



HAL
open science

Métacognition et personnalité chez des patients porteurs d'un gliome diffus de bas grade : un éclairage nouveau sur le potentiel plastique du cerveau humain

Anne-Laure Lemaitre

► To cite this version:

Anne-Laure Lemaitre. Métacognition et personnalité chez des patients porteurs d'un gliome diffus de bas grade : un éclairage nouveau sur le potentiel plastique du cerveau humain. Psychologie. Université de Lille, 2019. Français. NNT : 2019LILUH059 . tel-02537962

HAL Id: tel-02537962

<https://theses.hal.science/tel-02537962>

Submitted on 9 Apr 2020

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.

Université de Lille-Université Lille 3-Charles de Gaulle

École Doctorale Sciences de l'Homme et de la Société

Laboratoire de Psychologie : Interaction, Temps, Émotion, Cognition (PSITEC)

Axe de recherche Neuropsychologie : Audition, Cognition, Action (NACA)

**METACOGNITION ET PERSONNALITE CHEZ
DES PATIENTS PORTEURS D'UN GLIOME
DIFFUS DE BAS GRADE**

*UN ECLAIRAGE NOUVEAU SUR LE POTENTIEL PLASTIQUE DU
CERVEAU HUMAIN*

Anne-Laure LEMAITRE

Thèse pour obtenir le grade de Docteur

Discipline : Psychologie

Dirigée par le Pr Gilles LAFARGUE

Présentée et soutenue publiquement le 12 Décembre 2019

Devant un jury composé de

Pr Laurence TACONNAT	Université François Rabelais (Tours)	Rapporteure
Dr Sophie BAYARD	Université Paul Valéry (Montpellier)	Rapporteure
Pr Alain GUERRIEN	Université de Lille (Villeneuve d'Ascq)	Examinateur
Pr Hugues DUFFAU	Université de Montpellier (Montpellier)	Co-Directeur
Pr Gilles LAFARGUE	Université de Reims Champagne-Ardenne (Reims)	Directeur

Cette thèse est dédiée

*A ma famille et mes ami(e)s
Qui ont toujours cru en moi, quand moi-même je n'y croyais pas,
Pour m'avoir redonné le sourire dans les moments difficiles*

Plus particulièrement je pense à

*Mes parents,
Pour tous les sacrifices qu'ils ont faits*

*Mes frères, Vincent et André, et leurs compagnes, Pauline et Sybille
Pour leur soutien et leur aide pendant toutes ces années*

*Mon compagnon, Eren
Mon pilier dans cette odysée*

Cette thèse est dédiée

A mes directeurs de recherche et co-encadrants

Merci pour toutes ces années,

J'espère que ce travail sera digne des riches enseignements que vous m'avez prodigués

Cette thèse est dédiée

*A tous les patients,
Parce qu'il n'y a rien de plus enrichissant que de « travailler » avec vous,
J'espère que ce travail de thèse pourra vous apporter autant qu'il m'a apporté*

Remerciements

Il y a maintenant 4 ans que cette *odyssée* scientifique a débuté. Plusieurs années de collaboration et d'échanges qui ne sauraient se passer de sincères remerciements. Aux précurseurs de cette *épopée scientifique*, Messieurs Gilles Lafargue, Guillaume Herbet et Hugues Duffau, je ne saurais comment vous témoigner ma gratitude pour m'avoir permis de réaliser ce cheminement scientifique et intellectuel.

Au Professeur Gilles Lafargue, je vous remercie pour cet encadrement depuis maintenant la première année de Master, pour vos conseils prodigués tout au long de mon parcours autant à l'Université que lors de mes débuts dans la recherche, et surtout pour ces échanges enrichissants.

A Guillaume Herbet, merci de m'avoir guidée à travers le côté obscur des cartographies et analyses anatomo-fonctionnelles. La rigueur exemplaire et la créativité scientifique dont tu fais preuve sont riches d'enseignement et d'inspiration. Et bien-sûr merci de m'avoir transmis ce besoin *quasi-obsessionnel* d'aligner aux pixels près, les éléments composant les figures illustratives.

Au Professeur Hugues Duffau, je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de la neurochirurgie, de m'avoir fait confiance dans la pratique clinique et la recherche. En plus de cet accès privilégié vers le cerveau, merci de m'avoir permis d'accéder à un monde infini de connaissances et de questionnements. Et bien-sûr, merci pour ces échanges me permettant de faire grandir ma pensée.

A Mesdames Laurence Taconnat, Sophie Bayard et Monsieur Alain Guerrien, merci d'avoir accepté d'être rapporteur et examinateur de ce travail de thèse. C'est un immense honneur pour moi que vous ayez accepté de consacrer du temps à ce travail de recherche.

A Madame Marion Luyat et Monsieur Paul Craddock, merci d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse et merci pour vos conseils et encouragements pendant ces quatre années.

A mes collègues du service de neurochirurgie, Madame Sylvie Moritz-Gasser, maître de conférences et orthophoniste émérite, merci pour ton aide et ta relecture avisée, à Madame Sylvie Bessonnaud, secrétaire infallible, notre socle commun, merci à toutes les deux pour ces années de travail d'équipe.

A mes collègues psychologues et attachés de recherche clinique, Mesdames Sophie Navucet, Mélissa Dardé, Diana Ban, Aurélie Matos, Ingrid Perruzzi et Alexia Arifi. Merci pour tous ces moments *salvateurs* du vendredi (*et du mercredi, et du lundi...et j'en passe*).

A ma famille, mon conjoint et mes amis, pour leur soutien indéfectible de toujours.

Je remercie également l'ensemble de mes collègues du laboratoire PSITEC ainsi que l'Ecole Doctorale Sciences de l'Homme et de la Société pour leur aide et leur soutien pendant ces différentes années.

Enfin, je remercie évidemment l'ensemble des participants ayant accepté de prendre part aux différentes études. Un merci tout particulier aux patients qui ont accepté de consacrer leurs temps à la recherche, pour leur bonne volonté et leur implication.

Merci mille fois à chacun de ces épicentres non compensables.

« Pour chaque fin il y a toujours un nouveau départ »

Antoine de Saint Exupéry, Le petit Prince.

« Je jure d'utiliser mes connaissances scientifiques pour le bien de l'humanité. Je promets de ne jamais faire de mal à un être humain ou à un animal dans ma quête de savoir. [...] Je devrais me montrer courageux et prudent dans les recherches sur les mystères qui nous entourent. Je ne devrais pas utiliser mes connaissances scientifiques pour mon profit personnel ni les transmettre à ceux qui cherchent à détruire la merveilleuse planète sur laquelle nous vivons. Si je trahis ce Serment, que la beauté et les prodiges de l'univers me soient à jamais cachés »

Stephen Hawkins (2007) *George et les Secrets de L'univers.*

Table des Matières

<i>Remerciements</i>	4
<i>Liste des abréviations</i>	11
<i>Liste des Figures</i>	13
<i>Résumé en Français</i>	15
<i>Résumé en Anglais</i>	16
<i>Préambule</i>	17

PARTIE 1

INTRODUCTION GENERALE 20

CHAPITRE 1

D'UN ORGANE IMMuable A UN CERVEAU REMODELABLE : RETROSPECTIVE HISTORIQUE ET CONCEPTION ACTUELLE 21

1. RETROSPECTIVE HISTORIQUE 22
 - 1.1 Une première modélisation du fonctionnement cérébral : le localisationnisme 22
 - 1.2 Des modèles associationnistes aux réseaux distribués à grande échelle 28
2. UNE CONCEPTION EN RESEAU DU FONCTIONNEMENT CEREBRAL 32

