressée suivis de 80 ms de silence, suggérant une implication des oscillations corticales dans le haut-thêta (6 - 12 Hz). Nous avons ici adapté et reproduit cette expérience afin de voir si nous pouvions, d'une part, répliquer ces observations, et, d'autre part, tester si cette combinaison est la même chez les participants dyslexiques.

D'autres tests devraient par la suite être effectués :

- Mémoire à court terme et attention auditive
- Discrimination de syllabes et catégorisation

7.3 Organisation

Un travail majeur de ce projet a été le pré-recrutement, le recrutement et la planification des rendez-vous des volontaires.

La phase de pré-recrutement comprenait le premier contact avec les volontaires et la planification de rendez-vous pour le passage de la batterie diagnostique et des tests psychophysiques. Lors de cette première phase on pouvait alors vérifier les critères d'inclusion pour l'étude, mais aussi les critères spécifiques pour pouvoir suivre le protocole d'imagerie. Il a été fréquent d'exclure des volontaires de la suite du protocole pour claustrophobie, corps étrangers métalliques dans le corps ou fils de soutien dentaire.

Les volontaires ayant validé cette première étape devait alors s'inscrire sur le site du laboratoire d'imagerie (Neurospin, Saclay, France) et une infirmière du centre de recherche vérifiait avec eux qu'ils n'avaient effectivement aucune contre-indication pour la MEG ou l'IRM.

Une fois cette étape passée, le rendez-vous pour le protocole d'imagerie pouvait être pris. Les volontaires étaient convoqués pour 11h30 à Neurospin pour commencer la procédure d'inclusion avec un médecin du centre de recherche. Pour les femmes, un test sanguin a été effectué pour être certains qu'elles n'étaient pas enceintes. Un déjeuner leur a été fourni à la cantine du centre puis la préparation pour la MEG débutait à 13h30 pour un examen de 14h à 15h. Le volontaire pouvait alors faire une pause de 15h à 15h30, puis était préparé pour l'IRM de 15h30 à 16h, pour ensuite suivre l'examen IRM de 16h à 17h30. En sortant de l'examen IRM, le volontaire avait un autre entretien avec le médecin afin de vérifier que tout allait bien. La journée finissait alors vers 18h environ.

7.3.1 Procédures d'imagerie

Magnétoencéphalographie (MEG)

Les volontaires ont été préparés pour la MEG de la façon suivante : après avoir revêtu un pyjamas à usage unique, la peau du volontaire a été nettoyée avec une pâte gommante puis de l'alcool aux endroits où ont ensuite fixées les différentes électrodes. 4 EOG permettant d'enregistrer les mouvements des yeux, 3 ECG permettant d'enregistrer les battements cardiaques et 4 HPI permettant de déterminer la position de la tête dans le casque avant chaque début de bloc. Des pastilles visibles à l'IRM ont été fixées à proximité des oreilles afin de pouvoir effectuer le recalage des signaux sur l'anatomie. la position des différentes électrodes et des pastilles est présentée sur le schéma suivant.

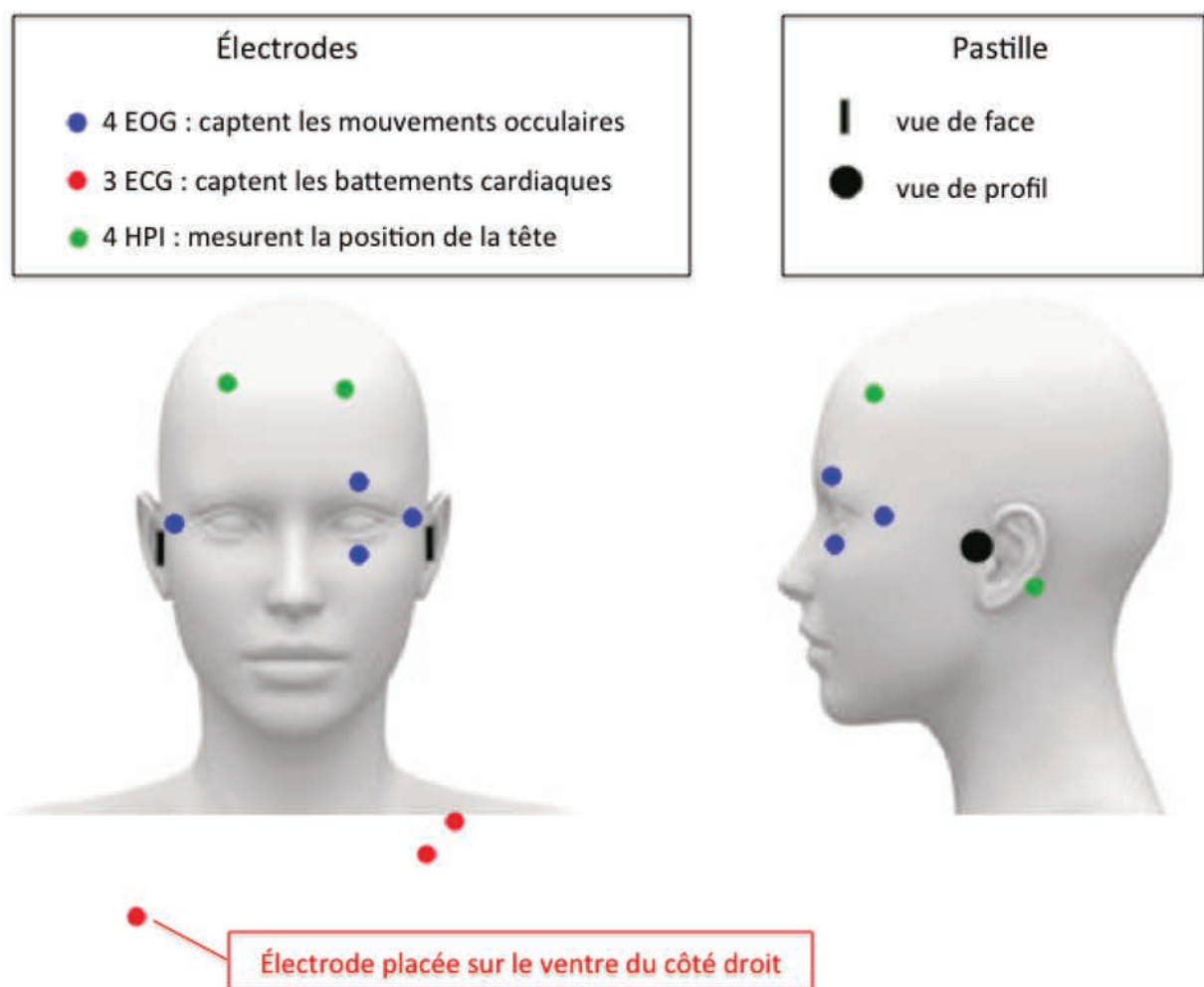


FIGURE 7.1 – Schéma explicatif du positionnement des électrodes.

Certains points ont ensuite été digitalisés afin d'avoir la forme globale de la tête et des points de repérage (centre des pastilles, nasion et 4 électrodes HPI) pour vérifier la bonne position du volontaire dans la machine. Lors de la procédure, les volontaires ont été informés de l'utilité de toutes les étapes.

Les volontaires ont ensuite été conduits dans la salle de la MEG. Lors de leur installation dans la machine, le déroulement de l'expérience leur a été expliqué. Le bon fonctionnement des écouteurs, du micro de communication entre la MEG et l'opérateur et de la caméra de surveillance ont été vérifiés et l'expérience a alors pu être lancée.

Les stimuli ont été répartis en sept blocs de 7 à 10 minutes chacun. Les cinq premiers blocs contenaient des stimuli dits "courts" et les deux derniers blocs contenaient des stimuli dits "longs". Les stimuli courts se présentaient sous forme de bruit blanc modulé en amplitude à différentes fréquences (2 Hz, 5 Hz, 30 Hz et non modulé, correspondant chacun respectivement à la fréquence pertinente de traitement des phonèmes, syllabes et à la prosodie, le bruit blanc non modulé permettant d'avoir un stimulus témoin) et de parole humaine sous forme de courtes phrases présentées soit à l'endroit, soit en jouant le fichier son à l'envers (en tant que témoin de rythme mais sans information de sens). Les stimuli longs se présentaient sous forme de petites histoires (de 2 à 3.5 minutes chacune), jouées une fois à l'endroit puis une fois à l'envers.

Pour les stimuli courts, le temps de présentation et le nombre de cycle pouvait donc varier en fonction de la fréquence utilisée suivant les paramètres décrits ci-après :

- 6 cycles pour le stimulus à 2 Hz, soit 3 secondes de stimulus
- 8 cycles pour le stimulus à 5 Hz, soit 1.6 secondes de stimulus
- 18 cycles pour le stimulus à 30 Hz, soit 0.6 secondes de stimulus
- 0.6 secondes de bruit blanc constant pour le stimulus non modulé en fréquence

Entre deux stimuli consécutifs, un intervalle inter-stimulations (ISI) de silence durant aléatoirement entre 2 et 3 secondes a été inséré, résultant en un ISI moyen de 2.5 secondes.

Chaque bloc comportait 20 répétitions de chaque stimulus, soit 80 stimuli de bruit blanc au total, ainsi que 11 phrases (ayant une durée de 2.5 à 3.5 secondes chacune) dont le fichier son était présenté à l'endroit et 11 phrases dont le fichier son était présenté à l'envers, pour un total d'environ 7 minutes et 30 secondes par bloc. Pour chaque stimulus, l'amorce était enregistrée dans un canal dédié. L'intégralité de la bande son de chaque bloc a également été enregistrée sur un canal séparé afin de pouvoir par la suite procéder au recalage des amorces sur le son.

Les stimuli ont été présentés dans un ordre pseudo-randomisé : l'ordre a été randomisé une première fois, mais tous les volontaires ont entendu les stimuli dans le même ordre. Entre les blocs, le volontaire pouvait faire une pause et décider quand il souhaitait passer au bloc suivant. Au début de chaque bloc, la position de la tête du volontaire a été mesurée et le volontaire était remplacé si besoin.

Une séquence à vide a, pour chaque volontaire, été enregistrée au préalable pour servir d'étalon lors des analyses. Le niveau sonore délivré par les écouteurs a été contrôlé avant chaque volontaire de façon à délivrer un son à 78 décibels perçu au même niveau dans les deux écouteurs. Le volontaire avait été informé lors de son installation que pour le bien de l'acquisition il devait bouger le moins possible au cours des blocs, mais qu'il pouvait à tout moment demander l'arrêt de l'expérience s'il ressentait un inconfort.

Imagerie par résonnance magnétique à 7 Tesla (IRM 7T)

Un examen d'IRM à 7 Tesla a ensuite été réalisé, d'une part pour pouvoir recalculer les enregistrements MEG sur l'anatomie de chaque volontaire lors de la reconstruction des sources, et d'autre part afin de pouvoir étudier plus amplement les caractéristiques neuroanatomiques des volontaires. À l'origine, un examen d'IRM à 3 Tesla était initialement prévu dans le protocole, mais a été supprimé pour diminuer le temps demandé aux volontaires compte tenu du fait que les images acquises sur l'imageur à 7 Tesla étaient utilisables pour réaliser les différents recalages.

Lors de l'examen, les volontaires portaient un gilet imperméable aux ondes magnétiques afin d'atténuer un artefact de projection des épaules dans le bas du cerveau. Pour protéger leurs oreilles du bruit important provoqué par la machine, ils devaient porter des bouchons d'oreilles ainsi que des poches contenant une solution permettant également de limiter une perte de contraste dans les lobes temporaux et de caler la tête des volontaires pour éviter les mouvements intempestifs pendant les séquences. Lorsque la tête des volontaires était trop large pour pouvoir utiliser les pads diélectriques, des mousses ont été calées entre les oreilles et l'antenne afin d'au moins atténuer le bruit de la machine pour le volontaire et de caler la tête.

Comme le projet DysBrain faisait partie des premiers projets utilisant cette machine en particulier, certains éléments ont été adaptés lors des différentes acquisitions. Les pads ont par exemple évolué au fil du temps afin d'améliorer leur efficacité au niveau de la perte de contraste.

Les acquisitions ont été faites avec une antenne 32 canaux.

Les différentes séquences réalisées sont listées ci-après :

- Imagerie pondérée en T1 pour permettre les recalages
- Imagerie de Gradient d'Écho pondérée en T2* se focalisant sur la scissure sylvienne
- Imagerie Turbo Spin Echo (SPACE) pondérée en T2 avec un champ de vue focalisé sur la scissure sylvienne
- Imagerie pondérée en diffusion EPI pour inférer la connectivité sur cerveau entier

Chaque séquence avait des paramètres d'acquisition particuliers. Par exemple, pour la séquence T1, les paramètres étaient les suivants : matrice d'acquisition = 256 x 256 x 160, TR = 14 ms, TE = 3,06 ms, angle de basculement = 5 degrés, FOV = 256 mm, taille des voxels = 1 x 1 x 1 mm)

Pour la séquence Turbo Spin Echo (SPACE) pondérée en T2, l'angle choisi pour réaliser les coupes était un angle de 20° par rapport à la droite entre la commissure antérieure et la commissure postérieure.

Lors de l'examen, aucune tâche fonctionnelle n'étant demandée, et compte tenu de la longueur du protocole (1h30 en tout dans le scanner), un film était proposé aux volontaires suivant leurs préférences. Lors de leur installation dans le scanner, il leur a été précisé qu'ils pouvaient à tout moment demander l'arrêt de l'expérience s'ils ressentaient un inconfort.

Les caractéristiques propres à ce scanner ont pu conduire certains volontaires à ne pas aller au bout de la procédure d'acquisition (vertiges, inconforts, anxiété...) voire à ne pas pouvoir effectuer du tout l'examen.

7.3.2 Prétraitements des données

Le pré-traitement des données a été réalisé en utilisant les logiciels BrainStorm, BrainVISA et MNE-Python.

Tout d'abord, en utilisant BrainStorm, pour chaque volontaire et pour chaque bloc, les données ont d'abord été revues intégralement et en détail afin de relever les canaux ayant mal fonctionné (canaux qui sautent régulièrement sans corrélation avec les clignements des yeux ou les battements cardiaques) pendant l'acquisition. Ces canaux ont ensuite été pris en compte lors de l'utilisation du script MaxFilter qui prépare les données pour leur exploitation.

Les segments temporels où les artefacts ont été trop importants (segments où les données dépassaient 1500 - 2000 fT) ont également été marqués pour être exclus des analyses. Cette étape s'est finalement révélée superflue car dans MNE-python, les segments bruités sont traités différemment. En effet, dans chaque script une limite est spécifiée et c'est donc au sein de chaque script que les segments comportant des artefacts ont été ignorés.

L'étape suivante consistait à enlever les artefacts correspondant aux clignements des yeux et aux battements cardiaques. Nous avons pour cela utilisé une analyse de composants indépendants (ou *independent component analysis*, ICA) en utilisant les paramètres par défaut du logiciel.

Parallèlement à ces étapes, l'anatomie a été segmentée en utilisant les algorithmes du logiciel BrainVISA. Les images provenant d'un IRM à 7 Tesla n'étant pas classiques, nous avons fait appel à Denis Rivière afin d'avoir des images segmentées convenablement.

Nous pensions à l'origine réaliser l'ensemble des étapes de pré-traitement et de traitement des données avec BrainStorm, cependant, suite au départ de l'ingénieur de recherche avec qui nous travaillions sur le projet et qui était le seul à maîtriser le logiciel, nous avons dû revoir notre stratégie d'analyse. L'expertise présente à Neurospin est sur MNE-python, nous avons donc décidé de finalement réaliser nos analyses avec ce logiciel afin que je puisse avoir de l'aide si nécessaire.

Cependant, les deux logiciels ne fonctionnant pas de la même manière, une grande partie du travail effectué précédemment n'était plus utilisable et il a fallu reprendre du temps pour réaliser d'autres étapes.

7.4 Discussion et perspectives

Malheureusement, pour des questions de temps faisant suite notamment au changement de stratégie en cours de projet, je n'ai pas pu aller au bout de cette étude. Cependant, le prétraitement étant actuellement en bonne voie d'avancement et un post-doc ayant été recruté pour travailler sur la suite du projet, ces données seront complètement analysées et devraient donner lieu à au moins une publication dans l'année qui vient.

Le plan des analyses serait dans un premier temps de réaliser une étude des réponses évoquées pour les différents stimuli, puis de reconstruire les sources pour observer d'où proviennent ces réponses dans le cerveau.

Annexe 2 : Extraits du protocole du projet DysBrain

ANNEXE N°1 : RESUME DU PROTOCOLE

ETUDE EN NEUROPSYCHOLOGIE, NEURO IMAGERIE ET GENETIQUE DE LA DYSLEXIE DEVELOPPEMENTALE TITRE ABREGE : **DYSBRAIN**

I. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

La dyslexie développementale est un trouble spécifique des apprentissages affectant environ 3-7% de la population. Elle est définie comme un trouble spécifique de l'apprentissage de la lecture ne pouvant être expliqué par une faible intelligence, des carences pédagogiques ou des troubles neurologiques ou sensoriels patents. La théorie dominante de la dyslexie est que des variations génétiques induisent des perturbations subtiles de certains aspects du développement cérébral, qui à leur tour engendrent des difficultés dans le traitement des sons de la parole et dans la capacité à comprendre, acquérir et utiliser les correspondances entre le langage oral et le langage écrit. Une compréhension intégrale des causes de la dyslexie met donc inévitablement en jeu plusieurs niveaux d'analyse: fonctionnement cognitif, organisation et fonctionnement cérébraux, prédispositions génétiques, facteurs environnementaux.

Au niveau cognitif, trois composantes ont été identifiées comme étant particulièrement affectées chez les personnes dyslexiques: la conscience phonologique, la mémoire verbale à court-terme, la dénomination rapide. Elles forment ce que l'on appelle le déficit phonologique. La question de savoir si ces trois composantes sont indépendantes ou au contraire émanent d'un déficit cognitif sous-jacent unique reste ouverte. Bien que l'hypothèse du déficit phonologique soit bien établie, la nature même de ce déficit continue à être débattue. Une question ouverte est de savoir si les représentations phonologiques elles-mêmes sont dégradées, ou bien si ce sont les processus d'accès à et de manipulation de ces représentations qui

sont altérés. Une autre question est celle d'éventuels déficits auditifs de bas niveau à la source du déficit phonologique.

Au niveau cérébral fonctionnel, des travaux récents portant sur les oscillations corticales rejoignent les réflexions sur le traitement auditif. Nous avons en effet montré en magnétoencéphalographie (MEG) que le cortex auditif gauche des personnes dyslexiques n'oscille pas autant que celui des témoins à la fréquence de 30 Hz, pertinente pour le traitement des phonèmes.

Au niveau cérébral anatomique, de nombreux progrès ont été faits dans l'analyse des images pondérées en T1. Les analyses morphométriques volumiques cèdent progressivement la place aux analyses morphométriques surfaciques, qui respectent les structures anatomiques et permettent d'analyser l'épaisseur du cortex, ou encore les dimensions des sillons en restant dans le repère propre à chaque sujet.

Enfin, **au niveau génétique**, même si un certain nombre de gènes ont déjà été associés à la dyslexie, de nombreux autres restent à découvrir. De plus, il reste à comprendre les liens précis entre les variations génétiques identifiées comme augmentant la susceptibilité à la dyslexie, et les phénotypes cérébraux et cognitifs pertinents.

II. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

- Au niveau cérébral, de mieux comprendre à la fois les aspects fonctionnels (au niveau du traitement auditif et phonologique) et les aspects structuraux.
 - Quelles sont les conséquences fonctionnelles des perturbations des oscillations corticales observées en MEG et en IRMf/EEG? Pour cela nous relierons ces mesures cérébrales aux mesures psychophysiques développées pour tester les différentes hypothèses au niveau cognitif.
 - A quelles perturbations cytoarchitectoniques correspondent les différences de quantité de matière grise et blanche précédemment mises en évidence? Cette question donnera lieu au développement de nouvelles séquences d'imagerie cérébrale.
- Au niveau génétique, il s'agit à la fois:

- de continuer la collecte d'ADN sur des personnes dyslexiques et témoins pour accroître notre banque de données et augmenter la puissance statistique des analyses en cours,
- et d'affiner notre compréhension de l'impact fonctionnel des variations génétiques identifiées en testant leur association avec des phénotypes cérébraux et cognitifs pertinents, tels que ceux mesurés dans ce projet.

III. METHODOLOGIE

Le Protocole de la Recherche prévoit :

Tous les participants passeront la batterie diagnostique permettant de vérifier les critères d'inclusion/d'exclusion et de les répartir entre les deux groupes (témoins, dyslexiques) et le prélèvement salivaire.

Ceux parmi eux qui seront volontaires pour passer le protocole d'imagerie et qui en vérifieront les critères d'inclusion passeront également les examens d'imagerie.

1. Une batterie de tests diagnostiques de la dyslexie d'une durée de 2 heures
2. Un échantillon de salive pour extraction et analyse de l'ADN.
3. Un examen de magnétoencéphalographie avec stimulation auditive et audio-visuelle.

La durée est de 2 heures comprenant le temps d'installation et l'acquisition d'une durée maximum de 1 H.

4. Une imagerie IRM 3T destinée à recueillir des images anatomiques standard et à recalcr les données issues de la MEG, plus un localizer. La durée est de 40 minutes dont 20 minutes d'acquisition des images.
5. Une imagerie IRM 7T comportant des séquences spécifiquement conçues pour visualiser et quantifier d'éventuelles perturbations de la migration neuronale d'une durée de 2 heures dont 90 minutes d'acquisition d'images

IV. PRINCIPAUX CRITERES D'INCLUSION

- **GENERAUX**

Hommes et femmes

Age compris entre 18 et 50 ans.

Avoir été exposé au français depuis la naissance (interrogatoire).

QIP $\geq$ 80 (estimé à partir de complétion d'images et matrices, WAIS-IV).

Pas de perte d'audition (interrogatoire)

Problèmes de vue corrigés (interrogatoire).

Pas sous traitement psychotrope (interrogatoire).

Pas de lésions cérébrales ou autres troubles neurologiques (interrogatoire).

Pas de prise de médicaments neuro ou psychotropes

- SUJETS DYSLEXIQUES

Antécédents de difficultés d'apprentissage de la lecture (questionnaire).

Age de lecture < 10^{ème} centile de la population "lycée" sur l'ECLA-16+ (textes Alouette et Pollueur).

- SUJETS TEMOINS

Pas d'antécédents de difficultés d'apprentissage de la lecture (questionnaire)

Age de lecture > 10^{ème} centile de la population "lycée" sur l'ECLA-16+.

V. CRITERES D'EXCLUSION ET DE NON-INCLUSION

- De façon générale :

- Femmes enceintes
- Sujet visé par la restriction des catégories (livre du code de la santé publique pour les recherches sans bénéfice individuel direct),
- Non signature du consentement éclairé,
- Non affiliation à un régime de Sécurité Sociale (bénéficiaire ou ayant droit- En période d'exclusion,
- Problèmes physiques majeurs susceptibles d'interférer avec les tests (vue, audition, etc.).

- Critères supplémentaires d'exclusion pour l'IRM :

Implants (mécaniques ou électroniques : implants cochléaires, stimulateurs cardiaques ou neuronaux, pompes à infusion, clips anévrismaux magnétiques,...) incompatibles avec le champ magnétique

Corps étrangers métalliques intraoculaires ou dans le système nerveux

Objets métalliques non amovibles susceptibles de concentrer le champ de radiofréquence (tatouages, piercings, etc..)

Claustrophobie ou anxiété importante

Coopération improbable à un protocole d'activation en IRMf

Appareils dentaires non amovibles

Femmes enceintes

- Critères supplémentaires d'exclusion pour la MEG :

Couleur des cheveux qui contient des éléments ferromagnétiques

Fil dentaire

VI. NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE

Le projet implique une population de 100 participants adultes dyslexiques et 100 témoins, qui participeront chacun à tout ou une partie du protocole.

Les sujets souhaitant interrompre l'étude seront remplacés.

Tous les participants passeront la batterie diagnostique permettant de vérifier les critères d'inclusion/d'exclusion et de les répartir entre les deux groupes (témoins, dyslexiques)

Ceux parmi eux qui seront volontaires pour passer le protocole d'imagerie et qui en vérifieront les critères d'inclusion passeront également les examens d'imagerie Notre but est d'avoir 30 participants de chaque groupe ayant passé l'intégralité du protocole.

Enfin, tous les participants seront invités à donner un échantillon de salive

VII. INVESTIGATEURS

- **Investigateur Principal**

Nom: HERTZ-PANNIER N°ADELI 91-11-2579-7 (n° ordre des médecins)
Prénom : Lucie
Qualification, spécialité: MD pédiatrie, radiologie, PH
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 GIF sur Yvette
cedex
Courriel: lucie.hertz-pannier@cea.fr

- **Autres Investigateurs**

Nom : HURON N°ADELI 75/62959 (n° ordre des médecins)
Prénom: Caroline
Qualification, spécialité: MD psychiatrie, PhD
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 GIF sur Yvette
cedex
Courriel: caroline.huron@cea.fr

Nom : BRUGIERES N°ADELI 94/06290 (n° ordre des médecins)
Prénom : Pierre
Qualification, spécialité: MD radiologie
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 GIF sur Yvette
cedex
Courriel: pierre.brugieres@ihmn.ap-hop-paris.fr

Nom : DELMAIRE N°ADELI 59/15698 (n° ordre des médecins)
Prénom : Christine
Qualification, spécialité: MD radiologie
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 GIF sur Yvette
cedex
Courriel: christine.delmaire@cea.fr

Nom : BOTTLAENDER N°ADELI 91-10-9926-5(n° ordre des médecins)
Prénom : Michel
Qualification, MD
Adresse: CEA, NEUROSPIN, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 GIF sur Yvette
cedex
Courriel: michel.bottlaender@cea.fr

Nom : DEHAENE-LAMBERTZ N°ADELI 75/65907 (n° ordre des médecins)
Prénom : Ghislaine
Qualification, spécialité: MD, pédiatrie
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 Gif sur Yvette
cedex
Courriel: ghislaine.dehaene@cea.fr

Nom : STRAUSS RPPS 10100311280 (n° ordre des médecins)
Prénom : Mélanie
Qualification, spécialité: MD, neurologie
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 Gif sur Yvette
cedex
Courriel: mélanie.strauss@cea.fr

Nom : HOUENOU N°ADELI 94/14907 (n° ordre des médecins)
Prénom : Josselin
Qualification, spécialité: MD, psychiatrie
Adresse: CEA, NeuroSpin, Bâtiment 145, Point courrier 156, 91191 Gif sur Yvette
cedex
Courriel: josselin.houenou@cea.fr

ANNEXE N°2 : RESUME DES « EXAMENS D'IMAGERIE » REALISES PAR LE CEA

I. IRM à 3T

- IRM pondérée en T1 (7 minutes)
- IRM fonctionnelle : localisateur audio-visuel. Il s'agit d'effectuer une série de tâches à l'intérieur de l'IRM (10 minutes)

II. IRM à 7T

- IRM pondérée en T1 pour des besoins de recalage (10 minutes)
- Imagerie pondérée en diffusion EPI pour inférer la connectivité et extraire des caractéristiques de la cytoarchitecture sous-jacente sur le cerveau entier (40 minutes)
- Imagerie de Gradient d'Écho pondérée en T2* incluant des images d'amplitude et de phase, afin de reconstruire des cartes pondérées en susceptibilité, avec un champ de vue se focalisant sur la fissure sylvienne (20 minutes)
- Imagerie Turbo Spin Echo (SPACE) pondérée en T2 avec un champ de vue se focalisant sur la fissure sylvienne (15 minutes)

III. MEG

Ici le but principal est de répliquer les observations de notre précédente étude (Lehongre et al., 2011), et de les mettre en lien à la fois avec les résultats des investigations cognitives, et avec ceux des examens IRM. A cet effet, nous utiliserons une stimulation auditive faite de bruit blanc modulé en amplitude à des fréquences allant de 2 à 60 Hz.

Une autre condition expérimentale fera appel à un stimulus de parole inintelligible (une dizaine de voix superposées), modulé lui aussi aux mêmes fréquences, ceci afin de distinguer les réponses corticales évoquées par la parole de celles évoquées par les autres sons.

Annexe 3 : Article scientifique

Le travail décrit dans cette thèse a donné lieu à la soumission d'un article scientifique, inclus ci-après en tant qu'annexe.

Morphometry of three sulci in developmental dyslexia



Morphometry of three sulci in developmental dyslexia

Journal:	<i>Human Brain Mapping</i>
Manuscript ID	HBM-16-0788
Wiley - Manuscript type:	Research Article
Date Submitted by the Author:	18-Jul-2016
Complete List of Authors:	Scotto di Covella, Lou; CNRS/EHESS/DEC-ENS/PSL-research university, Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique Leroy, Francois; INSERM, U992 Cauvet, Elodie; Karolinska Institutet, Department of Women's and Children's Health Girard, Fabien; CNRS/EHESS/DEC-ENS/PSL-research university, Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique; Ecole Normale Supérieure de Cachan, Département de Biologie Couvignou, Manon; CNRS/EHESS/DEC-ENS/PSL-research university, Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique Caron-Guyon, Jeanne; CNRS/EHESS/DEC-ENS/PSL-research university, Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique; Neurosciences intégratives et adaptatives Altarelli, Irene; University of Geneva, FPSE; Ecole Normale Supérieure, Cognitive Studies Monzalvo Lopez, Karla; INSERM, U992; CEA, Division of Life Sciences, Institute of BioImaging, Neurospin Dehaene-Lambertz, Ghislaine; Inserm, Cognitive Neuroimaging Unit; IFR49, Rivière, Denis; CEA, Laboratoire de Neuroimagerie Assistée par Ordinateur, Marchewka, Artur; Nencki Institute of Experimental Biology, Department of Neurophysiology Jednoróg, Katarzyna; Nencki Institute of Experimental Biology, van Ermingen-Marbach, Muna; Uniklinik RWTH Aachen, Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatics Heim, Stefan; Research Centre Jülich, Institute of Neurosciences and Biophysics Ramus, Franck; EHESS/CNRS/DEC-ENS, Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique
Keywords:	Cognition, Dyslexia, Magnetic Resonance Imaging, Reading, Language, Neuroanatomy, Gender

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Morphometry of three sulci in developmental dyslexia

Lou Scotto di Covella¹, François Leroy², Élodie Cauvet³, Fabien Girard^{4,1}, Manon Couvignou¹, Jeanne Caron-Guyon^{5,1}, Irene Altarelli⁶, Karla Monzalvo², Ghislaine Dehaene², Denis Rivière¹⁰, Artur Marchewka⁷, Katarzyna Jednorog¹², Muna van Ermingen-Marbach^{8,11}, Stefan Heim^{8,9}, Franck Ramus¹

1. Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, Département d'Études Cognitives, École Normale Supérieure, PSL Research University, EHESS, CNRS, Paris, France
2. Cognitive Neuroimaging Unit U992, INSERM, NeuroSpin, Gif-sur-Yvette 91191, France
3. Center of Neurodevelopmental Disorders at Karolinska Institutet (KIND), Pediatric Neuropsychiatry Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
4. École Normale Supérieure de Cachan, Cachan, France
5. Laboratoire de Neurosciences Intégratives et Adaptatives, Aix-Marseille Université, France
6. FPSE, University of Geneva, 1211 Geneva 4, Switzerland
7. Laboratory of Brain Imaging, Neurobiology Center, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland
8. Department of Psychiatry, RWTH Aachen University, Aachen, Germany
9. Institute of Neuroscience and Medicine (INM-1), Research Centre Jülich, Jülich, Germany
10. CEA, NeuroSpin, Saclay, France
11. SRH University of Applied Sciences for Health Gera GmbH, Gera, Germany
12. Laboratory of Psychophysiology, Nencki Institute of Experimental Biology, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Corresponding author:

Franck Ramus

Laboratoire de Sciences Cognitives et Psycholinguistique, École Normale Supérieure, 29 rue d'Ulm, 75005, Paris, France.

e-mail: franck.ramus@ens.fr

Tel: +33 1 44 32 26 19

Fax: +33 1 44 32 26 30

Short title: Sulcal morphometry in dyslexia

Keywords: Cognition, Dyslexia, Magnetic Resonance Imaging, Reading, Language, Neuroanatomy, Gender

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Developmental dyslexia is a specific disorder of reading acquisition that affects 3 to 7 percent of school-aged children. It is well established that dyslexia arises partly from genetic variations that cause changes in brain development, which in turn have consequences at the cognitive level. This study reports morphometric analyses of three sulci in five large datasets of MRI images (102 French participants, 80 Polish participants, 70 German participants), with about half dyslexic and half normal readers in each dataset. We studied the central sulcus, the Sylvian fissure and the superior temporal sulcus using automated labeling and measurement tools in BrainVISA. We measured quantitative (surface and depth) and qualitative (configuration) properties of each sulcus. We report a triple interaction between hemisphere, group and sex in the mean depth of the central sulcus, suggesting that control and dyslexic participants differ in the asymmetry of the depth of this sulcus, and that the specific pattern differs between boys and girls. No differences were observed in the sylvian fissure and in the superior temporal sulcus. Given that sulcation occurs early in brain development and seems less plastic than grey matter volume, we suggest that the observed differences might reflect genuine risk factors for dyslexia rather than consequences of poor reading.

Introduction

Developmental dyslexia is a specific learning disability that cannot be attributed to poor intelligence, a lack of teaching or a neurological disorder (World Health Organization, 2011). It affects 3 to 7 percent of the population (Lindgren et al., 1985).

One major theory about dyslexia, which has already been supported experimentally, is that genetic variations create perturbations of some aspects of brain development, which then cause difficulties in the treatment of speech sounds and in the capacity to acquire, understand and use the correspondences between oral and written language (Galaburda et al., 2006; Vellutino et al., 2004).

Susceptibility to dyslexia is also influenced by environmental factors such as the orthography of the language (Landerl et al., 2013; Lindgren et al., 1985; Seymour et al., 2003).

Functional neuroimaging studies, using mainly MRI, have shown that reading depends on the activation and communication of cortical regions located mostly in the left hemisphere (Dehaene, 2009; Martin et al., 2015; Richardson and Price, 2009). Among dyslexic participants, these pathways and functions seem disrupted to some extent (Eden et al., 1996; Maisog et al., 2008; Paulesu et al., 1996; Richlan et al., 2009, 2011; Shaywitz et al., 2002, 1998; Vinckenbosch and Eliez, 2004).

At the structural level, there have been many Voxel-Based-Morphometry (VBM) studies reporting on anatomical differences associated with reading difficulties (Kronbichler et al., 2008; Richlan et al., 2013; Silani, 2005; Steinbrink et al., 2008; Vinckenbosch et al., 2005), although the consistency of the findings has been disputed (Jednoróg et al., 2015).

Differences in cortical thickness of the visual word form area have been described between dyslexic and control girls (Altarelli et al., 2013). Diffusion imaging has also shown some differences in white matter fibers connectivity (Klingberg et al., 2000; Vandermosten et al., 2012; Zhao et al., 2016). However all these brain measures are relatively plastic, and may

Corresponding Author: Franck Ramus (franck.ramus@ens.fr)

3

therefore reflect the consequences of poor reading acquisition as much as the underlying causes of dyslexia. Longitudinal studies including brain scans before the onset of reading acquisition, aiming to disentangle cause and correlate, are still in their infancy (Hoeft et al. 2011; Myers et al. 2014; Saygin et al. 2013)

Few studies on dyslexia have focused on brain properties that are more likely to be fixed early on in development, and that are therefore less likely to reflect consequences of poor reading development. The asymmetry of the planum temporale may be the best established neural marker of dyslexia (at least in boys) meeting that requirement (Altarelli et al., 2014; Galaburda et al., 1985).

Apart from specific, well-delimited cortical areas such as the planum temporale, cortical sulci are salient morphological features that are formed early during brain development, and are therefore of interest as potential neural markers of dyslexia (Mangin et al., 2004, Cachia et al., 2016). Until now only one study has investigated sulcal patterns in dyslexia (Im et al., 2015). They investigated the temporo-parietal and occipito-temporal regions in a group of fifty-nine children (28 readers, half of whom had been diagnosed with dyslexia, and 31 pre-readers or beginning readers, half of whom had a family history of dyslexia). They compared sulcal patterns globally, taking into account the interactions between the different sulci, and found atypical sulcal patterns both in the dyslexic group and in the pre-reader group with a history of developmental dyslexia in their families in the two regions they studied. They found mostly more sulcal basins of smaller size in dyslexia. These results were correlated with the reading measures, showing a link between neuroanatomy and cognitive function. Such a global analysis of statistical patterns of sulci over an entire brain region invites more detailed analysis of specific sulci.

In the present study, we followed a complementary approach to Im et al., by very carefully characterizing the dimensions of three specific sulci: the central sulcus, the Sylvian fissure

and the superior temporal sulcus. They are well-known, major sulci that overlap with the reading network. We investigated morphometric differences in these sulci between populations of control and dyslexic children from three different countries: France, Germany and Poland.

Material and Methods

Participants

France

Two sets of children participated in our experiment: a first set of 32 control children (18 boys), and 29 dyslexic children (15 boys) and a second set of 19 control children (10 boys) and 22 dyslexic children (15 boys). Other neuroanatomical analyses of overlapping datasets have been published before (Altarelli et al., 2013, 2014; Jednoróg et al., 2012, 2015; Zhao et al., 2016).

All dyslexic participants had been previously diagnosed by a specialised learning disability centre (Dr Billard, CHU Bicêtre). No child with a history of neurological or psychiatric disorder, with a hearing or uncorrected visual deficit was included. Non-verbal IQ was in the normal range (standard scores in the block design subtest from the Wechsler's WISC III or IV ≥ 7 , i.e. within 1 standard deviation from the age- adjusted mean, or overall non-verbal IQ ≥ 80). Reading level was assessed by the standardized French test "L'alouette" (Lefavrais, 1967) and dyslexic children had to present a reading delay equal to or greater than 18 months. Additional literacy and cognitive tests were administered to the two subsets of participants. Children and their parents gave written informed consent prior to the tests; all experimental procedures received approval from the local ethics committee (CPP Bicêtre).