CHAPITRE 2

LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE 36

1. LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE 37
2. GLIOME DIFFUS DE BAS GRADE ET PLASTICITE CEREBRALE 41

CHAPITRE 3

CONSCIENCE DE SOI ET METACOGNITION 48

1. CONSCIENCE DE SOI ET METACOGNITION 49
2. LA METACOGNITION : DEFINITION GENERALE 50
3. BASES NEURALES DE LA METACOGNITION ; UNE HYPOTHESE FRONTO-CENTREE 53

CHAPITRE 4

CONSCIENCE DE SOI ET PERSONNALITE 58

1. GENERALITES SUR L'IDENTITE PERSONNELLE 59
2. APPROCHE NEUROPSYCHOLOGIQUE DES CHANGEMENTS DE PERSONNALITE 60

PARTIE 2

PROBLEMATIQUE ET METHODE 66

CHAPITRE 1	
PROBLEMATIQUE	67
CHAPITRE 2	
METHODE	73
1. RECONSTITUTIONS LESIONNELLES	75
2. CARTOGRAPHIES « LESION-SYMPTOME » BASEES SUR LE VOXEL (VLSM)	78
3. ANALYSES BASEES SUR LES FAISCEAUX DE SUBSTANCE BLANCHE	79
4. CARTES DE DECONNEXION	82
PARTIE 3	
TRAVAUX EXPERIMENTAUX	83
ARTICLE 1	
PRESERVED METACOGNITIVE ABILITY DESPITE UNILATERAL OR BILATERAL ANTERIOR PREFRONTAL RESECTION	84
ARTICLE 2	
INDIVIDUALS WITH PRONOUNCED SCHIZOTYPAL TRAITS ARE PARTICULARLY SUCCESSFUL IN TICKLING THEMSELVES.	85
ARTICLE 3	
DAMAGE TO THE LEFT UNCINATE FASCICULUS IS ASSOCIATED WITH HEIGHTENED SCHIZOTYPAL TRAITS: A MULTIMODAL LESION MAPPING STUDY	87
ARTICLE 4	
PERSONALITY AND BEHAVIOURAL CHANGES AFTER BRAIN TUMOR RESECTION: A LESION MAPPING STUDY	88
PARTIE 4	
DISCUSSION GENERALE	89
CHAPITRE 1	
METACOGNITION	90
CHAPITRE 2	
PERSONNALITE	95
CHAPITRE 3	
IMPLICATIONS CLINIQUES	101
CHAPITRE 4	
LIMITES DU PRESENT TRAVAIL	105

CHAPITRE 5	
CONCLUSION	108
PARTIE 5	
PERSPECTIVES	111
PARTIE 6	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	116
ANNEXES	133

Liste des abréviations

AMS	Aire Motrice Supplémentaire
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
CCP	Cortex Cingulaire Postérieur
Cing.	Cingulum
CPF	Cortex PréFrontal
CPFa	Cortex PréFrontal antérieur
CPFdl	Cortex PréFrontal dorsolatéral
CPFmd	Cortex PréFrontal médial
CPFrl	Cortex PréFrontal rostrolatéral
FA	Faisceau Arqué
FLAIR :	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLI	Faisceau Longitudinal Inférieur
FLS	Faisceau Longitudinal Supérieur
FOFI	Faisceau Occipito-Frontal Inférieur
FU	Faisceau Unciné
GA	Gyrus Angulaire
GDBG	Gliome Diffus de Bas-Grade
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
Prec.	Précuneus
RMD	Réseau du Mode par Défaut

SED	Stimulation Électrique Directe
SMT	Stimulation Magnétique Transcrânienne
VLSM	Voxel Based Lesion Symptom Mapping
TC	Traumatisme Crânien

Liste des Figures

PARTIE 1 INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1 D'UN ORGANE IMMuable A UN CERVEAU REMODELABLE : RETROSPECTIVE HISTORIQUE ET CONCEPTION ACTUELLE

Figure 1.1 : *Représentation de l'observation par cranoscopie des facultés mentales de l'Homme telles que décrites par Gall en 1818.*

Figure 1.2 : *Photographie des cerveaux de M. Leborgne (partie A et B) et de M. Lelong (partie C et D). Extrait de Dronkers, Plaisant, Iba-Zizen, & Cabanis, 2007.*

Figure 1.3 : *Modèle conceptuel de l'aphasie de Lichtheim. Extrait de l'article original publié dans Brain en 1885.*

Figure 1.4 : *Explication des syndromes neuropsychologiques selon la vision hodotopique. Extrait de Catani et Ffytche (2005).*

CHAPITRE 2 LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE

Figure 2.1 : *Image préopératoire et postopératoire représentant un GDBG infiltrant l'AMS et le gyrus précentral en a), la pré-AMS en b), et l'AMS et la pré-AMS en c). Extrait de Duffau et Mandonnet (2013).*

Figure 2.2 : *Représentation de la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle des épicentres fonctionnels. Extrait de Tate et al. (2014).*

Figure 2.3 : *Représentation du potentiel plastique cérébral. Les couleurs froides font référence aux régions hautement plastiques (indice de compensation élevé) tandis que les couleurs chaudes indiquent un potentiel plastique limité (indice de compensation faible). Extrait de Herbet et al. (2016).*

Figure 2.4 : *Représentation du potentiel plastique cérébral de la substance blanche. Les couleurs froides font référence aux régions hautement plastiques (indice de*

compensation élevé) tandis que les couleurs chaudes indiquent un potentiel plastique limité (indice de compensation faible). Extrait de Herbet et al. (2016).

CHAPITRE 3 CONSCIENCE DE SOI ET METACOGNITION

Figure 3.1 : *Modèle duel des systèmes Métacognitifs. Extrait de Shea et al. (2014).*

Figure 3.2 : *Représentation spatiale des résultats des corrélations obtenus entre les capacités métacognitives et le volume de substance grise du cortex préfrontal antérieur. La partie B illustre les corrélations entre les capacités métacognitives (symbolisées par l'AROC), la sensibilité perceptive (symbolisée par le d') et le volume de matière grise au sein de la BA10. Extrait de Fleming et al. (2010).*

Figure 3.3 : *Résultats des activations en IRMf lors du paradigme de Métacognition perceptif. Extrait de Fleming, Huijgen et Dolan (2012).*

CHAPITRE 4 CONSCIENCE DE SOI ET PERSONNALITE

Figure 4.1 : *Modélisation de la trajectoire de la barre à mine ayant traversé le crâne de Phineas Gage. Extrait de Van Horn et al. (2012).*

Figure 4.2 : *Reconstitution de la cavité de résection de EVR. Extrait de Eslinger et Damasio (1985).*

PARTIE 2 PROBLEMATIQUE ET METHODE

CHAPITRE 2 METHODE

Figure 2.1 : *Illustration de la méthodologie globale et des statistiques appliquées aux différentes analyses.*

Figure 2.2 : *Topographie spatiale des faisceaux de substance blanche pris en compte dans les analyses.*