Germany

A first set of children was composed of 16 control children (9 boys) and 10 dyslexic children (9 boys). A second set of children was composed of 10 control children (7 boys) and 35 dyslexic children (15 boys). No child with a history of neurological or psychiatric disorder, with a hearing or uncorrected visual deficit was included. Their non-verbal IQ was in the normal range (overall non verbal IQ ≥ 80).

For the first set, children were considered as normal readers if their reading score in the Würzburger Leise Leseprobe (Küspert and Schneider, 1998), a standard German reading test, was above the 25th percentile. The other children were considered as dyslexic.

For the second set, children were diagnosed with dyslexia when they were more than 1.5 standard deviation below grade level based on the standardised German reading test "Salzburger Lese Screening" (Mayringer and Wimmer, 2003). The dyslexic children performed on average worse on a standard test of phonological awareness and/or on a standard test of attention.

The dyslexic children were matched with control children in age and sex. Children and their parents gave written informed consent prior to the tests; all experimental procedures received approval from the local ethics committee (Medical Faculty, RWTH Aachen University).

Poland

81 Polish native speakers took part in the study: 47 dyslexic children (27 boys) and 34 control children (12 boys). They had normal (IQ > 85), were born at term (> 37 weeks), were right-handed, attended school regularly, and none of them had any history of neurological illness or brain damage and no symptoms of ADHD. The groups were also matched for parental socioeconomic status (SES). Dyslexic children were recruited from education

authorities and dyslexia centers and most of them had independently received a diagnosis of developmental dyslexia.

Reading ability was assessed using real word reading from the normalized Polish battery of tests used for diagnosis of dyslexia (Bogdanowicz et al., 2008). Participants had to read aloud single words as quickly and accurately as possible. A measure of correctly read words per minute was used. The majority of dyslexic children had independently received a diagnosis of developmental dyslexia.

The study was approved by the Warsaw Medical University Ethical Committee and all children and their parents gave written informed consent to the study.

Summary

*** Table I ***

MRI procedure

France

The children of the first set underwent a 3-T MRI exam (Siemens Tim Trio, Erlangen, Germany) for the acquisition of structural images. Whole-brain images were acquired using a 32-channel head coil (T1 sequence parameters: acquisition matrix = 230 x 230 x 224, TR = 2.300 ms, TE = 3.05 ms, flip angle = 9°, FOV = 230 mm, voxel size = 0.9 x 0.9 x 0.9 mm).

For the second set of children, magnetic resonance was performed on the same Siemens Tim Trio 3.0 Tesla scanner, but with different parameters (12-channels head coils and T1 acquisition parameters: matrix = 256 x 256 x 176, TR = 2.300 ms, TE = 4.18 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 mm, voxel size: 1 x 1 x 1 mm).

Germany

The first set of data was acquired using a 1.5-T Siemens Avanto scanner (Siemens, Erlangen, Germany). Foam blocks were used to reduce head movements. Whole brain images were acquired using a standard birdcage head coil (T1 sequence parameters: acquisition matrix = 256 x 256 x 170, TR = 2.200 ms, TE = 3.93 ms, flip angle = 15°, FOV = 256 mm, voxel size = 1 x 1 x 1 mm).

The second set of data was acquired using a 3-T Siemens Trio Scanner (Siemens, Erlangen, Germany). Whole brain images were acquired using a standard birdcage head coil (T1 sequence parameters: acquisition matrix = 256 x 256 x 176, TR = 1.900 ms, TE = 2.52 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 mm, voxel size = 1 x 1 x 1 mm)

Poland

For all children, whole brain images were acquired using a 1.5 Siemens Avanto platform with a 32-channels phased array head coil (T1 sequence parameters: acquisition matrix = 256 x 256 x 192, TR = 1.720 ms, TE = 2.92 ms, flip angle = 9°, FOV = 256, voxel size = 1 x 1 x 1 mm)

Reconstruction of cortical images

Cortical reconstruction and volumetric segmentation was performed with the Freesurfer image analysis suite, which is documented and freely available for download online (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). The technical details of these procedures are described in prior publications (Dale and Sereno, 1993; Dale et al., 1999; Fischl and Dale, 2000; Fischl et al., 1999a, 1999b, 2001, 2002, 2004a, 2004b; Han et al., 2006; Jovicich et al., 2006; Reuter et al., 2010, 2012; Segonne et al., 2004). For the French data a manual correction of brain tissue segmentation was performed, as described in Altarelli et al. (2013).

The data were then imported into the BrainVISA software (Cointepas et al., 2010; Fischer et al., 2012; Perrot et al., 2011) for further processing.

The whole pipeline from the T1 images to the sulcal labeling is presented in figure 1.

*** Figure 1 ***

One brain in the Polish dataset and one brain in the German dataset had too poor quality of T1 images for reliable sulcal reconstruction (probably due to movement) and were therefore excluded from the analysis.

Sulci labeling and data extraction

Processing of the images was performed using BrainVISA 4.3.0, which contains an algorithm that automatically labels the brain's main sulci (Mangin et al., 2004; Perrot et al., 2011). The visualization and manual correction of these labels was performed with Anatomist 4.3.0. (Rivière et al., 2011).

*** Figure 2 ***

Because of the large variability of sulci's morphology between participants and because the algorithm was calibrated for adult participants rather than children, it was necessary to manually inspect and correct some labels. A manual check and correction were therefore performed on all hemispheres to ensure that all the sulci were correctly labeled. We based our corrections on the atlas by Ono et al. (1990) for the general pattern and the paper of Segal and Petrides (2012) for the posterior part of the superior temporal sulcus.

The most frequent corrections made were:

Corresponding Author: Franck Ramus (franck.ramus@ens.fr)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- Removing from the labels of interest the parts that were too superficial and that should not have been considered as main sulci.
- Correctly labelling the first terminal branch of the STS when it had been confounded with the anterior descending branch of the intraparietal sulcus.
- Checking whether the terminal branches of the STS had been labeled correctly as described in the study of Segal and Petrides (2012). Three terminal branches were taken into account if there were three sulci with a depth corresponding to that of the main segment of the sulcus. The first branch should be anterior to the first descending ramus of the intraparietal sulcus (IPS), the second branch should be between the two descending rami of the IPS, and the third branch should be posterior to the third descending ramus of the IPS. When there were only two branches, they were labelled according to their position relative to the descending rami of the IPS, or by comparing their position with that of the homolog branches on the other hemisphere.
- Cutting the main segment of the STS if it was too long. On the anterior side, it should not be more anterior than the anterior part of the Sylvian fissure in cases where the STS was beginning in the frontal lobe). On the posterior side, the main segment should not go further than the posterior end of the Sylvian fissure: the posterior end was set at the level of the junction with the terminal branches if there was at least one, at the angle if there was one, at an imaginary junction point defined by prolonging the terminal branches when they were disconnected, or, when none of these cases applied, by looking at the level of the junction on the other hemisphere. In the latter case, the algorithm often failed to identify the second branch, so the part posterior to the posterior end of the main segment was labeled as the second terminal branch.

Quantitative dimensions of each sulcus were extracted using BrainVISA's « morphometry statistics », providing surface, maximal and mean depth of the sulcus in each participant's own referential space.

In addition, we manually coded in each hemisphere qualitative morphological characteristics that might be potential neuroanatomical markers of interest:

- For the central sulcus: whether or not it was connected with the Sylvian fissure.
- For the Sylvian fissure: the configuration of the posterior part of the fissure, according to two different classifications:
 - The first one took into account the Sylvian fissure only, and classified it into three configurations, depending on whether there was an ascending terminal branch, both an ascending and a descending branches, or none (horizontal pattern, as exemplified in Figure 2, see supplementary figures for the other configurations);
 - The second one was proposed by Steinmetz (Steinmetz et al., 1990), and took into account the whole sulcal pattern around the Sylvian fissure: four configurations were described and classified as type 1, type 2, type 3 and type 4 (see supplementary figures).
- For the STS: the number of interruptions of the main segment, the number of terminal branches, the number of terminal branches that were connected with the main segment of the sulcus and which of the branches was the main one (defined as the terminal branch with the deepest connection with the main segment).

Statistics

The statistics were performed using SPSS 20. We analysed successively four continuous dependent variables: total cortical surface (as a control, global measure), and each sulcus's

maximum depth, mean depth, and surface; as well as discrete variables concerning morphological criteria for each sulcus.

Continuous variables were analysed using repeated-measures ANOVAs, with hemisphere as within-subject variable, sex, group and dataset as between-subject variables, and with age and total cortical surface or its square root as covariates, depending on the variable (total cortical surface for the surface measures and square root of the total cortical surface for the depth measures). Dataset was a nominal variable with 5 values corresponding to the 5 sets of acquisition parameters. Because dataset was nested within country/language, the latter factor was not entered as such.

We followed the general approach set out by O'Brien et al. (2011):

As a preliminary step, because it is important to appropriately model the relationship between local and global brain measures and between local brain measures and age, we tested for each local measure (max depth, mean depth or surface) its relationship with total cortical surface (or square root of the total cortical surface) and with age, testing both linear and quadratic fits. We then used the best model for age and total surface of the cortex. For each quantitative local variable, we tested the following model which includes all main effects and interactions of potential interest:

$$\begin{aligned} \text{Local variable} = & B_0 + B_1\text{Group} + B_2\text{TotalSurface} + B_3\text{Sex} + B_4\text{Hemisphere} + B_5\text{Age} \\ & + B_6\text{Dataset} + B_9\text{Sex} \times \text{Group} + B_7[\text{Group} \times \text{TotalSurface}] \\ & + B_8[\text{Sex} \times \text{TotalSurface}] + B_{10}[\text{Age} \times \text{Group}] + B_{11}[\text{Age} \times \text{Sex}] \\ & + B_{12}[\text{Group} \times \text{Hemisphere}] + B_{13}[\text{Sex} \times \text{Hemisphere}] \\ & + B_{14}[\text{Sex} \times \text{Group} \times \text{Hemisphere}] + [\text{other hemisphere interactions}] \end{aligned}$$

Given that we considered the interactions in brackets of little intrinsic interest, in a second step, we removed them following a backwards stepwise procedure (removing the variable

with the highest p-values, if $p > 0.20$). All other main effects and interactions were either of theoretical interest, or are important nuisance variables that must be controlled, and were therefore always kept in the model.

Discrete variables were analysed using (bi- or multinomial) logistic regressions with group and sex as factors and age and total surface of the cortex as covariates.

We used the same approach as above, testing the following model with all main effects and interactions of potential interest:

$$P(\text{Local variable}) = \frac{e^X}{1 + e^X}$$

With X defined as:

$$\begin{aligned} X = & B_0 + B_1 \text{Group} + B_2 \text{TotalSurface} + B_3 \text{Sex} + B_4 \text{Age} + B_5 \text{Sex} \times \text{Group} \\ & + B_6 [\text{Group} \times \text{TotalSurface}] + B_7 [\text{Sex} \times \text{TotalSurface}] + B_8 [\text{Group} \times \text{Age}] \\ & + B_9 [\text{Sex} \times \text{Age}] \end{aligned}$$

We also removed the interactions in brackets using a backwards stepwise procedure.

In order to further test whether some discrete variables differed between hemispheres, we used exact Fisher tests.

Given that we tested many distinct measures across the three different sulci, we applied a Bonferroni correction for these twenty-five measures, setting the alpha threshold to 0.002.

All the analyses, including the manual corrections, were performed blind to the group and to the sex of the participants.

Results

In all the results sections, we report raw p-values, so we consider the results as significant only when the p-value is below our alpha threshold: 0.002.

Whole brain measures

We found that boys have a larger cortical surface than girls ($D = 19.905$, $df = 1$, $p = 0.000013$). We also found that control children have a larger cortical surface than dyslexic children ($D = 5.244$, $df = 1$, $p = 0.023$). We consider this difference to be significant since whole brain measures were target variables and not part of the exploratory procedure. There was no interaction between group and sex ($D = 1.390$, $df = 1$, $p = 0.24$). These results are illustrated in supplementary figure s5.

We also noticed an effect of the dataset factor showing that all the populations in the study were not equal in terms of brain size ($D = 36.425$, $df = 4$, $p < 0.000001$).

The central sulcus

No significant group difference or interaction involving group was observed concerning the surface or the maximal depth of the central sulcus, as shown in table II.

*** Table II ***

With respect to the mean depth of the central sulcus, we found a significant triple interaction between hemisphere, sex and group ($D = 13.239$, $df = 1$, $p = 0.000339$) (see figure 3).

*** Figure 3 ***

In order to better understand this triple interaction, we restricted the analysis by sex, hemisphere, and group (table III), and performed post-hoc comparisons.

When restricted by sex, we found a hemisphere by group interaction both in boys ($D = 4.61$, $df = 1$, $p = 0.034$) and in girls ($D = 10.676$, $df = 1$, $p = 0.001$). As the figure indicate, the nature of this hemisphere by group interaction differs between boys and girls.

When restricted by hemisphere: there was no significant difference in the left hemisphere. In the right hemisphere, however, we found a sex by group interaction ($D = 5.195$, $df = 1$, $p = 0.045$). As the figure indicates, dyslexic girls tend to have a smaller depth than control girls, whereas dyslexic boys tend to have a greater depth than control boys.

When restricted by group, there was no significant effect in the control group, but in the dyslexic group, there was a hemisphere by sex interaction ($D = 8.836$, $df = 1$, $p = 0.004$). Dyslexic girls tend to have deeper left than right central sulcus, whereas dyslexic boys show the opposite pattern.

*** Table III ***

In order to obtain a more concise measure of the asymmetry patterns, we computed an asymmetry index (Ia) of central sulcus mean depth defined as:

$$Ia = \frac{Left - Right}{Left + Right}$$

We analysed the asymmetry index using an ANOVA with group, sex and dataset as factors, and total surface of the cortex and age as covariates. We observed a significant sex by group

Corresponding Author: Franck Ramus (franck.ramus@ens.fr)

15

interaction ($D = 10.434$, $df = 1$, $p = 0.015$) (figure 4), reflecting the fact that the asymmetry pattern differed between dyslexic and control girls ($D = 11.597$, $df = 1$, $p = 0.003$), but not between dyslexic and control boys ($D = 5.319$, $df = 1$, $p = 0.066$).

*** Figure 4 ***

In order to assess the consistency of the results across the three countries, we re-ran the same analysis of the asymmetry index in each country. The sex x group interaction was significant in the French dataset ($D = 6.916$, $df = 1$, $p = 0.01$) and in the German dataset ($D = 4.573$, $df = 1$, $p = 0.036$), but not in the Polish dataset ($D = 1.237$, $df = 1$, $p = 0.270$), although the same trend is apparent (see supplementary figure s6).

The central sulcus-Sylvian fissure connection (see example in supplementary figure s3) was observed with a relatively low frequency, yielding little power to compare the groups. The logistic regression applied to the left hemisphere showed no evidence that this pattern differed in frequency between the groups ($D = 0.188$, $df = 1$, $p = 0.665$) or the sexes ($D = 6.688$, $df = 1$, $p = 0.01$). Similarly in the right hemisphere, the logistic regression showed no evidence that the pattern differed in frequency between the groups ($D = 0.2$, $df = 1$, $p = 0.655$) or the sexes ($D = 2.354$, $df = 1$, $p = 0.125$). The Fisher test did not show any difference between hemispheres ($p = 0.596$) (see table IV).

*** Table IV ***

Finally, given that another brain asymmetry had been reported in a largely overlapping sample of the French children (Altarelli et al. 2014), we tested whether there was any

correlation between central sulcus mean depth asymmetry and planum temporale surface asymmetry. There was none ($R = 0.03$, $p = 0.77$).

The Sylvian fissure

With respect to quantitative measurements in the Sylvian fissure, we did not find any significant differences between groups, nor any significant interaction between group and other factors, at the pre-specified alpha threshold, as presented in supplementary table s1.

In terms of qualitative descriptions of the Sylvian fissure, table V reports the frequency of the different Sylvian configurations by hemisphere, group, and sex, and table VI reports the frequency of the perisylvian configurations identified by Steinmetz (Steinmetz et al., 1990) by hemisphere, group, and sex.

*** Table V ***

We observe relatively equal frequencies of configurations, with slightly fewer horizontal branch configuration than ascending branch or two branches configurations (see examples in supplementary figure s1). The logistic regression applied to the left hemisphere did not reveal any significant differences in frequency between the sexes ($D = 3.754$, $df = 2$, $p = 0.153$) or between groups ($D = 1.3$, $df = 2$, $p = 0.522$). Similarly, we did not find any significant frequency differences between the sexes ($D = 2.762$, $df = 2$, $p = 0.251$) or the groups ($D = 2.919$, $df = 2$, $p = 0.232$) in the right hemisphere. When using an exact Fisher test, we did not find any significant difference between the hemispheres ($p = 0.004$).

*** Table VI ***

When applying the Steinmetz classification to the perisylvian region (see examples in supplementary figure s2), we encountered a number of cases that did not seem to fit any category. They are counted as “Unclassifiable” in the Table VI. Furthermore, we observed very few instances of categories 3 and 4. Therefore, we performed logistic regressions on whether the configuration was type 1 or not.

The logistic regressions for the left hemisphere did not show any significant differences between the sexes ($D = 0.019$, $df = 1$, $p = 0.891$) or the groups ($D = 1.158$, $d = 1$, $p = 0.282$). We did not find any significant differences between the sexes ($D = 0.255$, $df = 1$, $p = 0.614$) or the groups ($D = 2.533$, $df = 1$, $p = 0.112$) in the right hemisphere either.

The superior temporal sulcus

Regarding the quantitative measures of the STS, we did not find any significant differences between groups, nor any significant interaction between group and other factors, at the pre-specified alpha threshold (see tables sII, sIII, sIV and sV).

In terms of qualitative descriptions of the STS, tables VII, VIII, IX, and X report the frequency by hemisphere, group, and sex of each configuration for the four qualitative variables we studied for the STS: respectively, the number of interruptions of the main segment, the number of terminal branches, the number of terminal branches that were continuous with the main segment, and which of the continuous branches was the main one.

*** Table VII ***

The most frequent configuration is a continuous main segment of the STS (see examples in supplementary figure s3). The logistic regression applied to the left hemisphere showed no evidence that this pattern differed in frequency between the groups ($D = 2.172$, $df = 1$, $p = 0.141$) or the sexes ($D = 1.193$, $df = 1$, $p = 0.275$). When applied to the right hemisphere, the logistic regression showed no evidence that the pattern differed in frequency between the groups ($D = 2.571$, $df = 1$, $p = 0.109$) or the sexes ($D = 3.071$, $df = 1$, $p = 0.08$) either.

*** Table VIII ***

Two terminal branches or less is the most frequently observed pattern (see examples in supplementary figure s4). The logistic regression applied to the left hemisphere showed no evidence that this pattern differed in frequency between the groups ($D = 0.007$, $df = 1$, $p = 0.935$) or the sexes ($D = 0.491$, $df = 1$, $p = 0.484$). When applied to the right hemisphere, the logistic regression showed no evidence that the pattern differed in frequency between the groups ($D = 0.629$, $df = 1$, $p = 0.428$) or the sexes ($D = 3.353$, $df = 1$, $p = 0.067$).