METACOGNITION ET PERSONNALITE CHEZ DES PATIENTS

PORTEURS D'UN GLIOME DIFFUS DE BAS GRADE

UN ECLAIRAGE NOUVEAU SUR LE POTENTIEL PLASTIQUE DU CERVEAU HUMAIN

Les découvertes récentes en neuropsychologie ont permis de passer d'une conception localisationniste à une conception en réseaux dynamiques du fonctionnement cérébral. Cette révolution conceptuelle, d'un cerveau *immuable* à *remodelable*, a été étayée par l'étude des patients porteurs d'un gliome de bas grade, une tumeur primaire associée à des phénomènes majeurs de plasticité cérébrale. Toutefois, on ne sait pas actuellement si cette neuroplasticité peut s'étendre aux fonctions de haut-niveau, celles qui participent à la conscience qu'ont les individus d'eux-mêmes. L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer dans quelle mesure les résections chirurgicales de gliomes affectent les processus métacognitifs et les traits de personnalité, en utilisant des méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles qui s'appuient sur la localisation lésionnelle et les déconnexions cérébrales. Dans un premier temps, nous avons montré que des résections frontales, unilatérales et bilatérales, n'induisaient pas de trouble métaperceptif, alors que le cortex préfrontal est supposé être central dans la métacognition. De même, nos résultats suggèrent que des résections chirurgicales massives n'affectent que très peu les traits de personnalité. Néanmoins, quelques traits comme la schizotypie positive et des troubles du comportement, comme l'anosognosie, étaient associés à l'atteinte de certains faisceaux de substance blanche.

MOTS CLES : Neuropsychologie, Neuroplasticité, Conscience de Soi, Métacognition, Personnalité, Gliomes Diffus de Bas Grade, Connectivité anatomique

**METACOGNITION AND PERSONALITY IN PATIENTS HARBORING A
DIFFUSE LOW-GRADE GLIOMA**

NEW INSIGHT INTO THE PLASTIC POTENTIAL OF THE HUMAN BRAIN

Recent findings in the field of neuropsychology have allowed to move from a localized to a dynamic network approach of brain functions. This paradigmatic shift, from a *static* to a *reshaping* brain, has been supported by the investigation of patients with low-grade glioma, a neurological tumor known to trigger processes of compensation and rescue of brain functions. However, it is currently unestablished whether this neuroplastic compensation may extend to higher-order cognitive functions, specifically those involved in self-consciousness. By using both anatomo-functional correlational methods based on lesions localization and structural disconnection approach, the purpose of this work was to assess the extent to which the neurosurgical resections of low-grade glioma affect metacognitive processes and personality traits. First, we showed that frontal lobectomies, both unilateral and bilateral, did not induce metaperceptive impairments despite the established role of the prefrontal cortex in metacognition. Likewise, our results suggest that massive surgical resections did not significantly affect personality traits. However, some of them such as positive schizotypy, and a few behavioral modifications, such as anosognosia, were found to be associated with the disruption of some white matter bundles.

KEY-WORDS: Neuropsychology, Neuroplasticity, Self-Consciousness, Metacognition, Personality, Diffuse low-grade Glioma, Anatomical Connectivity

Préambule

Considéré à la fois comme le siège de nos pensées, de nos actes et de nos émotions, il est aisé de comprendre les raisons pour lesquelles l'étude du cerveau a souvent déchaîné les passions. Cette image d'un *organe* presque mystérieux n'a pourtant pas dévoilé tous ses secrets et continue au fil des siècles à susciter un intérêt et un engouement marqués. Lorsque l'on s'intéresse à son fonctionnement, son architecture anatomo-fonctionnelle, nous éprouvons parfois le sentiment ambivalent de connaître tant de choses à ce sujet et à la fois si peu. Comme si le fait même de tenter de comprendre le fonctionnement cérébral suffisait à nous pousser dans nos retranchements et remanier sans cesse nos schémas de pensée. En effet, notre cerveau est, pour ainsi dire, rusé. Si pendant longtemps il lui était attribué un fonctionnement figé, parcellisé, en réalité il n'en est rien. Il est en effet capable de contourner les obstacles, de se remodeler, et même de se réparer. Il fait preuve d'une grande plasticité.

Si cette notion de plasticité cérébrale est souvent intégrée dans notre conception, celle-ci apparaît d'autant plus réelle lorsque nous observons une intervention chirurgicale en condition éveillée, pour un gliome de bas grade localisé au sein de structures maîtresses du langage. Constatation *inédite*, si l'on ne conçoit pas le cerveau comme plastique, le patient entretient une conversation tout à fait spontanée à la fin de l'intervention, prend même le temps de remercier le neurochirurgien ainsi que le personnel soignant, avant de sombrer dans un profond sommeil artificiel. Ce qui semble d'autant plus étonnant, lorsque l'on sait que ce gliome était localisé au sein d'une région particulièrement éloquente du gyrus frontal inférieur gauche, *l'aire de Broca*. Cette observation clinique est loin d'être simplement anecdotique puisqu'elle est reproductible lors d'interventions en condition éveillée, concernant d'autres localisations hautement fonctionnelles telles que le cortex préfrontal, l'aire motrice

supplémentaire, le cortex temporal antérieur ou encore les lobules pariétaux. Le même scénario se répète et les patients récupèrent et retournent à leurs vies socio-professionnelles.

Dès lors, les chirurgies d'exérèse tumorale deviennent un observatoire tout particulier de ce potentiel plastique, avec en prime un accès *presque* direct à l'architecture anatomo-fonctionnelle du cerveau. Du haut de cet observatoire privilégié, j'ai l'immense opportunité d'apprécier cette plasticité cérébrale. Séduite par cette conception dynamique, l'analyse du potentiel plastique fonctionnel est devenue un objet d'étude à part entière pour moi. Je me suis donc lancée dans cette *odyssée*, que j'ai plaisir à qualifier *d'épopée scientifique*, dans le but d'étudier cette propriété naturelle du cerveau et son potentiel.

En observant de façon longitudinale l'évolution fonctionnelle des patients, nous pouvons nous rendre compte de cette faculté de compensation du cerveau. Il arrive d'ailleurs toujours que cette compensation me surprenne, notamment lorsque le gliome atteint un volume impressionnant (parfois 100 à 200 cm³¹), mais que le bilan neuropsychologique préopératoire n'objective que de très discrètes modifications attentionnelles qui n'ont que peu d'impact sur la qualité de vie du patient, selon les dires du patient lui-même bien évidemment. Certains des patients sont d'ailleurs surpris lorsque l'annonce diagnostique retentit. Ces derniers, lors d'entretiens, peuvent expliquer que cette nouvelle est d'autant plus surprenante que rien dans leur vie quotidienne n'avait pu présager une telle découverte. S'ils peuvent parfois avoir remarqué de subtiles modifications, celles-ci sont souvent associées avec une fatigue ou bien à leur vie personnelle ou professionnelle. A l'inverse, une minorité de patients se voient soulagés par cette annonce qui leur permet ainsi de mettre des mots sur des modifications, qu'elles soient

¹ Volume qui semble d'autant plus impressionnant que le volume total du cerveau de notre espèce l'Homo Sapiens atteint 1400 cm³ en moyenne.

intellectuelles, émotionnelles voire comportementales, qu'ils avaient eux-mêmes ressenties, comme si cette minorité de patients ne possédait pas le même potentiel neuroplastique que les autres. C'est devant ces constatations cliniques que ce travail de recherche a débuté. L'objectif était de lever le voile sur le potentiel plastique fonctionnel en ciblant la récupération de fonctions de très haut-niveau qui, en cas d'atteinte, sont connues pour avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie des patients. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à ce qui nous caractérise en tant qu'individu unique et singulier, contribuant à la conscience que nous avons de nous-mêmes.

PARTIE 1

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1

D'UN ORGANE IMMuable A UN CERVEAU REMODELABLE : RETROSPECTIVE HISTORIQUE ET CONCEPTION ACTUELLE

« La science, mon garçon, est faite d'erreurs, mais d'erreurs qu'il est bon de commettre car

elles mènent peu à peu à la vérité »

Jules Verne, *Voyage au centre de la Terre*, 1864.

1. Rétrospective historique

La question de la relation entre le cerveau et le comportement préoccupe les esprits depuis de nombreux siècles. En effet, différents textes datant de l'Égypte antique avaient déjà établi des correspondances entre la survenue d'un traumatisme crânien et des modifications du comportement. Le Papyrus d'Edwin Smith en est une remarquable illustration. Cet écrit de traumatologie contient 48 descriptions cliniques de patients parmi lesquels certains ont subi un traumatisme crânien² (Breasted, 1930), ayant pour conséquences soit des troubles moteurs du côté opposé à la lésion, soit des troubles du langage oral.

Au cours des siècles suivants, de nombreux théoriciens ont apporté leurs contributions à cette délicate question du lien entre structure et fonction cérébrale. De la Grèce antique d'Hippocrate, d'Hérophile et de Galien, en passant par la Renaissance de Leonard de Vinci et de Vésale pour ne citer que les plus illustres, jusqu'au 18^{ème} siècle et les découvertes physiologiques de Galvani, Bell et Magendie, chaque génération de savants ajouta sa pierre à l'édifice et influença les travaux qui suivirent. Il fallut cependant attendre le 19^{ème} siècle et la pratique de l'autopsie - désormais autorisée par l'Église -, pour que les premières corrélations anatomo-cliniques apportent un appui décisif à l'approche dite *localisationniste*.

1.1 Une première modélisation du fonctionnement cérébral : le localisationnisme

Le début du 19^{ème} siècle fut marqué par l'idée que le cerveau pouvait être décomposable en régions ou aires discrètes et hautement spécialisées. C'est dans ce contexte que naquit la première doctrine de la phrénologie, fruit du travail du médecin anatomiste allemand Franz-

² Ces traumatismes crâniens faisaient probablement suite à des blessures de guerres infligées par des armes contondantes ou tranchantes.

Joseph Gall. Celui-ci, au cours de ses recherches portant sur la physiologie du système nerveux, crut remarquer une analogie entre les facultés morales, intellectuelles et la forme du crâne. Il développa cette théorie de la phrénologie dans son ouvrage *Sur les fonctions du cerveau et sur celles de chacune de ses parties* (Franz-Joseph Gall, 1818)³. Selon cet auteur, les traits de caractère et les facultés des individus avaient leurs sièges au sein de l'écorce cérébrale (cf. Figure 1.1) et le développement de certaines aptitudes, exerçant une pression plus ou moins importante, conférait au crâne sa forme extérieure. Ainsi, selon la conformation du crâne et l'aspect saillant, proéminent, creux ou hypertrophié de certaines de ses portions, il serait possible d'envisager les tendances de l'esprit de l'individu, ses qualités morales et intellectuelles, voire même les instincts les plus misanthropes.



Figure 1.1 : Représentation de l'observation par cranoscopie des facultés mentales de l'Homme tels que décrites par Gall en 1818.

³ Titre complet de l'ouvrage : *Sur les fonctions du cerveau et sur celles de chacune de ses parties, avec des observations sur la possibilité de reconnaître les instincts, les penchants, les talents ou les dispositions morales et intellectuelles des Hommes et des animaux, par la configuration de leur cerveau et de leur tête*, Tome 6.

Si le manque de rigueur scientifique et méthodologique des observations réalisées par cranioscopie eut raison de la phrénologie, cette théorie influença néanmoins des médecins et cliniciens Français, en particulier Jean-Baptiste Bouillaud, fervent admirateur des travaux de Franz-Joseph Gall (Rolleston, 1931). Dans son mémoire intitulé *Recherches cliniques propres à démontrer que la perte de la parole correspond à la lésion des lobules antérieurs du cerveau, et à confirmer l'opinion de M. Gall sur le siège de l'organe du langage articulé* (Bouillaud, 1825a), il présenta 64 observations cliniques⁴ dans lesquelles des liens systématiques étaient établis entre les localisations des lésions cérébrales et les symptômes correspondants. À partir de ces premières corrélations anatomo-cliniques, il suggéra que les lobules antérieurs du cerveau de l'hémisphère gauche sont « *les organes de la formation et de la mémoire des mots ou des principaux signes représentatifs de nos idées* » (Bouillaud, 1825b)⁵.

L'année 1861 marqua un tournant majeur dans l'étude des liens entre structures et fonctions cérébrales. Au cours de cette année, la Société d'Anthropologie de Paris⁶ organisa une série de conférences aux cours desquelles le débat porta sur le principe de localisation cérébrale. Trois figures de renom de la Société d'Anthropologie se distinguèrent : Pierre Gratiolet tout d'abord, médecin anatomiste ayant notamment décrit les radiations optiques et les circonvolutions cérébrales (Parent, 2014), Ernest Auburtin ensuite, élève et beau-fils de Jean-Baptiste Bouillaud poursuivant dans la lignée conceptuelle de son maître, et enfin Paul

⁴ Par exemple, il décrit le cas d'un patient âgé de 59 ans présentant « *une telle difficulté à parler que malgré tous ses efforts, il parvenait à peine à rassembler quelques mots, seulement il répétait comme automatiquement les dernières paroles des phrases qu'on lui adressait* ». Cette citation est extraite de l'ouvrage *Recherches cliniques propres à démontrer que la perte de la parole correspond à la lésion des lobules antérieurs du cerveau, et à confirmer l'opinion de M. Gall sur le siège de l'organe du langage articulé*, Bouillaud, 1825, p 32.

⁵ Citation extraite du *Traité Clinique et Physiologique de l'Encéphalite, ou Inflammation du Cerveau et de ses suites*. Bouillaud, 1825, p 284.

⁶ La société d'Anthropologie de Paris est une société savante créée en 1859 par Paul Broca.

Broca, médecin anatomiste favorable à cette idée de localisation des fonctions intellectuelles mais n'étant pas encore parvenu, au moment de ces débats en avril 1861, à mettre en relation une fonction avec une partie spécifique du cerveau (Stokey, 1954). Durant l'une de ces séances, Auburtin présenta le cas d'un de ses patients qui, à la suite d'une tentative de suicide, se retrouva avec une partie du cortex préfrontal exposée. Lors de l'examen, Auburtin remarqua que l'application d'une légère pression sur la surface du cortex préfrontal entraînait une interruption transitoire du langage (Auburtin, 1863).

Quelques temps après cette présentation, l'un des patients de Paul Broca, dont nous décrivons la lésion ci-après, décéda et lui permit ainsi d'apporter sa pierre à l'édifice en proposant la première description de *l'aphémie* (Broca, 1861), rebaptisée par la suite *aphasie* par Armand Trousseau. Considéré comme l'un des pères fondateurs de la neuropsychologie et des neurosciences cognitives (Cubelli & De Bastiani, 2011; Denes & Pizzamiglio, 1999), Paul Broca devint célèbre avec la description du cas Leborgne, plus connu sous le nom de *TAN*, seule syllabe que ce patient était capable de prononcer. Lors de l'autopsie, Broca identifia une lésion de la partie postéro-inférieure de la troisième circonvolution frontale gauche (cf. Figure 1.2) qu'il associa à la perte du langage articulé. De plus, Broca répliqua ce résultat assez rapidement chez un second patient nommé monsieur Lelong. Sur la base de ces observations cliniques, il énonça ainsi l'hypothèse d'une contribution de la troisième – et possiblement de la seconde – circonvolution frontale gauche dans le langage articulé.