*** Table IX ***

When a branch is present, it is most often continuous with the main segment (see examples in supplementary figure s4). One continuous branch or less, and two continuous branches or more occur about equally frequently. The logistic regression applied to the left hemisphere showed no evidence that this pattern differed in frequency between the groups ($D = 0.045$, $df = 1$, $p = 0.832$) or the sexes ($D = 0.781$, $df = 1$, $p = 0.377$). When applied to the right hemisphere, the logistic regression showed no evidence that the pattern differed in frequency

between the groups ($D = 0.044$, $df = 1$, $p = 0.833$) or the sexes ($D = 0.267$, $df = 1$, $p = 0.605$) either.

*** Table X ***

As previously described (Ono et al., 1990), the second branch is almost always continuous with the main segment, and in our classification it is almost always the main branch. As there were very few occurrences of other configurations, we performed the logistic regressions on whether the second branch was the main branch or not. The logistic regression applied to the left hemisphere showed that this pattern did not differ in frequency between the groups ($D = 1.59$, $df = 1$, $p = 0.207$) or the sexes ($D = 0.006$, $df = 1$, $p = 0.941$). When applied to the right hemisphere, the logistic regression showed that the pattern did not differ in frequency between the groups ($D = 2.261$, $df = 1$, $p = 0.323$) or the sexes ($D = 1.879$, $df = 1$, $p = 0.391$).

Discussion

In this study we investigated for the first time the morphometry of three major sulci in a large sample of dyslexic and control children, using both quantitative (depth, surface) and qualitative (configuration) descriptive measures. We found that total cortical surface was larger among boys than among girls, and larger among control than among dyslexic participants, consistently with previous studies (Casanova et al., 2004; Eckert, 2003; Eliez et al., 2000; Schultz et al., 1994).

Considering the sulci of interest, we did not find any difference between control and dyslexic participants, at the pre-defined significance threshold. However we observed one highly

significant triple interaction between group, sex, and hemisphere, on the mean depth of the central sulcus.

According to our results, the normal pattern of central sulcus depth seems to be an asymmetry towards the right side in control girls whereas boys tend to be more symmetrical. As for dyslexic participants, the asymmetry disappears and even seems to reverse in girls (leaning towards the left side, although this is not statistically significant) whereas dyslexic boys show an asymmetry towards the right side. This specific pattern was not predicted a priori, and it is difficult to interpret. Therefore, an independent replication would be desirable before drawing strong conclusions.

Although this specific result was unexpected, the more general observation of a difference in asymmetry between dyslexic and control individuals is certainly not new. We can cite for example the study by Altarelli et al. (2014), which highlighted a decreased asymmetry in the surface of the planum temporale in children with dyslexia, replicating the results of Galaburda et al. (1985), or the study by Zhao et al. (2016), which showed asymmetry differences in two white matter fiber tracks between control and dyslexic participants.

Similarly, the fact that group differences between dyslexic and control individuals might differ between boys and girls seems to be a more and more frequently emerging result. Similar group by sex interactions have reported for instance in Altarelli et al. (2013), in which the cortical thickness in the visual word form area differed between control and dyslexic girls but not among boys.

An important asset of the present study is that it was carried out on a very large sample ($N = 248$) for a neuroimaging study of dyslexia. This should in principle give us ample statistical power to observe group differences. Yet we observed almost none. One limitation may have been that we have achieved this large sample size by pooling brain images from different countries, obtained using different MRI scanners and sequences. Thus, the heterogeneity

introduced by potential linguistic, cultural, genetic, and technical differences may have to some extent defeated the increase in statistical power due to sample size. Still, even each national study considered separately is pretty large by current standards. Thus, the conclusion would seem to be that, if there are genuine differences in the morphometry of these three sulci, these differences must be fairly small, or they may lie in other properties of these sulci that we have not measured or described.

One possible follow-up from this study would be to try and further localize the difference in the mean depth of the central sulcus: is it uniform along the sulcus or is it localized in one particular part of the sulcus? More systematically, we could try and characterize the general shape of these three sulci with the algorithms described in the study by Sun et al. (2015).

Another limitation was that this study was mostly exploratory: we did not have an a priori hypothesis regarding one measure or one configuration of one sulcus that would be predicted to differ between control and dyslexic children. Rather, we explored a large number of quantitative and qualitative descriptors of these sulci. For this reason, in order to minimize the risk of false positive findings, we had to apply a very stringent corrected alpha threshold ($\alpha = 0.002$). This may in turn have proved too stringent for some true results of small effect size. We have indeed reported a few effects with nominal significance (such as a group difference in the mean depth of the Sylvian fissure, $p = 0.02$), however these effects are few, small, and seem randomly scattered. At this stage there seems to be no valid reason to trust any of them. Only further studies and meta-analyses will be able to tell whether any of the effects and trends reported here is reliable.

Of course, sulci are not themselves functionally defined regions of the brain. Ideally, one would want to measure regions defined either in functional terms (such as the visual word form area, Altarelli et al. 2013), or in cytoarchitectonic terms, such as Brodmann areas. However cytoarchitectonic properties are not visible in the MRI, and inferences about

cytoarchitectonic boundaries can currently only be made by voxel-wise mapping onto probabilistic atlases (Amunts et al., 2000, 2004; Zilles and Amunts, 2010). However there are also good reasons to distrust voxel-wise mapping of MRI images onto a common template, as the process itself induces considerable deformation of anatomical properties. In the present study, one of our goals was precisely to move away from voxel-wise mapping and image warping, and test alternative ways to directly measure brain properties, in each individual's native space. Sulci are pretty obvious targets for such an approach, and although they do not precisely delimit functional or cytoarchitectonic regions, there are reasons to think that the relationship between sulci and such regions is not entirely arbitrary (Fischl et al., 2008). More generally, sulci reflect the early folding of the brain in utero and shortly after birth. Any process that disrupts early brain development is likely to have an impact on brain folding, so it is not unreasonable to hypothesise that developmental dyslexia might be associated with deviances in brain folding (Geschwind & Galaburda 1985).

Contrary to Im et al., we did not find any differences in the parietal region when looking at each sulcus separately. As for the occipital region, we did not analyse specific sulci, but since the occipito-temporal sulcus crosses the visual word form area, it would be a good target for a new study.

When looking at the parieto-temporal region, Leonard et al. (2006) had found, using the classification from Steinmetz et al. (1990), that type 4 was more frequent in dyslexic than in control participants. We do not replicate this result with a much larger number of participants. For our results about the configuration of the posterior part of the Sylvian fissure, the frequencies of the different configurations is consistent with that of Steinmetz et al. in 1990: We found a large majority of type 1 configurations (around 70% in the left hemisphere where Steinmetz et al. had 65% and around 80% in the right hemisphere where Steinmetz et al. had 85%). For the other configurations, we don't exactly find the same distribution: 20% of type

2, 10% of type 3 and 1% of type 4 in the left hemisphere, whereas Steinmetz et al. had 25% of type 2, 5% of type 3 and 5% of type 4; in the right hemisphere we have about 15% of type 2, 0% of type 3 and 5% of type 4 whereas Steinmetz et al. had 0% of type 2 and 3 and 15% of type 4). These differences may be explained by the number of participants: with only 20 participants, the estimates of relative frequencies of configuration in the Steinmetz et al. study may not be very reliable.

Beyond the comparison between dyslexic and control children, our results on control participants also provide a large database on the properties of the three sulci examined. It is therefore interesting to compare some of the main characteristics with results that have been reported in earlier studies. First, concerning the mean depth of the central sulcus, a previous study by Cykowski et al. (2008) showed a leftwards asymmetry in the superior extent in male subjects and near the midpoint in female subjects. We did not find such differences in our dataset, but as described in the methods, we looked at the central sulcus as a whole and did not separate it in several parts, so potential differences in certain specific sub-parts would remain to be investigated. Surprisingly, in the STS, we did not find the rightward maximal depth asymmetry that has previously been described (Glasel et al., 2011; Kasprian et al., 2011; Leroy et al., 2015). A difference between those studies and ours is that we systematically included the total surface of the cortex as a covariate in our analyses. We have further verified that, if the covariate is removed, the depth asymmetry is found ($D = 7.471$, $df = 1$, $p = 0.007$). The most likely hypothesis is thus that an interaction between total cortical surface and hemisphere may be masking the maximal depth asymmetry of this sulcus in our analyses.

As indicated in the beginning of this article, an interesting aspect of this research is that sulci are formed very early on during brain development, and they do not evolve much after birth (Mangin et al., 2004; White et al., 2010; Cachia et al., 2016). As other brain measures like

cortical thickness or white matter connectivity can change due to experience (including due to reading acquisition), differences in these measures between control and dyslexic participants might simply reflect the influence of poor reading on the neuroanatomy. This is much less likely to occur for sulcal patterns, so differences observed between groups are more likely to reflect an early consequence of the pathological process rather than a consequence of poor reading.

Here we studied three of the main sulci of the brain, but we could also extend our research to other important sulci. Differences could be expected for the inferior temporal sulcus, which like the STS crosses the reading network in the temporal lobe, the occipito-temporal sulcus, which overlaps with the visual word form area, and where previous studies showed differences between groups (Altarelli et al., 2013), or the intraparietal sulcus, where Molko et al. found differences between control children and children with Turner's syndrome (Molko et al., 2003).

To conclude, our results show an asymmetry difference between groups and sexes in the mean depth of the central sulcus. This raises the possibility that the depth of this sulcus might be a neuroanatomical marker of developmental dyslexia.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Acknowledgements

We thank clinical staff and radiographers for theirs contribution to children testing in a welcoming environment, and all children and families for their participation. We thank Marion Grande and Julia Pape-Neumann of the Aachen team for their help in planning and organizing the study.

This work was supported by Ecole des Neurosciences de Paris, Agence Nationale de la Recherche (Grants Nos. ANR-06-NEURO-019-01, ANR-11-BSV4-014-01, ANR-10-LABX-0087 and ANR-10-IDEX-0001-02 PSL*), University Paris-Sud (BQR), CNRS, INSERM, and the Bettencourt-Schueller Foundation, European Commission (grant n° LSHM-CT-2005-018696) and Ville de Paris.

Bibliography

- Altarelli, I., Monzalvo, K., Iannuzzi, S., Fluss, J., Billard, C., Ramus, F., and Dehaene-Lambertz, G. (2013). A Functionally Guided Approach to the Morphometry of Occipitotemporal Regions in Developmental Dyslexia: Evidence for Differential Effects in Boys and Girls. *J. Neurosci.* 33, 11296–11301.
- Altarelli, I., Leroy, F., Monzalvo, K., Fluss, J., Billard, C., Dehaene-Lambertz, G., Galaburda, A.M., and Ramus, F. (2014). Planum temporale asymmetry in developmental dyslexia: Revisiting an old question. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5717–5735.
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., and Zilles, K. (2000). Brodmann's Areas 17 and 18 Brought into Stereotaxic Space—Where and How Variable? *NeuroImage* 11, 66–84.
- Amunts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J.M., Marshall, J.C., Shah, N.J., Fink, G.R., and Zilles, K. (2004). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space—The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage* 22, 42–56.
- Bogdanowicz, M., Kalka, D., and Krzykowski, G. (2008). Ryzyko dysleksji: problem i diagnozowanie: skala ryzyka dysleksji wraz z normami dla klas 0 i 1 (Wydawnictwo Harmonia).
- Cachia, A., Borst, G., Tissier, C., Fisher, C., Plaze, M., Gay, O., Rivière, D., Gogtay, N., Giedd, J., Mangin, J.-F., et al. (2016). Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Dev. Cogn. Neurosci.* 19, 122–127.
- Casanova, M.F., Araque, J., Giedd, J., and Rumsey, J.M. (2004). Reduced Brain Size and Gyrification in the Brains of Dyslexic Patients. *J. Child Neurol.* 19, 275–281.
- Cointepas, Y., Geffroy, D., Souedet, N., Denghien, I., and Rivière, D. (2010). The BrainVISA project: a shared software development infrastructure for biomedical imaging research. In *Proc. 16th HBM*.
- Cykowski, M.D., Coulon, O., Kochunov, P.V., Amunts, K., Lancaster, J.L., Laird, A.R., Glahn, D.C., and Fox, P.T. (2008). The Central Sulcus: an Observer-Independent Characterization of Sulcal Landmarks and Depth Asymmetry. *Cereb. Cortex* 18, 1999–2009.
- Dale, A.M., and Sereno, M.I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: A linear approach. *J. Cogn. Neurosci.* 5, 162–176.
- Dale, A.M., Fischl, B., and Sereno, M.I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179–194.
- Dehaene, S. (2009). *Reading in the Brain: The New Science of How We Read* (Penguin Publishing Group).
- Eckert, M.A. (2003). Anatomical correlates of dyslexia: frontal and cerebellar findings. *Brain* 126, 482–494.

Eden, G.F., VanMeter, J.W., Rumsey, J.M., and Zeffiro, T.A. (1996). The Visual Deficit Theory of Developmental Dyslexia. *NeuroImage* 4, S108–S117.

Eliez, S., Rumsey, J.M., Giedd, J.N., Schmitt, J.E., Patwardhan, A.J., and Reiss, A.L. (2000). Morphological Alteration of Temporal Lobe Gray Matter in Dyslexia: An MRI Study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 41, 637–644.

Fischer, C., Operto, G., Laguitton, S., Perrot, M., Denghien, I., Rivière, D., and Mangin, J.-F. (2012). Morphologist 2012: the new morphological pipeline of BrainVISA. In *Proc. HBM*.

Fischl, B., and Dale, A.M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U A* 97, 11050–11055.

Fischl, B., Sereno, M.I., and Dale, A.M. (1999a). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9, 195–207.

Fischl, B., Sereno, M.I., Tootell, R.B.H., and Dale, A.M. (1999b). High-resolution inter-subject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum. Brain Mapp.* 8, 272–284.

Fischl, B., Liu, A., and Dale, A.M. (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging* 20, 70–80.

Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., et al. (2002). Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341–355.

Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D., et al. (2004a). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex* 14, 11–22.

Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Segonne, F., Quinn, B.T., and Dale, A.M. (2004b). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S69–S84.

Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., Yeo, B.T., Mohlberg, H., Amunts, K., and Zilles, K. (2008). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex* 18, 1973–1980.

Galaburda, A.M., Sherman, G.F., Rosen, G.D., Aboitiz, F., and Geschwind, N. (1985). Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann. Neurol.* 18, 222–233.

Galaburda, A.M., LoTurco, J., Ramus, F., Fitch, R.H., and Rosen, G.D. (2006). From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nat. Neurosci.* 9, 1213–1217.

Glasel, H., Leroy, F., Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Mangin, J.F., and Dehaene-Lambertz, G. (2011). A robust cerebral asymmetry in the infant brain: The rightward superior temporal sulcus. *NeuroImage* 58, 716–723.

Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R., et al. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer.

Neuroimage 32, 180–194.

Hoeft, F., McCandliss, B.D., Black, J.M., Gantman, A., Zakerani, N., Hulme, C., Lyytinen, H., Whitfield-Gabrieli, S., Glover, G.H., Reiss, A.L., et al. (2011). Neural systems predicting long-term outcome in dyslexia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 361–366.

Im, K., Raschle, N.M., Smith, S.A., Ellen Grant, P., and Gaab, N. (2015). Atypical Sulcal Pattern in Children with Developmental Dyslexia and At-Risk Kindergarteners. *Cereb. Cortex*.

Jednoróg, K., Altarelli, I., Monzalvo, K., Fluss, J., Dubois, J., Billard, C., Dehaene-Lambertz, G., and Ramus, F. (2012). The Influence of Socioeconomic Status on Children's Brain Structure. *PLoS ONE* 7, e42486.

Jednoróg, K., Marchewka, A., Altarelli, I., Monzalvo Lopez, A.K., van Ermingen-Marbach, M., Grande, M., Grabowska, A., Heim, S., and Ramus, F. (2015). How reliable are gray matter disruptions in specific reading disability across multiple countries and languages? insights from a large-scale voxel-based morphometry study: Large-Scale VBM Study of Specific Reading Disability. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1741–1754.

Jovicich, J., Czanner, S., Greve, D., Haley, E., van der Kouwe, A., Gollub, R., Kennedy, D., Schmitt, F., Brown, G., Macfall, J., et al. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage* 30, 436–443.

Kasprian, G., Langs, G., Brugger, P.C., Bittner, M., Weber, M., Arantes, M., and Prayer, D. (2011). The Prenatal Origin of Hemispheric Asymmetry: An In Utero Neuroimaging Study. *Cereb. Cortex* 21, 1076–1083.

Klingberg, T., Hedehus, M., Temple, E., Salz, T., Gabrieli, J.D., Moseley, M.E., and Poldrack, R.A. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron* 25, 493–500.

Kronbichler, M., Wimmer, H., Staffen, W., Hutzler, F., Mair, A., and Ladurner, G. (2008). Developmental dyslexia: Gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Hum. Brain Mapp.* 29, 613–625.

Küspert, P., and Schneider, W. (1998). Würzburger Leise Leseprobe:(WLLP) (Hogrefe).

Landerl, K., Ramus, F., Moll, K., Lyytinen, H., Leppänen, P.H.T., Lohvansuu, K., O'Donovan, M., Williams, J., Bartling, J., Bruder, J., et al. (2013). Predictors of developmental dyslexia in European orthographies with varying complexity: Cross-linguistic predictors of dyslexia. *J. Child Psychol. Psychiatry* 54, 686–694.

Lefavrais, P. (1967). Manuel du test de l'Alouette: test d'analyse de la lecture et de la dyslexie (Éditions du Centre de psychologie appliquée).

Leonard, C.M., Eckert, M.A., and Kulda, J.M. (2006). Exploiting human anatomical variability as a link between genome and cognome. *Genes Brain Behav.* 5, 64–77.

Leroy, F., Cai, Q., Bogart, S.L., Dubois, J., Coulon, O., Monzalvo, K., Fischer, C., Glasel, H., Van der Haegen, L., Bénézit, A., et al. (2015). New human-specific brain landmark: The depth asymmetry of superior temporal sulcus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 112, 1208–1213.

Corresponding Author: Franck Ramus (franck.ramus@ens.fr)

29

Lindgren, S.D., de Renzi, E., and Richman, L.C. (1985). Cross-National Comparisons of Developmental Dyslexia in Italy and the United States. *Child Dev.* 56, 1404–1417.

Maisog, J.M., Einbinder, E.R., Flowers, D.L., Turkeltaub, P.E., and Eden, G.F. (2008). A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies of Dyslexia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1145, 237–259.

Mangin, J.-F., Rivière, D., Cachia, A., Duchesnay, E., Cointepas, Y., Papadopoulos-Orfanos, D., Scifo, P., Ochiai, T., Brunelle, F., and Régis, J. (2004). A framework to study the cortical folding patterns. *NeuroImage* 23, S129–S138.

Martin, A., Schurz, M., Kronbichler, M., and Richlan, F. (2015). Reading in the brain of children and adults: A meta-analysis of 40 functional magnetic resonance imaging studies: Reading in the Brain of Children and Adults. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1963–1981.

Mayringer, H., and Wimmer, H. (2003). Salzburger Lese-Screening für die Klassenstufen 1-4 (Huber).

Molko, N., Cachia, A., Rivière, D., Mangin, J.-F., Bruandet, M., Le Bihan, D., Cohen, L., and Dehaene, S. (2003). Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron* 40, 847–858.

Myers, C.A., Vandermosten, M., Farris, E.A., Hancock, R., Gimenez, P., Black, J.M., Casto, B., Drahos, M., Tumber, M., Hendren, R.L., et al. (2014). White Matter Morphometric Changes Uniquely Predict Children’s Reading Acquisition. *Psychol. Sci.* 25, 1870–1883.

O’Brien, L.M., Ziegler, D.A., Deutsch, C.K., Frazier, J.A., Herbert, M.R., and Locascio, J.J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 193, 113–122.

Ono, M., Kubik, S., and Abernathey, C.D. (1990). *Atlas of the cerebral sulci* (Thieme Medical Publishers).

Paulesu, E., Frith, U., Snowling, M., Gallagher, A., Morton, J., Frackowiak, R.S., and Frith, C.D. (1996). Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? *Brain* 119, 143–157.

Perrot, M., Rivière, D., and Mangin, J.-F. (2011). Cortical sulci recognition and spatial normalization. *Spec. Sect. IPMI 2009* 15, 529–550.

Reuter, M., Rosas, H.D., and Fischl, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage* 53, 1181–1196.

Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D., and Fischl, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 61, 1402–1418.

Richardson, F.M., and Price, C.J. (2009). Structural MRI studies of language function in the undamaged brain. *Brain Struct. Funct.* 213, 511–523.

Richlan, F., Kronbichler, M., and Wimmer, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 30, 3299–3308.

Richlan, F., Kronbichler, M., and Wimmer, H. (2011). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *NeuroImage* 56, 1735–1742.

Richlan, F., Kronbichler, M., and Wimmer, H. (2013). Structural abnormalities in the dyslexic brain: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies: Meta-Analysis Developmental Dyslexia. *Hum. Brain Mapp.* 34, 3055–3065.

Rivière, D., Geffroy, D., Denghien, I., Souedet, N., and Cointepas, Y. (2011). Anatomist: a python framework for interactive 3D visualization of neuroimaging data. In *Python in Neuroscience Workshop*.

Saygin, Z.M., Norton, E.S., Osher, D.E., Beach, S.D., Cyr, A.B., Ozernov-Palchik, O., Yendiki, A., Fischl, B., Gaab, N., and Gabrieli, J.D.E. (2013). Tracking the Roots of Reading Ability: White Matter Volume and Integrity Correlate with Phonological Awareness in Prereading and Early-Reading Kindergarten Children. *J. Neurosci.* 33, 13251–13258.

Schultz, R.T., Cho, N.K., Staib, L.H., Kier, L.E., Fletcher, J.M., Shaywitz, S.E., Shankweiler, D.P., Katz, L., Gore, J.C., Duncan, J.S., et al. (1994). Brain morphology in normal and dyslexic children: The influence of sex and age. *Ann. Neurol.* 35, 732–742.

Segal, E., and Petrides, M. (2012). The morphology and variability of the caudal rami of the superior temporal sulcus. *Eur. J. Neurosci.* 36, 2035–2053.

Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K., and Fischl, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22, 1060–1075.

Seymour, P.H., Aro, M., and Erskine, J.M. (2003). Foundation literacy acquisition in European orthographies. *Br. J. Psychol.* 94, 143–174.

Shaywitz, B.A., Shaywitz, S.E., Pugh, K.R., Mencl, W.E., Fulbright, R.K., Skudlarski, P., Constable, R.T., Marchione, K.E., Fletcher, J.M., Lyon, G.R., et al. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol. Psychiatry* 52, 101–110.

Shaywitz, S.E., Shaywitz, B.A., Pugh, K.R., Fulbright, R.K., Constable, R.T., Mencl, W.E., Shankweiler, D.P., Liberman, A.M., Skudlarski, P., Fletcher, J.M., et al. (1998). Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95, 2636–2641.

Silani, G. (2005). Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain* 128, 2453–2461.

Steinbrink, C., Vogt, K., Kastrup, A., Müller, H.-P., Juengling, F.D., Kassubek, J., and Riecker, A. (2008). The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: Insights from DTI and VBM at 3.0 T. *Neuropsychologia* 46, 3170–3178.

Steinmetz, H., Ebeling, U., Huang, Y., and Kahn, T. (1990). Sulcus topography of the parietal opercular region: an anatomic and MR study. *Brain Lang.* 38, 515–533.

Sun, Z.Y., Pinel, P., Rivière, D., Moreno, A., Dehaene, S., and Mangin, J.-F. (2015). Linking morphological and functional variability in hand movement and silent reading. *Brain Struct. Funct.* 1–11.

Vandermosten, M., Boets, B., Wouters, J., and Ghesquière, P. (2012). A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1532–1552.

Vellutino, F.R., Fletcher, J.M., Snowling, M.J., and Scanlon, D.M. (2004). Specific reading disability (dyslexia): what have we learned in the past four decades? *J. Child Psychol. Psychiatry* 45, 2–40.

Vinckenbosch, E., and Eliez, S. (2004). L’IRM cérébrale: un outil pour la compréhension de la dyslexie de développement. Une revue sélective. *Enfance* 56, 311–322.

Vinckenbosch, E., Robichon, F., and Eliez, S. (2005). Gray matter alteration in dyslexia: converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel {MRI} analyses. *Neuropsychologia* 43, 324–331.

White, T., Su, S., Schmidt, M., Kao, C.-Y., and Sapiro, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain Cogn.* 72, 36–45.

Zhao, J., Thiebaut de Schotten, M., Altarelli, I., Dubois, J., and Ramus, F. (2016). Altered hemispheric lateralization of white matter pathways in developmental dyslexia: Evidence from spherical deconvolution tractography. *Cortex* 76, 51–62.

Zilles, K., and Amunts, K. (2010). Centenary of Brodmann’s map [mdash] conception and fate. *Nat Rev Neurosci* 11, 139–145.

Legends

Figure 1 - Sulci labeling pipeline from the T1 images to the sulci graphs

Figure 2 - The sulci of interest as visualized with Anatomist

Figure 3 - Mean depth of the central sulcus for each hemisphere, sex and group. Error bars represent the standard error for each mean.

Figure 4 - Asymmetry index of the central sulcus mean depth for each sex and group. Positive values reflect larger depth in the left hemisphere. The error bars represent the standard error for each mean.

Table I - Summary of the number of participants by country, by sex and by group, with the mean age (in months) for each category

Table II - Summary statistics (p-values) for each factor and each variable of interest. For total surface of the cortex and age, the linear or quadratic model is specified.

Table III - Summary of the interaction analyses restricted by hemisphere, sex or group.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table IV – Frequency of each configuration of the central sulcus and Sylvian fissure connection by group, sex and hemisphere

Table V - Frequency of the different configuration of the posterior part of the Sylvian fissure for each sex, group and hemisphere (A: one ascending branch; T: two branches; H: one horizontal branch)

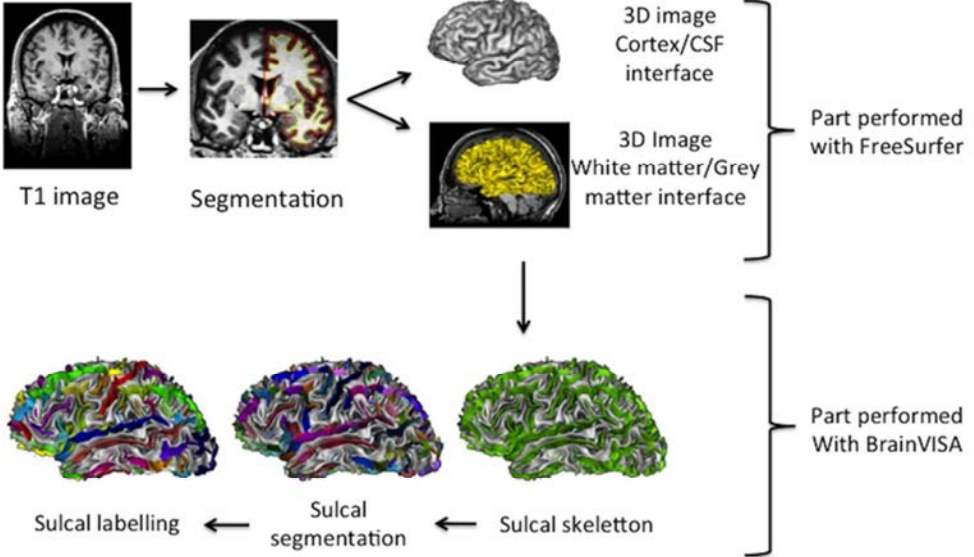
Table VI – Frequency of the different types of Steinmetz’s classification for each sex, group and hemisphere

Table VII - Frequency of interruptions of the main segment of the STS for each sex, group and hemisphere

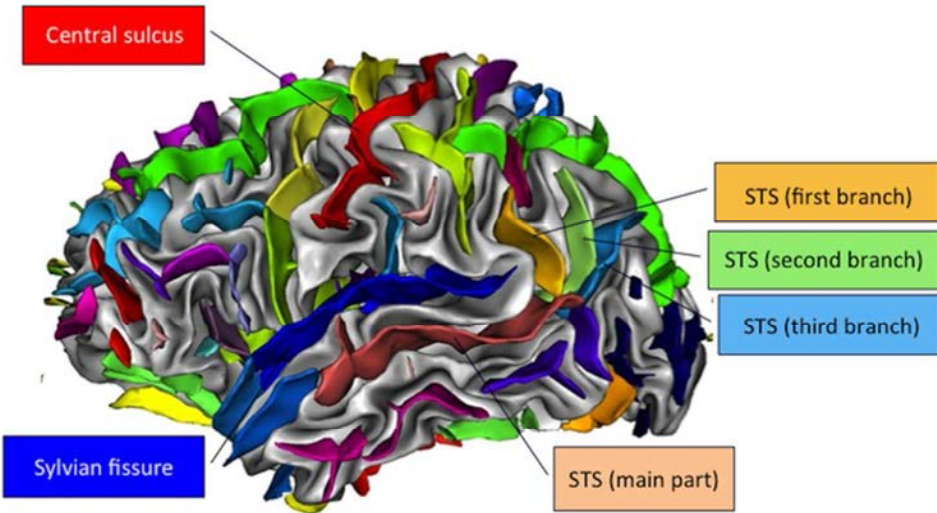
Table VIII – Frequency of the number of present terminal branches of the STS for each sex, group and hemisphere

Table IX – Frequency of terminal branches that are continuous with the main segment of the STS for each sex, group and hemisphere

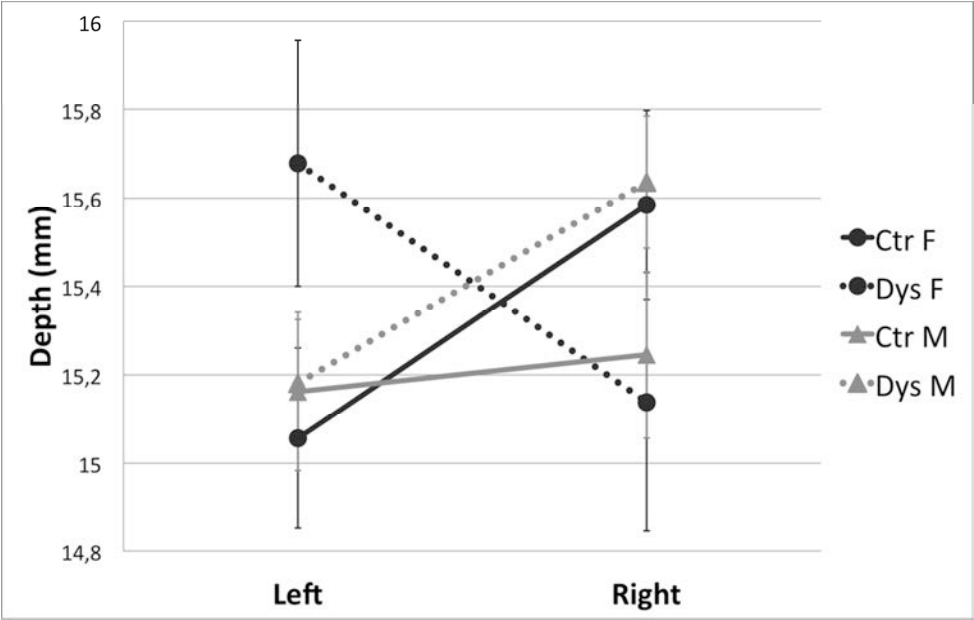
Table X – Nature of the main branch of the STS for each sex, group and hemisphere. The main branch was defined as the branch that was most in the continuity of the main segment



Sulci labeling pipeline from the T1 images to the sulci graphs
*** Figure 1 ***
66x49mm (300 x 300 DPI)

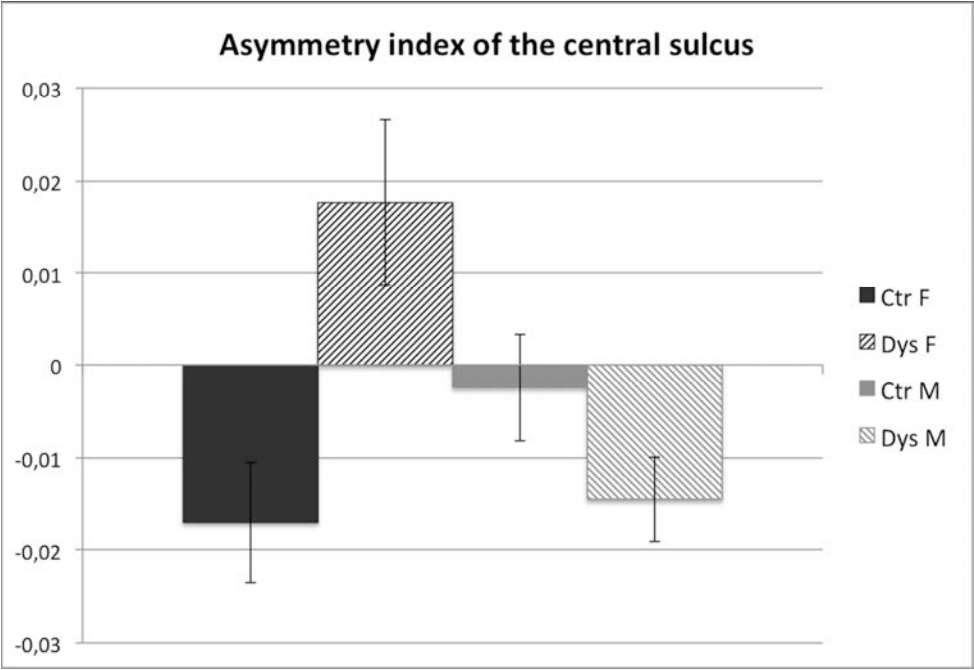


The sulci of interest as visualized with Anatomist
*** Figure 2 ***
66x49mm (300 x 300 DPI)



Mean depth of the central sulcus for each hemisphere, sex and group. Error bars represent the standard error for each mean.

*** Figure 3 ***
56x35mm (600 x 600 DPI)



Asymmetry index of the central sulcus mean depth for each sex and group. Positive values reflect larger depth in the left hemisphere. The error bars represent the standard error for each mean.

*** Figure 4 ***
60x41mm (600 x 600 DPI)

Table 1 - Summary of the number of participants by country, by sex and by group, with the mean age (in months) for each category

	France				Germany				Poland				Total
	Girls		Boys		Girls		Boys		Girls		Boys		
	Number	Age	Number	Age	Number	Age	Number	Age	Number	Age	Number	Age	
Control children	23	128.17	23	126.00	10	118.20	16	113.50	22	124.00	12	125.09	106
Dyslexic children	21	128.23	30	127.03	21	119.52	23	117.87	20	124.00	27	121.48	142

Table II - summary statistics (p-values) for each factor and each variable of interest. For total surface of the cortex and age, the linear or quadratic model is specified.

Local measure	Surface of the cortex	Age	Group	Sex	Hemisphere	Dataset	Sex x Group	Group x Hemisphere	Sex x Hemisphere	Group x Sex x Hemisphere	Other interactions
Surface	TotalSurface ² < 0.000001*	Age 0.439	0.954	0.169	0.485	0.085	0.737	0.225	0.643	0.755	Sex x Age 0.131
Maximal depth	TotalSurface < 0.000001*	Age 0.399	0.914	0.847	0.136	< 0.000001*	0.732	0.766	0.197	0.666	Group x TotalSurface 0.078 Group x Age 0.099
Mean depth	TotalSurface 0.000034*	Age 0.752	0.508	0.156	0.851	< 0.000001*	0.472	0.545	0.018	0.00035 *	Hemisphere x Sex x TotalSurface 0.015 Sex x TotalSurface 0.142

Table III - Summary of the interaction analyses restricted by hemisphere, sex or group.