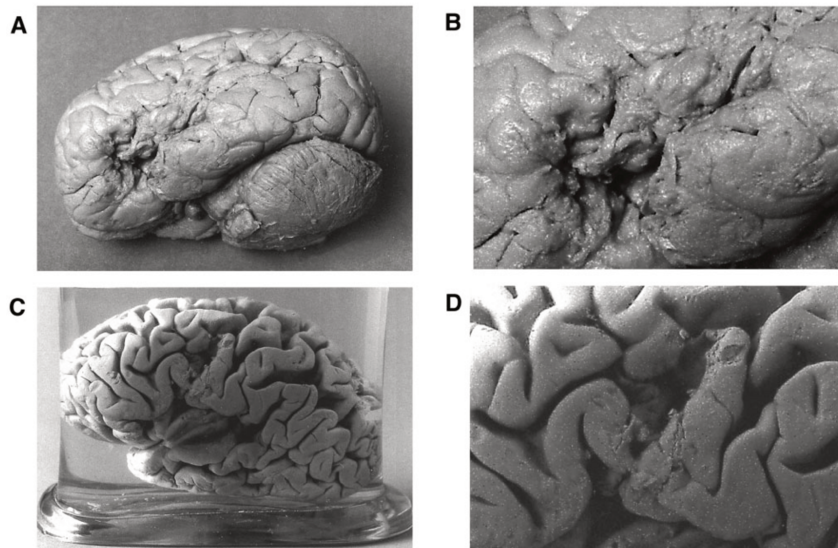


Figure 1.2 : Photographie des cerveaux de M. Leborgne (partie A et B) et de M. Lelong (partie C et D). Extrait de Dronkers, Plaisant, Iba-Zizen, & Cabanis, 2007.

Si le mérite de la découverte de la localisation du langage articulé au sein de la partie postérieure du gyrus frontal inférieur et de sa latéralisation dans l'hémisphère gauche revient presque exclusivement à Paul Broca, il ne fut pas le premier à discuter de la dominance de l'hémisphère gauche pour cette fonction. Le médecin français Marc Dax avait en effet déjà rapporté, lors d'une communication réalisée à Montpellier en 1835, le cas d'un patient ayant « *perdu la mémoire des mots* » à la suite d'une lésion de l'hémisphère gauche. Passées inaperçues, les conclusions de Dax ne furent publiées qu'en 1865 par son fils, quelques temps après la publication des travaux de Paul Broca (Dax, 1865).

Plusieurs années après la description de l'aphasie de Broca, Carl Wernicke décrivit un second type d'aphasie consécutive à l'atteinte de la partie postérieure de la première circonvolution temporale gauche : une structure cérébrale qui sera ensuite nommée *Aire de Wernicke* (Wernicke, 1874). Selon cet auteur, une lésion de cette région induit une aphasie sensorielle caractérisée par une perte des images auditives des mots. Si Wernicke est devenu célèbre pour avoir décrit ce type d'aphasie sensorielle, il est important de souligner ici qu'il peut être considéré comme l'un des précurseurs des modèles dits *en réseaux* de la cognition

(Catani & Mesulam, 2008), un sujet que nous aborderons dans la section consacrée aux courants associationnistes et néo-associationnistes.

Si certaines des observations cliniques de l'époque que nous avons abordées semblaient épouser cette vision localisationniste, d'autres vinrent au contraire contredire les conclusions formulées. Par exemple, Gabriel Andral, médecin français de cette première moitié du 19^e siècle, recueille les observations cliniques de 37 patients qui présentaient des lésions frontales. Sur ces 37 patients, seuls 21 arboraient des troubles phasiques sévères (Andral, 1834). De surcroît, aux États-Unis, un autre patient fit son apparition : Phineas Gage (Harlow, 1848) dont le lobe préfrontal gauche fut traversé de part et d'autre par une tige métallique. Contrairement aux patients Leborgne et Lelong, la célébrité de Gage n'est pas due à des troubles du langage mais à un changement drastique de personnalité⁷. L'analyse de ce cas vint alimenter les débats de l'époque sur le localisationnisme puisque l'examen de son crâne démontra une atteinte de l'insula mais également de la région de Broca gauche (Dupuy, 1873). Ainsi, Dupuy aboutit à la conclusion qu'en dépit de la lésion frontale gauche, aucun trouble phasique n'était recensé chez ce patient. Dans son ouvrage de 1873, on peut lire : « *Il devient évident qu'après cette observation et d'autres où une lésion du cervelet par exemple a causé l'aphasie que l'on n'est nullement en droit de conclure que le siège du langage articulé peut être fixé en un certain point de l'encéphale* »⁸. Le docteur Pierre Marie fut également frappé par cette discordance entre les observations cliniques et la théorie localisationniste (Marie, 1906). Sa critique de cette doctrine reposait sur plusieurs points fondamentaux. Le premier point s'appuyait sur la description de patients non aphasiques qui présentaient une destruction de la troisième

⁷ Nous aborderons plus amplement l'histoire de Phineas Gage dans le chapitre 4 consacré à la personnalité.

⁸ Citation extraite de l'ouvrage *Examen de quelques points de la physiologie du cerveau*, de Dupuy paru en 1873, page 31-33.

circonvolution frontale gauche à l'autopsie, tandis que le second reposait sur les descriptions de patients aphasiques présentant une préservation de cette même région. La force des critiques de Pierre Marie provenait notamment de plus d'une cinquantaine d'autopsies de patients réalisées par celui-ci.

1.2 Des modèles associationnistes aux réseaux distribués à grande échelle

Nous l'avons évoqué plus haut, un certain nombre d'auteurs avaient déjà envisagé une interprétation alternative de l'architecture anatomo-fonctionnelle du cerveau. Prenons le cas de Théodore Meynert qui examina le lien entre un trouble vasculaire⁹ endommageant l'hémisphère gauche et les déficits du langage articulé chez une patiente de 23 ans (Meynert, 1866). L'interprétation qu'il proposa, quant à la localisation supposée des troubles du langage observés est particulièrement intéressante. Cette jeune patiente présentait des troubles phasiques caractérisés par une « *incapacité à trouver les mots nécessaires à la communication* » (notes de Meynert extraites de Whitaker & Etlinger, 1993) et son discours était notamment ponctué de paraphasies phonémiques¹⁰ ou de paraphasies non sémantiques (*jaune* à la place *main*). Lors de l'autopsie, Meynert identifia des changements d'allure pathologique affectant le gyrus insulaire postérieur ainsi que le planum temporal, essentiellement causés par l'obstruction d'une artère insulaire. Toutefois, dans son ouvrage, il évoqua l'impossibilité de déterminer si l'altération des capacités de langage oral était « *conséquence à la lésion du centre des images des mots* » ou bien « *conséquence à une déconnexion* » (citation extraite de Whitaker & Etlinger, 1993) de ce centre avec d'autres, participant à l'élaboration de la représentation du mot lui-

⁹ Il s'agissait d'une sténose de la valve coronaire intéressant l'hémisphère gauche.