Restriction	Result	Value	df	p-value
Left	Ø	Ø	Ø	Ø
Right	Sex x Group	D = 5.195	1	0.045
Boys	Hemisphere x Group	D = 4.61	1	0.034
Girls	Hemisphere x Group	D = 10.676	1	0.001
Controls	Ø	Ø	Ø	Ø
Dyslexics	Hemisphere x Sex	D = 8.836	1	0.004

Table IV – Frequency of each configuration of the central sulcus and Sylvian fissure connection by group, sex and hemisphere

Hemisphere	Configuration	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	Connected	3	10	6	15
	Not connected	52	46	56	64
Right	Connected	5	6	7	12
	Not connected	50	50	55	67

Table V - Frequency of the different configuration of the posterior part of the Sylvian fissure for each sex, group and hemisphere (A: one ascending branch; T: two branches; H: one horizontal branch)

Hemisphere	Configuration	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	A	18	21	21	32
	T	22	25	21	29
	H	15	10	20	18
Right	A	23	34	34	34
	T	21	20	17	30
	H	11	2	11	15

Table VI – Frequency of the different types of Steinmetz’s classification for each sex, group and hemisphere

Hemisphere	Configuration	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	Unclassifiable	1	1	1	3
	Type 1	39	39	42	50
	Type 2	13	8	17	16
	Type 3	2	7	2	8
	Type 4	0	1	0	2
Right	Unclassifiable	2	2	2	3
	Type 1	43	48	46	58
	Type 2	9	2	10	14
	Type 3	0	0	0	1
	Type 4	1	4	4	3

Table VII - Frequency of interruptions of the main segment of the STS for each sex, group and hemisphere

Hemisphere	Number of interruptions	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	0	50	41	53	72
	≥ 1	5	15	9	7
Right	0	55	56	60	79
	≥ 1	0	0	2	0

Table VIII – Frequency of the number of present terminal branches of the STS for each sex, group and hemisphere

Hemisphere	Number of branches	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	≤ 2	31	32	37	47
	3	24	24	25	32
Right	≤ 2	35	34	42	40
	3	20	22	20	39

Table IX – Frequency of terminal branches that are continuous with the main segment of the STS for each sex, group and hemisphere

Hemisphere	Number of branches that are continuous with the main segment	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	≤ 1	20	30	28	35
	≥ 2	35	26	34	44
Right	≤ 1	26	26	26	38
	≥ 2	29	30	36	41

Table X – Nature of the main branch of the STS for each sex, group and hemisphere. The main branch was defined as the branch that was most in the continuity of the main segment

Hemisphere	Main branch	Control		Dyslexic	
		Girls	Boys	Girls	Boys
Left	No continuous branch	0	0	0	1
	First terminal branch	5	5	2	7
	Second terminal branch	45	47	49	59
	Third terminal branch	5	4	11	12
Right	No continuous branch	0	2	0	0
	First terminal branch	2	5	2	12
	Second terminal branch	46	44	50	59
	Third terminal branch	7	5	10	8

Figures complémentaires

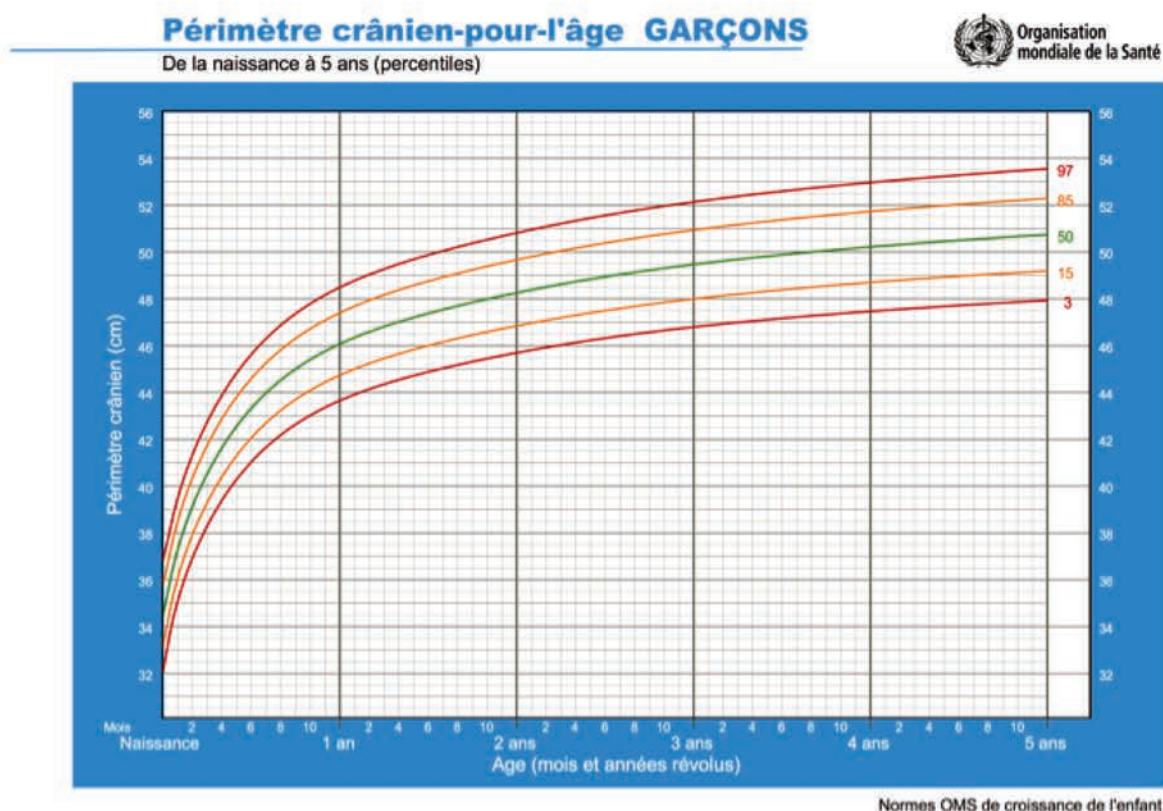
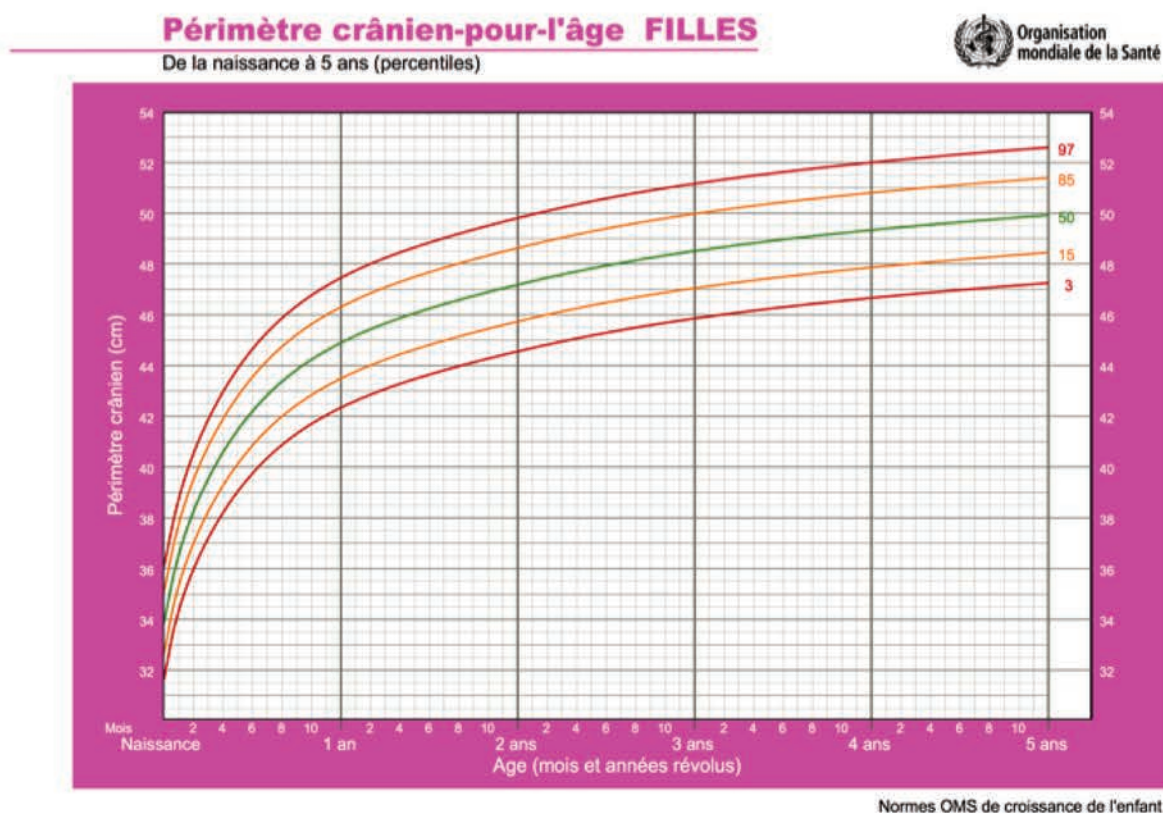


FIGURE 7.2 – Courbe de croissance du périmètre crânien chez les enfants des deux sexes entre 0 et 5 ans d'après l'OMS (<http://www.who.int/childgrowth/standards/fr/>)

Bibliographie

- AGUS, T. R., CARRIÓN-CASTILLO, A., PRESSNITZER, D. et RAMUS, F. (2014). Perceptual learning of acoustic noise by individuals with dyslexia. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 57(3):1069–1077.
- ALTARELLI, I., LEROY, F., MONZALVO, K., FLUSS, J., BILLARD, C., DEHAENE-LAMBERTZ, G., GALABURDA, A. M. et RAMUS, F. (2014). Planum temporale asymmetry in developmental dyslexia : Revisiting an old question. *Human Brain Mapping*, 35(12):5717–5735.
- ALTARELLI, I., MONZALVO, K., IANNUZZI, S., FLUSS, J., BILLARD, C., RAMUS, F. et DEHAENE-LAMBERTZ, G. (2013). A Functionally Guided Approach to the Morphometry of Occipitotemporal Regions in Developmental Dyslexia : Evidence for Differential Effects in Boys and Girls. *The Journal of Neuroscience*, 33(27):11296–11301.
- AMUNTS, K., JÄNCKE, L., MOHLBERG, H., STEINMETZ, H. et ZILLES, K. (2000a). Inter-hemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, 38(3):304–312.
- AMUNTS, K., MALIKOVIC, A., MOHLBERG, H., SCHORMANN, T. et ZILLES, K. (2000b). Brodmann’s Areas 17 and 18 Brought into Stereotaxic Space—Where and How Variable? *NeuroImage*, 11(1):66–84.
- AMUNTS, K., SCHLEICHER, A. et ZILLES, K. (2004a). Outstanding language competence and cytoarchitecture in Broca’s speech region. *Brain and Language*, 89(2):346–353.
- AMUNTS, K., WEISS, P. H., MOHLBERG, H., PIEPERHOFF, P., EICKHOFF, S., GURD, J. M., MARSHALL, J. C., SHAH, N. J., FINK, G. R. et ZILLES, K. (2004b). Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space—The roles of Brodmann areas 44 and 45. *NeuroImage*, 22(1):42–56.
- AUZIAS, G., VIELLARD, M., TAKERKART, S., VILLENEUVE, N., POINSO, F., FONSÉCA, D. D., GIRARD, N. et DERUELLE, C. (2014). Atypical sulcal anatomy in young children with autism spectrum disorder. *NeuroImage : Clinical*, 4:593–603.
- BARTA, P. E., PETTY, R. G., MCGILCHRIST, I., LEWIS, R. W., JERRAM, M., CASANOVA, M. F., POWERS, R. E., BRILL, L. B. et PEARLSON, G. D. (1995). Asymmetry of the planum temporale : methodological considerations and clinical associations. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 61(3):137–150.
- BEATON, A. A. (1997). The relation of planum temporale asymmetry and morphology of the corpus callosum to handedness, gender, and dyslexia : a review of the evidence. *Brain and language*, 60(2):255–322.

- BEST, M. et DEMB, J. B. (1999). Normal planum temporale asymmetry in dyslexics with a magnocellular pathway deficit. *Neuroreport*, 10(3):607–612.
- BLOOM, J. S., GARCIA-BARRERA, M. A., MILLER, C. J., MILLER, S. R. et HYND, G. W. (2013). Planum temporale morphology in children with developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 51(9):1684–1692.
- BOGDANOWICZ, M., KALKA, D. et KRZYKOWSKI, G. (2008). *Ryzyko dysleksji : problem i diagnozowanie : skala ryzyka dysleksji wraz z normami dla klas 0 i 1*. Wydawnictwo Harmonia.
- BORST, G., CACHIA, A., TISSIER, C., AHR, E., SIMON, G. et HOUDÉ, O. (2016). Early Cerebral Constraints on Reading Skills in School-Age Children : An MRI Study. *Mind, Brain, and Education*, 10(1):47–54.
- BRAMBATI, S., TERMINE, C., RUFFINO, M., STELLA, G., FAZIO, F., CAPPÀ, S. et PERANI, D. (2004). Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*, 63(4):742–745.
- BROWN, T. A., CAMPBELL, L. A., LEHMAN, C. L., GRISHAM, J. R. et MANCILL, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of abnormal psychology*, 110(4):585.
- BRUCK, M. (1990). Word-recognition skills of adults with childhood diagnoses of dyslexia. *Developmental psychology*, 26(3):439.
- BRUN, L., AUZIAS, G., VIELLARD, M., VILLENEUVE, N., GIRARD, N., POINSON, F., DA FONSECA, D. et DERUELLE, C. (2016). Localized Misfolding Within Broca’s Area as a Distinctive Feature of Autistic Disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 1(2):160–168.
- CACHIA, A., BORST, G., TISSIER, C., FISHER, C., PLAZE, M., GAY, O., RIVIÈRE, D., GOGTAY, N., GIEDD, J., MANGIN, J.-F., HOUDÉ, O. et RAZNAHAN, A. (2016). Longitudinal stability of the folding pattern of the anterior cingulate cortex during development. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 19:122–127.
- CACHIA, A., PAILLÈRE-MARTINOT, M.-L., GALINOWSKI, A., JANUEL, D., de BEAUREPAIRE, R., BELLIVIER, F., ARTIGES, E., ANDOH, J., BARTRÉS-FAZ, D., DUCHESNAY, E., RIVIÈRE, D., PLAZE, M., MANGIN, J.-F. et MARTINOT, J.-L. (2008). Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations. *NeuroImage*, 39(3):927–935.
- CARREIRAS, M., SEGHER, M. L., BAQUERO, S., ESTÉVEZ, A., LOZANO, A., DEVLIN, J. T. et PRICE, C. J. (2009). An anatomical signature for literacy. *Nature*, 461(7266):983–986.
- CASANOVA, M. F., ARAQUE, J., GIEDD, J. et RUMSEY, J. M. (2004). Reduced Brain Size and Gyrfication in the Brains of Dyslexic Patients. *Journal of Child Neurology*, 19(4):275–281.
- CHIAPPE, P., STRINGER, R., SIEGEL, L. S. et STANOVICH, K. E. (2002). Why the timing deficit hypothesis does not explain reading disability in adults. *Reading and Writing*, 15(1-2):73–107.

- COHEN-MIMRAN, R. et SAPIR, S. (2007). Auditory temporal processing deficits in children with reading disabilities. *Dyslexia*, 13(3):175–192.
- COINTEPAS, Y., GEFFROY, D., SOUEDET, N., DENGHIEN, I. et RIVIÈRE, D. (2010). The BrainVISA project : a shared software development infrastructure for biomedical imaging research. *In Proc. 16th HBM*.
- CYKOWSKI, M. D., COULON, O., KOCHUNOV, P. V., AMUNTS, K., LANCASTER, J. L., LAIRD, A. R., GLAHN, D. C. et FOX, P. T. (2008). The Central Sulcus : an Observer-Independent Characterization of Sulcal Landmarks and Depth Asymmetry. *Cerebral Cortex*, 18(9):1999–2009.
- DALE, A. M., FISCHL, B. et SERENO, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2):179–94.
- DALE, A. M. et SERENO, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction : A linear approach. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 5:162–176.
- DEFRIES, J. (1989). Gender ratios in children with reading disability and their affected relatives : a commentary. *Journal of learning disabilities*.
- DEHAENE, S. (2009). *Reading in the Brain : The New Science of How We Read*. Penguin Publishing Group.
- DEHAENE, S., PEGADO, F., BRAGA, L. W., VENTURA, P., FILHO, G. N., JOBERT, A., DEHAENE-LAMBERTZ, G., KOLINSKY, R., MORAIS, J. et COHEN, L. (2010). How Learning to Read Changes the Cortical Networks for Vision and Language. *Science*, 330(6009):1359–1364.
- DEHAENE-LAMBERTZ, G. (2004). Scien. *Médecine et enfance*.
- DEUTSCH, G. K., DOUGHERTY, R. F., BAMMER, R., SIOK, W. T., GABRIELI, J. D. et WANDELL, B. (2005). Children’s reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*, 41(3):354–363.
- DIERKER, D. L., FECZKO, E., PRUETT, J. R., PETERSEN, S. E., SCHLAGGAR, B. L., CONSTANTINO, J. N., HARWELL, J. W., COALSON, T. S. et VAN ESSEN, D. C. (2015). Analysis of Cortical Shape in Children with Simplex Autism. *Cerebral Cortex*, 25(4):1042–1051.
- DOLE, M., MEUNIER, F. et HOEN, M. (2013). Gray and white matter distribution in dyslexia : A VBM study of superior temporal gyrus asymmetry. *PloS one*, 8(10):e76823.
- DRAKE, W. E. (1968). Clinical and pathological findings in a child with a developmental learning disability. *Journal of Learning disabilities*, 1(9):486–502.
- DUCHESNAY, E., CACHIA, A., ROCHE, A., RIVIÈRE, D., COINTEPAS, Y., PAPADOPOULOS-ORFANOS, D., ZILBOVICIUS, M., MARTINOT, J.-L., RÉGIS, J. et MANGIN, J.-F. (2007). Classification based on cortical folding patterns. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 26(4):553–565.

- DUCHESNAY, E., ROCHE, A., RIVIERE, D., PAPADOPOULOS, D., COINTEPAS, Y. et MANGIN, J.-F. (2004). Population classification based on structural morphometry of cortical sulci. *In Biomedical Imaging : Nano to Macro, 2004. IEEE International Symposium on*, pages 1267–1270. IEEE.
- ECKERT, M. (2004). Neuroanatomical Markers for Dyslexia : A Review of Dyslexia Structural Imaging Studies. *The Neuroscientist*, 10(4):362–371.
- ECKERT, M. A. (2003). Anatomical correlates of dyslexia : frontal and cerebellar findings. *Brain*, 126(2):482–494.
- ECKERT, M. A., LEONARD, C. M., MOLLOY, E. A., BLUMENTHAL, J., ZIJDENBOS, A. et GIEDD, J. N. (2002). The epigenesis of planum temporale asymmetry in twins. *Cerebral Cortex*, 12(7):749–755.
- ECKERT, M. A., LEONARD, C. M., WILKE, M., ECKERT, M., RICHARDS, T., RICHARDS, A. et BERNINGER, V. (2005). Anatomical signatures of dyslexia in children : unique information from manual and voxel based morphometry brain measures. *Cortex*, 41(3):304–315.
- EDEN, G. F., VANMETER, J. W., RUMSEY, J. M. et ZEFFIRO, T. A. (1996). The Visual Deficit Theory of Developmental Dyslexia. *NeuroImage*, 4(3):S108–S117.
- ELIEZ, S., RUMSEY, J. M., GIEDD, J. N., SCHMITT, J. E., PATWARDHAN, A. J. et REISS, A. L. (2000). Morphological Alteration of Temporal Lobe Gray Matter in Dyslexia : An MRI Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41(5):637–644.
- EVANS, T. M., FLOWERS, D. L., NAPOLIELLO, E. M. et EDEN, G. F. (2014). Sex-specific gray matter volume differences in females with developmental dyslexia. *Brain Structure and Function*, 219(3):1041–1054.
- FACOETTI, A., LORUSSO, M. L., CATTANEO, C., GALLI, R. et MOLTENI, M. (2005). Visual and auditory attentional capture are both sluggish in children with developmental dyslexia. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 65(1):61–72.
- FACOETTI, A. et MOLTENI, M. (2001). The gradient of visual attention in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 39(4):352–357.
- FISCHER, C., OPERTO, G., LAGUITTON, S., PERROT, M., DENGHIEN, I., RIVIÈRE, D. et MANGIN, J.-F. (2012). Morphologist 2012 : the new morphological pipeline of BrainVISA. *In Proc. HBM*.
- FISCHL, B. et DALE, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(20):11050–5.
- FISCHL, B., LIU, A. et DALE, A. M. (2001). Automated manifold surgery : constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Trans Med Imaging*, 20(1):70–80.
- FISCHL, B., RAJENDRAN, N., BUSA, E., AUGUSTINACK, J., HINDS, O., YEO, B. T., MOHLBERG, H., AMUNTS, K. et ZILLES, K. (2008). Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb Cortex*, 18(8):1973–80.

- FISCHL, B., SALAT, D. H., BUSA, E., ALBERT, M., DIETERICH, M., HASELGROVE, C., van der KOUWE, A., KILLIANY, R., KENNEDY, D., KLAVENESS, S., MONTILLO, A., MAKRIS, N., ROSEN, B. et DALE, A. M. (2002). Whole brain segmentation : automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3):341–55.
- FISCHL, B., SALAT, D. H., van der KOUWE, A. J., MAKRIS, N., SEGONNE, F., QUINN, B. T. et DALE, A. M. (2004a). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23 Suppl 1:S69–84.
- FISCHL, B., SERENO, M., TOOTELL, R. et DALE, A. (1999a). High-resolution inter-subject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human Brain Mapping*, 8(4): 272–284.
- FISCHL, B., SERENO, M. I. et DALE, A. M. (1999b). Cortical surface-based analysis. II : Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2):195–207.
- FISCHL, B., van der KOUWE, A., DESTRIEUX, C., HALGREN, E., SEGONNE, F., SALAT, D. H., BUSA, E., SEIDMAN, L. J., GOLDSTEIN, J., KENNEDY, D., CAVINESS, V., MAKRIS, N., ROSEN, B. et DALE, A. M. (2004b). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 14(1):11–22.
- FLANNERY-SCHROEDER, E. C. et KENDALL, P. C. (2000). Group and individual cognitive-behavioral treatments for youth with anxiety disorders : A randomized clinical trial. *Cognitive Therapy and Research*, 24(3):251–278.
- FLEMING, S. M. et LAU, H. C. (2014). How to measure metacognition. *Frontiers in human neuroscience*, 8:443.
- FREDERICKSON, N., FRITH, U. et REASON, R. (1997). *Phonological Assessment Battery (PhAB) : Manual and Test Materials*. Phonological Assessment Battery (PhAB) : Manual and Test Materials. NFER-Nelson.
- FRYE, R. E., LIEDERMAN, J., MALMBERG, B., MCLEAN, J., STRICKLAND, D. et BEAUCHAMP, M. S. (2010). Surface area accounts for the relation of gray matter volume to reading-related skills and history of dyslexia. *Cerebral Cortex*, page bhq010.
- FUJIWARA, H., HIRAO, K., NAMIKI, C., YAMADA, M., SHIMIZU, M., FUKUYAMA, H., HAYASHI, T. et MURAI, T. (2007). Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia : A study of gray matter, white matter and sulcal morphometry. *NeuroImage*, 36(4):1236–1245.
- GAAB, N., GABRIELI, J., DEUTSCH, G., TALLAL, P. et TEMPLE, E. (2007). Neural correlates of rapid auditory processing are disrupted in children with developmental dyslexia and ameliorated with training : an fMRI study. *Restorative neurology and neuroscience*, 25(3-4):295–310.
- GALABURDA, A. et LIVINGSTONE, M. (1993). Evidence for a Magnocellular Defect in Developmental Dyslexia a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 682(1):70–82.
- GALABURDA, A. M. et EIDELBERG, D. (1982). Symmetry and asymmetry in the human posterior thalamus : II. Thalamic lesions in a case of developmental dyslexia. *Archives of Neurology*, 39(6):333–336.

- GALABURDA, A. M. et KEMPER, T. L. (1979). Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia : a case study. *Annals of neurology*, 6(2):94–100.
- GALABURDA, A. M., LOTURCO, J., RAMUS, F., FITCH, R. H. et ROSEN, G. D. (2006). From genes to behavior in developmental dyslexia. *Nature Neuroscience*, 9(10):1213–1217.
- GALABURDA, A. M., MENARD, M. T. et ROSEN, G. D. (1994). Evidence for aberrant auditory anatomy in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(17):8010–8013.
- GALABURDA, A. M., SHERMAN, G. F., ROSEN, G. D., ABOITIZ, F. et GESCHWIND, N. (1985). Developmental dyslexia : four consecutive patients with cortical anomalies. *Annals of neurology*, 18(2):222–233.
- GEFFROY, D., RIVIÈRE, D., DENGHIEN, I., SOUEDET, N., LAGUITTON, S. et COINTEPAS, Y. (2011). BrainVISA : a complete software platform for neuroimaging. In *Python in Neuroscience workshop*, Paris.
- GESCHWIND, N. et GALABURDA, A. M. (1985). Cerebral lateralization : Biological mechanisms, associations, and pathology : I. A hypothesis and a program for research. *Archives of neurology*, 42(5):428–459.
- GESCHWIND, N. et LEVITSKY, W. (1968). Human Brain : Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Science*, 161(3837):186.
- GHITZA, O. et GREENBERG, S. (2009). On the possible role of brain rhythms in speech perception : intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence. *Phonetica*, 66(1-2):113–126.
- GIRAUD, A.-L., KLEINSCHMIDT, A., POEPPPEL, D., LUND, T. E., FRACKOWIAK, R. S. et LAUFS, H. (2007). Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron*, 56(6):1127–1134.
- GIRAUD, A.-L. et POEPPPEL, D. (2012). Cortical oscillations and speech processing : emerging computational principles and operations. *Nature neuroscience*, 15(4):511–517.
- GIRAUD, A.-L. et RAMUS, F. (2013). Neurogenetics and auditory processing in developmental dyslexia. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(1):37–42.
- GLASEL, H., LEROY, F., DUBOIS, J., HERTZ-PANNIER, L., MANGIN, J. et DEHAENE-LAMBERTZ, G. (2011). A robust cerebral asymmetry in the infant brain : The rightward superior temporal sulcus. *NeuroImage*, 58(3):716–723.
- GOLA-ASMUSSEN, C., LEQUETTE, C., POUGET, G., ROUYER, C. et ZORMAN, M. (2010). Outil d'évaluation de compétences de lecture chez l'adulte de plus de 16 ans. *Université de Provence Aix-Marseilles I-Cognisciences LES Université Pierre Mendès*.
- GOSWAMI, U. (2011). A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends in cognitive sciences*, 15(1):3–10.
- GOSWAMI, U., THOMSON, J., RICHARDSON, U., STAINTHORP, R., HUGHES, D., ROSEN, S. et SCOTT, S. K. (2002). Amplitude envelope onsets and developmental dyslexia : A new hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(16):10911–10916.

- GRAY, H. et LEWIS, W. (1918). *Anatomy of the Human Body*. Lea & Febiger.
- HAN, X., JOVICICH, J., SALAT, D., van der KOUWE, A., QUINN, B., CZANNER, S., BUSA, E., PACHECO, J., ALBERT, M., KILLIANY, R., MAGUIRE, P., ROSAS, D., MAKRI, N., DALE, A., DICKERSON, B. et FISCHL, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness : the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, 32(1):180–94.
- HARI, R. et FORSS, N. (1999). Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 354(1387):1145–1154.
- HARI, R. et RENVALL, H. (2001). Impaired processing of rapid stimulus sequences in dyslexia. *Trends in cognitive sciences*, 5(12):525–532.
- HEIERVANG, E., HUGDAHL, K., STEINMETZ, H., SMIEVOLL, A. I., STEVENSON, J., LUND, A., ERSLAND, L. et LUNDERVOLD, A. (2000). Planum temporale, planum parietale and dichotic listening in dyslexia. *Neuropsychologia*, 38(13):1704–1713.
- HERVÉ, P.-Y., CRIVELLO, F., PERCHEY, G., MAZOYER, B. et TZOURIO-MAZOYER, N. (2006). Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males. *NeuroImage*, 29(4):1066–1079.
- HILGETAG, C. C. et BARBAS, H. (2006). Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput Biol*, 2(3):e22.
- HOEFT, F., MEYLER, A., HERNANDEZ, A., JUEL, C., TAYLOR-HILL, H., MARTINDALE, J. L., McMILLON, G., KOLCHUGINA, G., BLACK, J. M. et FAIZI, A. (2007). Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(10):4234–4239.
- HOPKINS, W. D., COULON, O. et MANGIN, J.-F. (2010). Observer-independent characterization of sulcal landmarks and depth asymmetry in the central sulcus of the chimpanzee brain. *Neuroscience*, 171(2):544–551.
- HUMPHREYS, P., KAUFMANN, W. E. et GALABURDA, A. M. (1990). Developmental dyslexia in women : neuropathological findings in three patients. *Annals of neurology*, 28(6):727–738.
- HYND, G. W., SEMRUD-CLIKEMAN, M., LORYS, A. R., NOVEY, E. S. et ELIOPULOS, D. (1990). Brain morphology in developmental dyslexia and attention deficit disorder/hyperactivity. *Archives of neurology*, 47(8):919–926.
- HÄMÄLÄINEN, J. A., RUPP, A., SOLTÉSZ, F., SZÜCS, D. et GOSWAMI, U. (2012). Reduced phase locking to slow amplitude modulation in adults with dyslexia : an MEG study. *Neuroimage*, 59(3):2952–2961.
- IM, K., LEE, J.-M., WON SEO, S., HYUNG KIM, S., KIM, S. I. et NA, D. L. (2008). Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *NeuroImage*, 43(1):103–113.

- IM, K., RASCHLE, N. M., SMITH, S. A., ELLEN GRANT, P. et GAAB, N. (2015). Atypical Sulcal Pattern in Children with Developmental Dyslexia and At-Risk Kindergarteners. *Cerebral Cortex*.
- J. F. MANGIN, D. RIVIERE, A. CACHIA, E. DUCHESNAY, Y. COINTEPAS, D. PAPADOPOULOS-ORFANOS, D. L. COLLINS, A. C. EVANS et J. REGIS (2004). Object-based morphometry of the cerebral cortex. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 23(8):968–982.
- JEDNORÓG, K., ALTARELLI, I., MONZALVO, K., FLUSS, J., DUBOIS, J., BILLARD, C., DEHAENE-LAMBERTZ, G. et RAMUS, F. (2012). The Influence of Socioeconomic Status on Children’s Brain Structure. *PLoS ONE*, 7(8):e42486.
- JEDNORÓG, K., GAWRON, N., MARCHEWKA, A., HEIM, S. et GRABOWSKA, A. (2014). Cognitive subtypes of dyslexia are characterized by distinct patterns of grey matter volume. *Brain Structure and Function*, 219(5):1697–1707.
- JEDNORÓG, K., MARCHEWKA, A., ALTARELLI, I., MONZALVO LOPEZ, A. K., van ERMINGEN-MARBACH, M., GRANDE, M., GRABOWSKA, A., HEIM, S. et RAMUS, F. (2015). How reliable are gray matter disruptions in specific reading disability across multiple countries and languages? insights from a large-scale voxel-based morphometry study : Large-Scale VBM Study of Specific Reading Disability. *Human Brain Mapping*, 36(5):1741–1754.
- JOVICICH, J., CZANNER, S., GREVE, D., HALEY, E., van der KOUWE, A., GOLLUB, R., KENNEDY, D., SCHMITT, F., BROWN, G., MACFALL, J., FISCHL, B. et DALE, A. (2006). Reliability in multi-site structural MRI studies : effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *Neuroimage*, 30(2):436–43.
- JÄNCKE, L., SCHLAUG, G., HUANG, Y. et STEINMETZ, H. (1994). Asymmetry of the planum parietale. *Neuroreport*, 5(9):1161–1163.
- JÄNCKE, L. et STEINMETZ, H. (1993). Auditory lateralization and planum temporale asymmetry. *Neuroreport*, 5(2):169–172.
- KARBE, H., WÜRKER, M., HERHOLZ, K., GHAEMI, M., PIETRZYK, U., KESSLER, J. et HEISS, W.-D. (1995). Planum temporale and Brodmann’s area 22 : Magnetic resonance imaging and high-resolution positron emission tomography demonstrate functional left-right asymmetry. *Archives of neurology*, 52(9):869–874.
- KASPRIAN, G., LANGS, G., BRUGGER, P. C., BITTNER, M., WEBER, M., ARANTES, M. et PRAYER, D. (2011). The Prenatal Origin of Hemispheric Asymmetry : An In Utero Neuroimaging Study. *Cerebral Cortex*, 21(5):1076–1083.
- KIM, H., BERNASCONI, N., BERNHARDT, B., COLLIOT, O. et BERNASCONI, A. (2008). Basal temporal sulcal morphology in healthy controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 70(22 Part 2):2159–2165.
- KLINGBERG, T., HEDEHUS, M., TEMPLE, E., SALZ, T., GABRIELI, J. D., MOSELEY, M. E. et POLDRACK, R. A. (2000). Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability : evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron*, 25(2):493–500.

- KLÖPPEL, S., MANGIN, J.-F., VONGERICHTEN, A., FRACKOWIAK, R. S. et SIEBNER, H. R. (2010). Nurture versus nature : long-term impact of forced right-handedness on structure of pericentral cortex and basal ganglia. *The Journal of Neuroscience*, 30(9):3271–3275.
- KOOLSCHIJN, P. C. M. et CRONE, E. A. (2013). Sex differences and structural brain maturation from childhood to early adulthood. *Developmental cognitive neuroscience*, 5:106–118.
- KRAFNICK, A. J., FLOWERS, D. L., LUETJE, M. M., NAPOLIELLO, E. M. et EDEN, G. F. (2014). An investigation into the origin of anatomical differences in dyslexia. *The Journal of Neuroscience*, 34(3):901–908.
- KRAFNICK, A. J., FLOWERS, D. L., NAPOLIELLO, E. M. et EDEN, G. F. (2011). Gray matter volume changes following reading intervention in dyslexic children. *Neuroimage*, 57(3):733–741.
- KRIEGSTEIN, A., NOCTOR, S. et MARTÍNEZ-CERDEÑO, V. (2006). Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11):883–890.
- KRONBICHLER, M., HUTZLER, F. et WIMMER, H. (2002). Dyslexia : Verbal impairments in the absence of magnocellular impairments. *Neuroreport*, 13(5):617–620.
- KRONBICHLER, M., WIMMER, H., STAFFEN, W., HUTZLER, F., MAIR, A. et LADURNER, G. (2008). Developmental dyslexia : Gray matter abnormalities in the occipitotemporal cortex. *Human Brain Mapping*, 29(5):613–625.
- KULYNYCH, J. J., VLADAR, K., JONES, D. W. et WEINBERGER, D. R. (1993). Three-dimensional surface rendering in MRI morphometry : a study of the planum temporale. *Journal of computer assisted tomography*, 17(4):529–535.
- KULYNYCH, J. J., VLADAR, K., JONES, D. W. et WEINBERGER, D. R. (1994). Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex : MRI surface-rendering morphometry of Heschl’s gyrus and the planum temporale. *Cerebral Cortex*, 4(2):107–118.
- KÜSPERT, P. et SCHNEIDER, W. (1998). *Würzburger Leise Leseprobe : (WLLP)*. Hogrefe.
- LANDERL, K., RAMUS, F., MOLL, K., LYYTINEN, H., LEPPÄNEN, P. H. T., LOHVANSUU, K., O’DONOVAN, M., WILLIAMS, J., BARTLING, J., BRUDER, J., KUNZE, S., NEUHOF, N., TÓTH, D., HONBOLYGÓ, F., CSÉPE, V., BOGLIOTTI, C., IANNUZZI, S., CHAIX, Y., DÉMONET, J.-F., LONGERAS, E., VALDOIS, S., CHABERNAUD, C., DELTEIL-PINTON, F., BILLARD, C., GEORGE, F., ZIEGLER, J. C., COMTE-GERVAIS, I., SOARES-BOUCAUD, I., GÉRARD, C.-L., BLOMERT, L., VAESSEN, A., GERRETSEN, P., EKKEBUS, M., BRANDEIS, D., MAURER, U., SCHULZ, E., van der MARK, S., MÜLLER-MYHSOK, B. et SCHULTE-KÖRNE, G. (2013). Predictors of developmental dyslexia in European orthographies with varying complexity : Cross-linguistic predictors of dyslexia. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(6):686–694.
- LARSEN, J. P., HØIEN, T., LUNDBERG, I. et ØDEGAARD, H. (1990). MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain and language*, 39(2):289–301.

- LE GOUALHER, G., ARGENTI, A. M., DUyme, M., BAARÉ, W. F., HULSHOFF POL, H., BOOMSMA, D. I., ZOUAOUI, A., BARILLOT, C. et EVANS, A. C. (2000). Statistical Sulcal Shape Comparisons : Application to the Detection of Genetic Encoding of the Central Sulcus Shape. *NeuroImage*, 11(5):564–574.
- LEFAVRAIS, P. (1967). *Manuel du test de l'Alouette : test d'analyse de la lecture et de la dyslexie*. Éditions du Centre de psychologie appliquée.
- LEFLY, D. L. et PENNINGTON, B. F. (2000). Reliability and validity of the adult reading history questionnaire. *Journal of Learning Disabilities*, 33(3):286–296.
- LEHONGRE, K., MORILLON, B., GIRAUD, A.-L. et RAMUS, F. (2013). Impaired auditory sampling in dyslexia : further evidence from combined fMRI and EEG. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7.
- LEHONGRE, K., RAMUS, F., VILLIERMET, N., SCHWARTZ, D. et GIRAUD, A.-L. (2011). Altered Low-Gamma Sampling in Auditory Cortex Accounts for the Three Main Facets of Dyslexia. *Neuron*, 72(6):1080–1090.
- LEONARD, C., ECKERT, M., GIVEN, B., VIRGINIA, B. et EDEN, G. (2006). Individual differences in anatomy predict reading and oral language impairments in children. *Brain*, 129(12):3329–3342.
- LEONARD, C. M., PURANIK, C., KULDAU, J. M. et LOMBARDINO, L. J. (1998). Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus : where is it ? *Cerebral Cortex*, 8(5):397–406.
- LEONG, V. et GOSWAMI, U. (2014a). Assessment of rhythmic entrainment at multiple timescales in dyslexia : evidence for disruption to syllable timing. *Hearing research*, 308:141–161.
- LEONG, V. et GOSWAMI, U. (2014b). Impaired extraction of speech rhythm from temporal modulation patterns in speech in developmental dyslexia. *Frontiers in human neuroscience*, 8:96.
- LEROY, F., CAI, Q., BOGART, S. L., DUBOIS, J., COULON, O., MONZALVO, K., FISCHER, C., GLASEL, H., Van der HAEGEN, L., BÉNÉZIT, A., LIN, C.-P., KENNEDY, D. N., IHARA, A. S., HERTZ-PANNIER, L., MOUTARD, M.-L., POUPON, C., BRYSSAERT, M., ROBERTS, N., HOPKINS, W. D., MANGIN, J.-F. et DEHAENE-LAMBERTZ, G. (2015). New human-specific brain landmark : The depth asymmetry of superior temporal sulcus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(4):1208–1213.
- LEVITT, J. G., BLANTON, R. E., SMALLEY, S., THOMPSON, P., GUTHRIE, D., MCCracken, J. T., SADOUN, T., HEINICHEN, L. et TOGA, A. W. (2003). Cortical Sulcal Maps in Autism. *Cerebral Cortex*, 13(7):728–735.
- LIBERMAN, I. Y. et SHANKWEILER, D. (1985). Phonology and the problems of learning to read and write. *Remedial and special education*, 6(6):8–17.
- LINDGREN, S. D., de RENZI, E. et RICHMAN, L. C. (1985). Cross-National Comparisons of Developmental Dyslexia in Italy and the United States. *Child Development*, 56(6):1404–1417.