¹⁰ L'un des exemples de paraphasies phonémiques énoncé par Meynert était *hand* à la place de *head*.

même. Cette interprétation alternative développée par Meynert, qui envisageait donc une atteinte fonctionnelle comme résultant possiblement d'une déconnexion de certains centres conceptuels, intéressa tout particulièrement l'un de ses élèves : Carl Wernicke.

Carl Wernicke est considéré comme l'un des précurseurs de l'école associationniste grâce à ses travaux sur l'aphasie. Dans son ouvrage, *Der aphasische symptomkomplex*, il exposa les principes généraux de son modèle du langage et décrivit un autre type d'aphasie : l'aphasie de conduction (Wernicke, 1874). Selon lui, celle-ci résultait d'une lésion de la connexion anatomique, appelée le faisceau arqué¹¹, qui relie le centre des images auditives des mots, connue désormais comme *l'aire de Wernicke*, au centre des images motrices, *l'aire de Broca*, entraînant donc une déconnexion des centres des images auditives et des images motrices. Il s'agit de la première mention de ce qui deviendra par la suite une notion fondamentale : le syndrome de déconnexion (Catani & Mesulam, 2008).

En s'inspirant des travaux de Carl Wernicke, Ludwig Lichtheim proposa à son tour un modèle visant à rendre compte des capacités de langage (Lichtheim, 1885). Il élaborait ce dernier en postulant l'existence d'un hypothétique centre conceptuel (cf. Figure 1.3). Selon ce modèle, *A* représente le centre des images auditives, *M* le centre des images motrices, et *B* le centre conceptuel. Une atteinte de ces centres associatifs ou des voies de connexion peut amener à des syndromes aphasiques différents. En effet, une atteinte de *A*, le centre de représentation des images auditives, conduira à une aphasie de Wernicke, tandis qu'une atteinte de la voie associative conceptuelle reliant *A* à *M*, induira une aphasie de conduction.

¹¹ Ce que Wernicke avait qualifié de « *psychic reflex arc* » reliant les régions fronto-temporales (Catani & Mesulam, 2008).

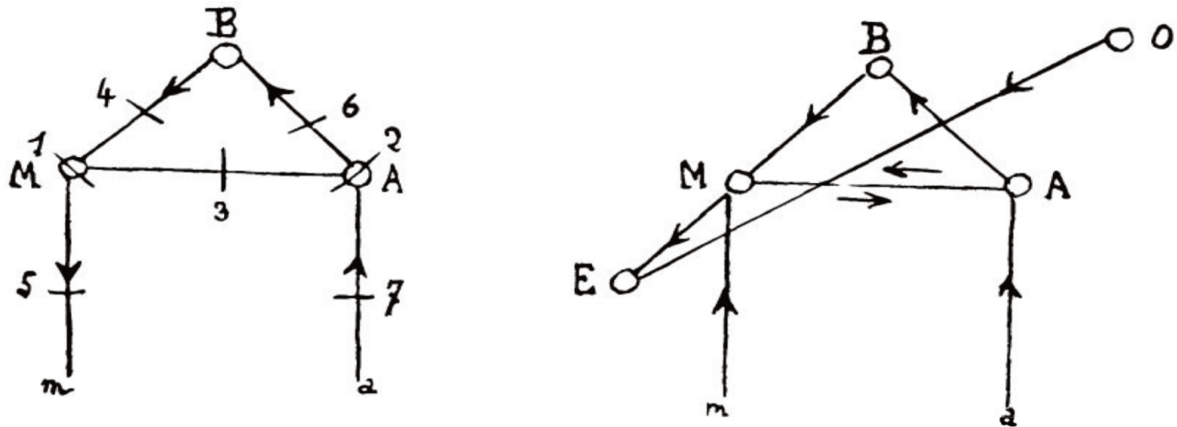


Figure 1.3 : *Modèle conceptuel de l'aphasie de Lichtheim.* Extrait de l'article original publié dans *Brain* en 1885.

D'autres auteurs de l'époque vinrent se joindre au mouvement associationniste en critiquant le modèle localisationniste. C'est par exemple le cas de Hughlings Jackson, considéré aujourd'hui comme le père de la neurologie anglaise (Gillett & Franz, 2016; Meares, 1999). Sa critique reposait sur le postulat que localiser une atteinte lésionnelle associée à un trouble du langage et localiser le langage en lui-même étaient deux choses bien distinctes (Jackson, 1874). En d'autres termes, selon Jackson, le symptôme ne peut être considéré comme une expression directe de la fonction lésée, certains syndromes neurologiques pouvant être la conséquence de l'effet secondaire de la lésion sur d'autres régions du cerveau (Catani & Mesulam, 2008; Jackson, 1874). A travers cette notion fondamentale, plus connue sous le concept de *diaschisis*¹², se distinguent les prémisses d'une conception plus interactive du fonctionnement cérébral. Cependant, cette vision associationniste fut reléguée par la suite au second plan, au profit du courant localisationniste, dans la mesure où certaines observations cliniques de l'époque renforcèrent cette vision localisée de l'architecture anatomo-fonctionnelle. Ce n'est

¹² Notion fondamentale selon laquelle certains symptômes neurologiques pourraient être dus, non pas à la lésion corticale en elle-même, mais à la perturbation d'une structure connectée fonctionnellement à la région lésée.

qu'en 1965, avec les travaux de Norman Geschwind, que les modèles de déconnexion ont été remis en perspective (Catani & Ffytche, 2005).

Si au temps de Geschwind, les travaux de Carl Wernicke étaient décriés par les modèles holistiques traditionnels (Geschwind, 1964) les écrits de ce dernier furent réhabilités sous la plume de Geschwind lui-même. Contrairement à Wernicke, Geschwind considérait que les syndromes de déconnexion n'étaient pas uniquement la conséquence d'une lésion de la substance blanche, mais qu'une atteinte lésionnelle même cantonnée à des régions corticales associatives entraînait également un syndrome de déconnexion¹³ (Geschwind, 1965). De surcroît, il enrichit les modèles existants avec l'idée que les régions associatives seraient des points de passage et de relais des informations vers le néocortex (Catani & Ffytche, 2005; Geschwind, 1965).

En somme, les écrits de Norman Geschwind ont permis de poser les premières bases conceptuelles d'une approche plus *distribuée* de l'architecture anatomo-fonctionnelle et d'apporter un crédit considérable aux modèles de déconnexion. Néanmoins, il est important de mentionner que Geschwind se montrait plus sceptique quant à l'idée d'une plasticité cérébrale effective à l'âge adulte expliquant la récupération fonctionnelle déjà objectivée chez certains patients de l'époque (Kushner, 2014).

Malheureusement, suite à la disparition prématurée de ce chercheur, les écrits de Norman Geschwind tombèrent quelque peu dans l'oubli et il fallut attendre plusieurs décennies pour que ceux-ci ressuscitent sous l'égide d'autres chercheurs, notamment Marsel Mesulam. Considéré maintenant comme un visionnaire, Norman Geschwind a d'ailleurs été qualifié

¹³ « *Lesions of association cortex, if extensive enough, act to disconnect primary receptive or motor areas from other regions of the cortex in the same or in the opposite hemisphere[...]. Thus a 'disconnexion lesion' will be a large lesion either of association cortex or of the white matter leading from this association cortex* » Geschwind, 1965 Partie II ,p 640.

d'homme hors du temps¹⁴ (Sherman & Cowen, 2010), tant sa contribution eut un retentissement prononcé dans les neurosciences cognitives contemporaines au début du 21^{ème} siècle.

2. Une conception en réseau du fonctionnement cérébral

Avec la contribution de Marsel Mesulam, un tournant majeur s'est opéré dans la modélisation de l'implémentation neurale des fonctions cognitives, notamment avec l'apparition d'une expression particulièrement importante: *les réseaux distribués à grande échelle* (Mesulam, 1990).

Afin de comprendre la vision qu'a cet auteur du fonctionnement neurocognitif, nous pouvons prendre comme point de départ l'une de ses citations, particulièrement instructive.

« Rien ne définit mieux la fonction d'un neurone que ses connexions [...] Comprendre les patrons de connectivité corticale est absolument essentiel pour comprendre la relation architecturale et donc **la fonction** des réseaux neurocognitifs à grande échelle »¹⁵

Le premier point important de cette citation concerne l'idée que « rien ne définit mieux la fonction d'un neurone que ses connexions ». Partant du principe que, à l'échelle individuelle, les neurones assument des fonctions spécifiques, telles que la réception des signaux sensoriels, la planification et l'exécution de l'information, ceux-ci ont un nombre limité d'options (Mesulam, 1990) tandis que, à plus grande échelle, si nous les concevons dans le contexte plus général du réseau, ils contribuent à des opérations cognitives plus complexes. Ainsi, pour comprendre la fonction d'un neurone, il est nécessaire de comprendre à quels autres neurones

¹⁴ Traduction littérale du titre original qui était « *Norman Geschwind: A man out of Time* » de Sherman & Cowen, 2010.

¹⁵ Traduction proposée de la citation originale de Mesulam: « *Nothing defines the function of a neuron better than its connections... Understanding these patterns of cortical connectivity is absolutely essential for understanding the relational architecture, and therefore function, of large-scale neurocognitive networks* ». Cette citation peut être retrouvée à la page 603 de l'article de Catani, 2007.

celui-ci est connecté. Même si nous concevons que les neurones sont relativement spécialisés, la fonction, et de ce fait, les comportements sous leurs multiples formes, résultent de l'intégration des computations de ces neurones qui sont distribués dans le cortex et fortement interconnectés, notamment au sein des régions associatives qui assurent les fonctions de haut-niveau. Cet axiome nous amène vers la seconde notion fondamentale de la citation qui souligne que « *comprendre les patrons de connectivité corticale est absolument essentiel pour comprendre la relation architecturale et donc **la fonction** des réseaux neurocognitifs à grande échelle* ». Les fonctions cognitives sont donc le fruit d'un traitement à la fois *localisé*, c'est-à-dire à l'échelle du neurone, et *distribué* sous la forme de *réseaux* fonctionnant de façon parallèle (Mesulam, 2005, 2009), ces réseaux distribués à grande échelle étant connectés entre eux *via* la connectivité anatomique. L'architecture d'un réseau se caractérise par ses épices corticaux et ses voies de connexions, deux notions au cœur des modèles *hodotopiques*¹⁶.

A travers ce type de conceptualisation, il devient possible de décrire les troubles neuropsychologiques selon deux mécanismes de dysfonctionnement. Le premier fait suite à une lésion de la substance blanche, comme dans le cas d'une aphasia de conduction consécutive à une lésion du faisceau arqué, autrement dit le syndrome de déconnexion décrit par Wernicke ; le second, pour sa part, apparaît suite à une atteinte d'un épice cortical. Etant donné que les épices corticaux forment des réseaux interconnectés entre eux *via* la substance blanche, l'atteinte d'un épice peut possiblement avoir des répercussions à distance sur le fonctionnement d'autres épices ou même d'autres réseaux¹⁷. Ce second patron de

¹⁶ Ce terme a été introduit pour la première fois en 2005 à l'occasion du 40^{ème} anniversaire de la publication des travaux de Geschwind (Catani & Ffytche, 2005). Issu du grec, ce mot est composé de deux parties, *hodos*, signifiant la voie, et *topos*, le lieu.

¹⁷ Comme l'avait d'ailleurs, à juste titre, souligné Geschwind lorsque celui-ci avait évoqué que des lésions dans les régions associatives pouvaient également occasionner un syndrome de déconnexion.

dysfonctionnement résulte donc de la combinaison de ces deux mécanismes, le premier dit *localisé* ou topologique, et le second *délocalisé* ou hodologique (cf. Figure 1.4)

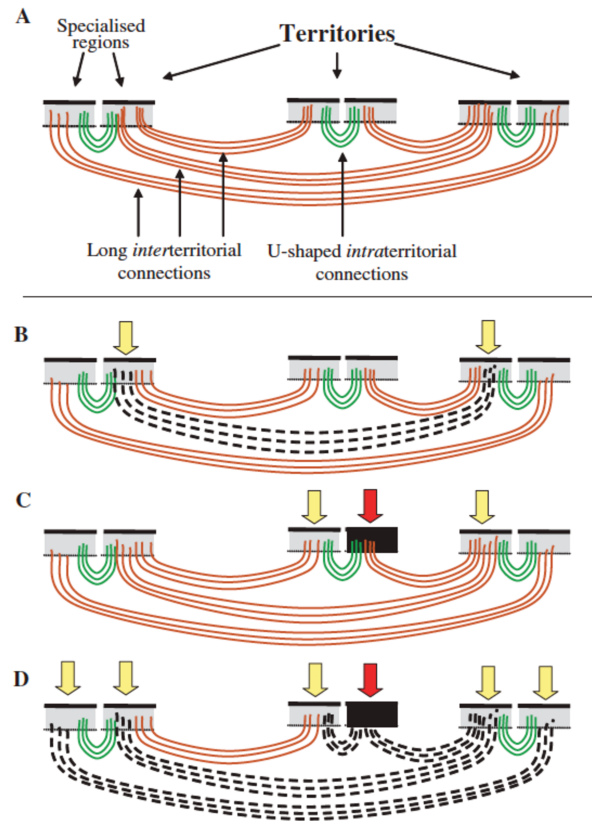


Figure 1.4 : *Explication des syndromes neuropsychologiques selon la vision hodotopique.* Extrait de Catani et Ffytche (2005)

En définitive, les syndromes neuropsychologiques s’expliquent par une combinaison de deux patrons de dysfonctionnement, chacun développé au travers de deux courants, historiquement opposés : le localisationnisme et le néo-associationnisme. Ces descriptions permettent d’appuyer plusieurs principes. En premier lieu, celui d’un fonctionnement cérébral distribué, c’est-à-dire en réseaux, et, en second lieu, celui de la plasticité cérébrale tout au long de la vie, qui sous-tend l’idée d’un cerveau remodelable non plus seulement durant l’enfance, mais aussi chez l’adulte, par exemple en cas de lésions du tissu cérébral. Le développement des connaissances sur le potentiel plastique fonctionnel post-lésionnel s’est essentiellement

prolongé à travers l'étude de pathologies neurologiques, dont le mérite revient notamment aux recherches portant sur les gliomes diffus de bas grade, objet du chapitre suivant.