- LIVINGSTONE, M. S., ROSEN, G. D., DRISLANE, F. W. et GALABURDA, A. M. (1991). Physiological and anatomical evidence for a magnocellular defect in developmental dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88(18):7943–7947.
- LIZARAZU, M., LALLIER, M., MOLINARO, N., BOURGUIGNON, M., PAZ-ALONSO, P. M., LERMA-USABIAGA, G. et CARREIRAS, M. (2015). Developmental evaluation of atypical auditory sampling in dyslexia : Functional and structural evidence. *Human brain mapping*, 36(12):4986–5002.
- MAISOG, J. M., EINBINDER, E. R., FLOWERS, D. L., TURKELTAUB, P. E. et EDEN, G. F. (2008). A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies of Dyslexia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1145(1):237–259.
- MANGIN, J.-F. (1995). *Mise en correspondance d’images médicales 3D multi-modalités multi-individus pour la corrélation anatomo-fonctionnelle cérébrale*. Thèse de doctorat, Paris, Ecole Nationale Supérieure des Télécommunications, Paris. Th. : signal et images.
- MANGIN, J.-F. (2000). Entropy minimization for automatic correction of intensity nonuniformity. In *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis*, pages 162–169. IEEE.
- MANGIN, J.-F., RIVIÈRE, D., CACHIA, A., DUCHESNAY, E., COINTEPAS, Y., PAPADOPOULOS-ORFANOS, D., SCIFO, P., OCHIAI, T., BRUNELLE, F. et RÉGIS, J. (2004). A framework to study the cortical folding patterns. *NeuroImage*, 23:S129–S138.
- MARCHEWKA, A., KHERIF, F., KRUEGER, G., GRABOWSKA, A., FRACKOWIAK, R. et DRAGANSKI, B. (2014). Influence of magnetic field strength and image registration strategy on voxel-based morphometry in a study of Alzheimer’s disease. *Human brain mapping*, 35(5):1865–1874.
- MAYRINGER, H. et WIMMER, H. (2003). *Salzburger Lese-Screening für die Klassenstufen 1-4*. Huber.
- MCCARTHY, M. M. (2009). The two faces of estradiol : effects on the developing brain. *The Neuroscientist*, 15(6):599–610.
- MEGA, M. S., THOMPSON, P. M., CUMMINGS, J. L., BACK, C. L., XU, M. L., ZOHOORI, S., GOLDKORN, A., MOUSSAI, J., FAIRBANKS, L., SMALL, G. W. et TOGA, A. W. (1998). Sulcal variability in the Alzheimer’s brain : Correlations with cognition. *Neurology*, 50(1):145–151.
- MENGHINI, D., HAGBERG, G. E., PETROSINI, L., BOZZALI, M., MACALUSO, E., CALTAGIRONE, C. et VICARI, S. (2008). Structural correlates of implicit learning deficits in subjects with developmental dyslexia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1145(1):212–221.
- MILES, E. (2000). Dyslexia may show a different face in different languages. *Dyslexia*, 6(3):193–201.
- MOFFAT, S. D., HAMPSON, E. et HATZIPANTELOS, M. (1998). Navigation in a “virtual” maze : Sex differences and correlation with psychometric measures of spatial ability in humans. *Evolution and Human Behavior*, 19(2):73–87.

- MOLKO, N., CACHIA, A., RIVIÈRE, D., MANGIN, J.-F., BRUANDET, M., LE BIHAN, D., COHEN, L. et DEHAENE, S. (2003). Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron*, 40(4):847–858.
- NIOGI, S. N. et MCCANDLISS, B. D. (2006). Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia*, 44(11):2178–2188.
- O'BRIEN, L. M., ZIEGLER, D. A., DEUTSCH, C. K., FRAZIER, J. A., HERBERT, M. R. et LOCASCIO, J. J. (2011). Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies : Some practical implications in methods. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 193(2):113–122.
- OCHIAI, T., GRIMAULT, S., SCAVARDA, D., ROCH, G., HORI, T., RIVIÈRE, D., MANGIN, J. F. et RÉGIS, J. (2004). Sulcal pattern and morphology of the superior temporal sulcus. *NeuroImage*, 22(2):706–719.
- ODEGARD, T. N., FARRIS, E. A., RING, J., MCCOLL, R. et BLACK, J. (2009). Brain connectivity in non-reading impaired children and children diagnosed with developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 47(8):1972–1977.
- ONO, M., KUBIK, S. et ABERNATHEY, C. D. (1990). *Atlas of the cerebral sulci*. Thieme Medical Publishers.
- PAULESU, E., DÉMONET, J.-F., FAZIO, F., MCCRORY, E., CHANOINE, V., BRUNSWICK, N., CAPPAS, S. F., COSSU, G., HABIB, M., FRITH, C. D. et OTHERS (2001). Dyslexia : cultural diversity and biological unity. *Science*, 291(5511):2165–2167.
- PAULESU, E., FRITH, U., SNOWLING, M., GALLAGHER, A., MORTON, J., FRACKOWIAK, R. S. et FRITH, C. D. (1996). Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? *Brain*, 119(1):143–157.
- PAULESU, E., MCCRORY, E., FAZIO, F., MENONCELLO, L., BRUNSWICK, N., CAPPAS, S. F., COTELLI, M., COSSU, G., CORTE, F. et LORUSSO, M. (2000). A cultural effect on brain function. *Nature neuroscience*, 3(1):91–96.
- PERNET, C., ANDERSSON, J., PAULESU, E. et DEMONET, J. F. (2009). When all hypotheses are right : a multifocal account of dyslexia. *Human brain mapping*, 30(7):2278–2292.
- PFEFFERBAUM A, ZIPURSKY RB, LIM KO, ZATZ LM, STAHL SM et JERNIGAN TL (1988). Computed tomographic evidence for generalized sulcal and ventricular enlargement in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 45(7):633–640.
- PLAZE, M., PAILLÈRE-MARTINOT, M.-L., PENTTILÄ, J., JANUEL, D., de BEAUREPAIRE, R., BELLIVIER, F., ANDOH, J., GALINOWSKI, A., GALLARDA, T., ARTIGES, E., OLIÉ, J.-P., MANGIN, J.-F., MARTINOT, J.-L. et CACHIA, A. (2009). “Where Do Auditory Hallucinations Come From?”—A Brain Morphometry Study of Schizophrenia Patients With Inner or Outer Space Hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*.
- POELMANS, H., LUTS, H., VANDERMOSTEN, M., BOETS, B., GHESQUIÈRE, P. et WOUTERS, J. (2012). Auditory steady state cortical responses indicate deviant phonemic-rate processing in adults with dyslexia. *Ear and hearing*, 33(1):134–143.

- PREIS, S., JANCKE, L., SCHMITZ-HILLEBRECHT, J. et STEINMETZ, H. (1999). Child age and planum temporale asymmetry. *Brain and cognition*, 40(3):441–452.
- PRICE, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*, 62(2):816–847.
- RAE, C., HARASTY, J. A., DZENDROWSKY, T. E., TALCOTT, J. B., SIMPSON, J. M., BLAMIRE, A. M., DIXON, R. M., LEE, M. A., THOMPSON, C. H. et STYLES, P. (2002). Cerebellar morphology in developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, 40(8):1285–1292.
- RAMUS, F. (2006). Genes, brain, and cognition : A roadmap for the cognitive scientist. *Cognition*, 101(2):247–269.
- RAMUS, F., DUPOUX, E. et MEHLER, J. (2003a). The psychological reality of rhythm classes : Perceptual studies.
- RAMUS, F., PIDGEON, E. et FRITH, U. (2003b). The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(5):712–722.
- RAMUS, F., ROSEN, S., DAKIN, S. C., DAY, B. L., CASTELLOTE, J. M., WHITE, S. et FRITH, U. (2003c). Theories of developmental dyslexia : insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*, 126(4):841–865.
- RAMUS, F. et SZENKOVITS, G. (2008). What phonological deficit ? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(1):129–141.
- RASCHLE, N. M., CHANG, M. et GAAB, N. (2011). Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage*, 57(3):742–749.
- REUTER, M., ROSAS, H. D. et FISCHL, B. (2010). Highly accurate inverse consistent registration : a robust approach. *Neuroimage*, 53(4):1181–96.
- REUTER, M., SCHMANSKY, N. J., ROSAS, H. D. et FISCHL, B. (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4):1402–18.
- RICHLAN, F. (2012). Developmental dyslexia : dysfunction of a left hemisphere reading network. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6.
- RICHLAN, F., KRONBICHLER, M. et WIMMER, H. (2009). Functional abnormalities in the dyslexic brain : A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 30(10):3299–3308.
- RICHLAN, F., KRONBICHLER, M. et WIMMER, H. (2011). Meta-analyzing brain dysfunctions in dyslexic children and adults. *NeuroImage*, 56(3):1735–1742.
- RICHMAN, D. P., STEWART, R. M., HUTCHINSON, J. et CAVINCSS JR, V. S. (1975). Mechanical mode of brain convolutional development. *Science*, 189:18–21.
- RIEDER, R. O., DONNELLY, E. F., HERDT, J. R. et WALDMAN, I. N. (1979). Sulcal prominence in young chronic schizophrenic patients : CT scan findings associated with impairment on neuropsychological tests. *Psychiatry Research*, 1(1):1–8.

- RIVIÈRE, D., GEFFROY, D., DENGHIEN, I., SOUEDET, N. et COINTEPAS, Y. (2009). Brain-VISA : an extensible software environment for sharing multimodal neuroimaging data and processing tools. *In Proc. 15th HBM*.
- RIVIÈRE, D., GEFFROY, D., DENGHIEN, I., SOUEDET, N. et COINTEPAS, Y. (2011). Anatomist : a python framework for interactive 3d visualization of neuroimaging data. *In Python in Neuroscience workshop*.
- ROBICHON, F., LEVRIER, O., FARNARIER, P. et HABIB, M. (2000). Developmental dyslexia : atypical cortical asymmetries and functional significance. *European Journal of Neurology*, 7(1):35–46.
- ROSEN, G. D., HERMAN, A. E. et GALABURDA, A. M. (1999). Sex differences in the effects of early neocortical injury on neuronal size distribution of the medial geniculate nucleus in the rat are mediated by perinatal gonadal steroids. *Cerebral Cortex*, 9(1):27–34.
- SANDU, A.-L., SPECHT, K., BENEVENTI, H., LUNDERVOLD, A. et HUGDAHL, K. (2008). Sex-differences in grey–white matter structure in normal-reading and dyslexic adolescents. *Neuroscience letters*, 438(1):80–84.
- SCARBOROUGH, H. S. (1998). Predicting the future achievement of second graders with reading disabilities : Contributions of phonemic awareness, verbal memory, rapid naming, and IQ. *Annals of Dyslexia*, 48(1):115–136.
- SCHULTZ, R. T., CHO, N. K., STAIB, L. H., KIER, L. E., FLETCHER, J. M., SHAYWITZ, S. E., SHANKWEILER, D. P., KATZ, L., GORE, J. C., DUNCAN, J. S. et SHAYWITZ, B. A. (1994). Brain morphology in normal and dyslexic children : The influence of sex and age. *Ann Neurol.*, 35(6):732–742.
- SEGAL, E. et PETRIDES, M. (2012). The morphology and variability of the caudal rami of the superior temporal sulcus. *European Journal of Neuroscience*, 36(1):2035–2053.
- SEGONNE, F., DALE, A. M., BUSA, E., GLESSNER, M., SALAT, D., HAHN, H. K. et FISCHL, B. (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3):1060–75.
- SEMRUD-CLIKEMAN, M., HOOPER, S. R., HYND, G. W., HERN, K., PRESLEY, R. et WATSON, T. (1996). Prediction of group membership in developmental dyslexia, attention deficit hyperactivity disorder, and normal controls using brain morphometric analysis of magnetic resonance imaging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 11(6):521–528.
- SHAYWITZ, B. A., SHAYWITZ, S. E., PUGH, K. R., MENCL, W., FULBRIGHT, R. K., SKUDLARSKI, P., CONSTABLE, R., MARCHIONE, K. E., FLETCHER, J. M., LYON, G. et GORE, J. C. (2002). Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biological Psychiatry*, 52(2):101–110.
- SHAYWITZ, S. E., SHAYWITZ, B. A., PUGH, K. R., FULBRIGHT, R. K., CONSTABLE, R. T., MENCL, W. E., SHANKWEILER, D. P., LIBERMAN, A. M., SKUDLARSKI, P., FLETCHER, J. M. et OTHERS (1998). Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(5):2636–2641.
- SILANI, G. (2005). Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia : a voxel based morphometry study. *Brain*, 128(10):2453–2461.

- SIOK, W. T., NIU, Z., JIN, Z., PERFETTI, C. A. et TAN, L. H. (2008). A structural–functional basis for dyslexia in the cortex of Chinese readers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(14):5561–5566.
- SOROLI, E., SZENKOVITS, G. et RAMUS, F. (2010). Exploring dyslexics’ phonological deficit III : foreign speech perception and production. *Dyslexia*, 16(4):318–340.
- SOWELL, E. R., PETERSON, B. S., KAN, E., WOODS, R. P., YOSHII, J., BANSAL, R., XU, D., ZHU, H., THOMPSON, P. M. et TOGA, A. W. (2007). Sex differences in cortical thickness mapped in 176 healthy individuals between 7 and 87 years of age. *Cerebral cortex*, 17(7):1550–1560.
- SPRENGER-CHAROLLES, L., COLÉ, P., PIQUARD-KIPFFER, A. et LELOUP, G. (2010). EVA-LEC, Batterie informatisée d’évaluation diagnostique des troubles spécifiques d’apprentissage de la lecture.
- SPRENGER-CHAROLLES, L., SIEGEL, L. S., BÉCHENNEC, D. et SERNICLAES, W. (2003). Development of phonological and orthographic processing in reading aloud, in silent reading, and in spelling : A four-year longitudinal study. *Journal of experimental child psychology*, 84(3):194–217.
- STEINBRINK, C., VOGT, K., KASTRUP, A., MÜLLER, H.-P., JUENGLING, F., KASSUBEK, J. et RIECKER, A. (2008). The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia : Insights from DTI and VBM at 3.0 T. *Neuropsychologia*, 46(13):3170–3178.
- STEINMETZ, H., EBELING, U., HUANG, Y. et KAHN, T. (1990a). Sulcus topography of the parietal opercular region : an anatomic and MR study. *Brain and language*, 38(4):515–533.
- STEINMETZ, H., FÜRST, G. et FREUND, H.-J. (1990b). Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *American Journal of Neuroradiology*, 11(6):1123–1130.
- STEINMETZ, H., RADEMACHER, J., HUANG, Y., HEFTER, H., ZILLES, K., THRON, A. et FREUND, H.-J. (1989). Cerebral asymmetry : MR planimetry of the human planum temporale. *Journal of computer assisted tomography*, 13(6):996–1005.
- STEINMETZ, H., RADEMACHER, J., JÄNCKE, L., HUANG, Y., THRON, A. et ZILLES, K. (1990c). Total surface of temporoparietal intrasylvian cortex : diverging left-right asymmetries. *Brain and language*, 39(3):357–372.
- SUN, Z. Y., KLÖPPEL, S., RIVIÈRE, D., PERROT, M., FRACKOWIAK, R., SIEBNER, H. et MANGIN, J.-F. (2012). The effect of handedness on the shape of the central sulcus. *NeuroImage*, 60(1):332–339.
- SUN, Z. Y., PINEL, P., RIVIÈRE, D., MORENO, A., DEHAENE, S. et MANGIN, J.-F. (2015). Linking morphological and functional variability in hand movement and silent reading. *Brain Structure and Function*, pages 1–11.
- TALLAL, P. (1980). Language and reading : Some perceptual prerequisites. *Bulletin of the Orton Society*, 30(1):170–178.
- TALLAL, P. (2004). Improving language and literacy is a matter of time. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(9):721–728.

- TAMBOER, P., SCHOLTE, H. S. et VORST, H. C. (2015). Dyslexia and voxel-based morphometry : correlations between five behavioural measures of dyslexia and gray and white matter volumes. *Annals of dyslexia*, 65(3):121–141.
- THIEBAUT DE SCHOTTEN, M., COHEN, L., AMEMIYA, E., BRAGA, L. W. et DEHAENE, S. (2012). Learning to read improves the structure of the arcuate fasciculus. *Cerebral Cortex*, page bhs383.
- THOMPSON, P. M., MOUSSAI, J., ZOHORI, S., GOLDKORN, A., KHAN, A. A., MEGA, M. S., SMALL, G. W., CUMMINGS, J. L. et TOGA, A. W. (1998). Cortical variability and asymmetry in normal aging and Alzheimer’s disease. *Cerebral Cortex*, 8(6):492–509.
- TORO, R. et BURNOD, Y. (2005). A morphogenetic model for the development of cortical convolutions. *Cerebral cortex*, 15(12):1900–1913.
- TOSUN, D., SIDDARTH, P., LEVITT, J. et CAPLAN, R. (2015). Cortical thickness and sulcal depth : insights on development and psychopathology in paediatric epilepsy. *British Journal of Psychiatry Open*, 1(2):129.
- VAN ESSEN, D. C. (1997). A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *NATURE-LONDON*-, pages 313–318.
- VANDERMOSTEN, M., BOETS, B., WOUTERS, J. et GHESQUIÈRE, P. (2012). A qualitative and quantitative review of diffusion tensor imaging studies in reading and dyslexia. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(6):1532–1552.
- VELLUTINO, F. R., FLETCHER, J. M., SNOWLING, M. J. et SCANLON, D. M. (2004). Specific reading disability (dyslexia) : what have we learned in the past four decades? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1):2–40.
- VINCKENBOSCH, E. et ELIEZ, S. (2004). L’IRM cérébrale : un outil pour la compréhension de la dyslexie de développement. Une revue sélective. *Enfance*, 56(3):311–322.
- VINCKENBOSCH, E., ROBICHON, F. et ELIEZ, S. (2005). Gray matter alteration in dyslexia : converging evidence from volumetric and voxel-by-voxel {MRI} analyses. *Neuropsychologia*, 43(3):324 – 331.
- WECHSLER, D. (2005). *Échelle d’intelligence de Wechsler pour enfants : WISC-IV*. ECPA, les Éditions du centre de psychologie appliquée.
- WEINBERGER DR, TORREY E, NEOPHYTIDES AN et WYATT R (1979). STructural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 36(9):935–939.
- WESTBURY, C., ZATORRE, R. et EVANS, A. (1999). Quantifying variability in the planum temporale : a probability map. *Cerebral Cortex*, 9(4):392–405.
- WHITE, L. E., LUCAS, G., RICHARDS, A. et PURVES, D. (1994). Cerebral asymmetry and handedness. *Nature*.
- WHITE, S., MILNE, E., ROSEN, S., HANSEN, P., SWETTENHAM, J., FRITH, U. et RAMUS, F. (2006). The role of sensorimotor impairments in dyslexia : a multiple case study of dyslexic children. *Developmental science*, 9(3):237–255.

- WHITE, T., SU, S., SCHMIDT, M., KAO, C.-Y. et SAPIRO, G. (2010). The development of gyrification in childhood and adolescence. *Brain and Cognition*, 72(1):36–45.
- WIMMER, H. (1996). The nonword reading deficit in developmental dyslexia : Evidence from children learning to read German. *Journal of experimental child psychology*, 61(1):80–90.
- WORLD HEALTH ORGANISATION, W. H. O. (2011). International statistical classification of diseases and related health problems. Rapport technique, World Health Organization, Geneva.
- ZHANG, L., LI, P.-P., FENG, X., BARKER, J. L., SMITH, S. V. et RUBINOW, D. R. (2003). Sex-related differences in neuronal cell survival and signaling in rats. *Neuroscience letters*, 337(2):65–68.
- ZHAO, J., Thiebaut de SCHOTTEN, M., ALTARELLI, I., DUBOIS, J. et RAMUS, F. (2016). Altered hemispheric lateralization of white matter pathways in developmental dyslexia : Evidence from spherical deconvolution tractography. *Cortex*, 76:51–62.
- ZILLES, K. et AMUNTS, K. (2010). Centenary of Brodmann’s map [mdash] conception and fate. *Nat Rev Neurosci*, 11(2):139–145.