CHAPITRE 2

LES GLIOMES DIFFUS DE BAS GRADE

« Les neurochirurgiens devraient considérer les gliomes comme une maladie cérébrale et non pas comme une masse tumorale, et devraient donc voir d'abord le cerveau et non pas la tumeur. »

Hugues Duffau

1. Les gliomes diffus de bas grade

Les gliomes diffus de bas grade (de grade II selon l'OMS) sont des tumeurs primitives rares du système nerveux central, représentant approximativement 15% des gliomes¹⁸ (Duffau, 2017; Ostrom et al., 2014). Ces lésions, lentement évolutives, affectent généralement les patients jeunes (entre 30 et 40 ans) menant une vie active (Duffau & Taillandier, 2014). Les GDBG se développent aux dépens des cellules gliales qui constituent l'environnement des neurones. Ces cellules constituant la glie sont 5 à 50 fois plus nombreuses que les neurones et auraient, entre autres, un rôle de soutien et de protection des cellules nerveuses. Ils en existent trois sortes : les astrocytes, les oligodendrocytes et la microglie.

Dans un premier temps, les GDBG (cf. Figure 2.1) ont une croissance lente et indolente, c'est une première phase cancéreuse pré-maligne (Mandonnet et al., 2003, 2008; Pallud et al., 2010). Au cours de cette période, ils évoluent à raison de 3 à 4 mm de diamètre par an. Ainsi, pendant cette phase de croissance dite silencieuse, les patients mènent généralement une vie sociale et professionnelle normale et restent souvent asymptomatiques pendant de nombreuses années. C'est pour cette raison que, dans 80 à 90% des cas, les gliomes sont découverts à la suite d'une crise d'épilepsie inaugurale (DeAngelis, 2001; Pallud, Audureau, et al., 2013). En outre, la progression volumétrique du GDBG entraîne inéluctablement des conséquences fonctionnelles avec l'apparition de perturbations cognitives (Szalicsnyo, Silverstein, Duffau, & Smits, 2013). Celles-ci s'expliquent, du moins en partie, par le fait que le GDBG migre progressivement le long de la substance blanche (Desmurget, Bonnetblanc, & Duffau, 2007; Herbet, Lafargue, Bonnetblanc, Moritz-Gasser, & Duffau, 2013). Si ce type de pathologie

¹⁸ L'incidence est de l'ordre de 1/100 000 habitants/an et la prévalence de 9/100 000 habitants.

chronique est associé à un potentiel plastique élevé, il reste cependant limité au sein de la substance blanche (Herbet, Maheu, Costi, Lafargue, & Duffau, 2016a; Ius, Angelini, Thiebaut de Schotten, Mandonnet, & Duffau, 2011).

Œuvre non reproduite par respect du droit d'auteur.

Le lecteur peut se référer à la figure 1 de l'article de Duffau et Mandonnet (2013).

Figure 2.1 : *Image préopératoire et postopératoire représentant un GDBG infiltrant l'AMS et le gyrus précentral en a), la pré-AMS en b), et l'AMS et la pré-AMS en c).* Extrait de Duffau et Mandonnet (2013).

En parallèle à cette évolution fonctionnelle, une évolution oncologique sera également constatée, il s'agit de la seconde phase. Les GDBG se transforment inexorablement en gliome malin dit de haut grade (Pallud, Blonski, et al., 2013; Pallud et al., 2006), *via* un passage à l'anaplasie. Dans ce contexte d'accélération de leur vitesse de croissance, les capacités de réorganisation cérébrale ne suffisent plus à pallier l'impact fonctionnel du gliome. Les conséquences se manifestent alors à la fois au niveau neurocognitif, avec l'apparition et/ou l'augmentation des déficits cognitifs, mais également au niveau clinique, avec une aggravation des crises d'épilepsie, ainsi qu'au niveau oncologique, ce qui peut aboutir à un décès prématuré.

L'intérêt de la prise en charge des patients est donc d'adopter une attitude thérapeutique active et non attentiste face à cette pathologie chronique. Pendant longtemps, une attitude passive, impliquant un suivi clinique et un contrôle radiologique par IRM régulier, a été prônée lors de la découverte et le suivi des gliomes diffus de bas grade. Dans la mesure où cette pathologie affecte souvent des patients jeunes menant une vie socio-professionnelle normale, avec, comme nous l'avons vu, un impact fonctionnel plutôt faible du gliome, l'alternative thérapeutique de l'exérèse chirurgicale était peu proposée. Effectivement, cette technique était

théoriquement associée à un risque important de déficits fonctionnels (Duffau, 2013; Duffau & Mandonnet, 2013), et ce d'autant plus que les GDBG nichent préférentiellement au sein de régions cérébrales éloquentes, fortement impliquées dans les systèmes neurocognitifs. Les nouvelles avancées scientifiques dans le domaine oncologique ont démontré l'intérêt clinique d'une prise en charge précoce et individualisée, qui vise à tenir compte de l'évolution oncologique et fonctionnelle du GDBG. Cette prise en charge se compose notamment de plusieurs types de traitements tels que la chirurgie d'exérèse tumorale, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Ces différents traitements visent à modérer la progression volumétrique du gliome, pathologie qualifiée de chronique.

L'intervention chirurgicale est actuellement considérée comme le traitement de première intention dans la prise en charge des GDBG (Berger, Deliganis, Dobbins, & Keles, 1994; Duffau, 2013; Duffau & Mandonnet, 2013; Hamer, Robles, Zwinderman, Duffau, & Berger, 2012; Sanai & Berger, 2008; Sarubbo et al., 2011; Surbeck, Hildebrandt, & Duffau, 2015). En effet, la chirurgie d'exérèse a pour objectif premier de réduire le volume tumoral, ce qui permet de retarder et de limiter considérablement les risques de transformation maligne. Grâce à ce traitement, la médiane de survie des patients s'est nettement améliorée passant d'approximativement 6 ans, pour les patients ayant bénéficié d'une simple biopsie, à 15 ans pour les patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale subtotale (Capelle et al., 2013; Chaichana, McGirt, Latta, Olivi, & Quiñones-Hinojosa, 2010; Duffau et al., 2005; Jakola et al., 2012; Rezvan et al., 2009). Afin d'atteindre cette grande efficacité, la chirurgie d'exérèse doit donc répondre à deux objectifs antinomiques, à savoir être maximaliste tout en préservant la qualité de vie des patients. Si ces objectifs se présentent comme des défis considérables, seule la chirurgie en condition éveillée¹⁹, avec cartographie fonctionnelle peropératoire cortico-sous-

¹⁹ Largement popularisé par Wilder Penfield, la chirurgie éveillée a été développée en premier lieu pour traiter une toute autre pathologie: l'épilepsie pharmacorésistante (Snyder & Whitaker, 2013). Pour

corticale, peut décentrer les relever. En proposant cette cartographie intra-opératoire, la chirurgie éveillée s'appuie sur ces deux principes de fonctionnement de cerveau que sont la connectivité et la plasticité (De Benedictis & Duffau, 2011).

L'opération en condition éveillée s'avère d'autant plus essentielle qu'il existe une forte variabilité dynamique interindividuelle (cf. Figure 2.2) concernant l'implémentation corticale des fonctions (Ojemann, 1979; Tate, Herbet, Moritz-Gasser, Tate, & Duffau, 2014). Même si des techniques avancées d'imageries cérébrales²⁰ peuvent être utilisées pour localiser les zones fonctionnelles en phase préopératoire, celles-ci ne permettent pas toutefois pas de distinguer les épices fonctionnels non compensables des épices compensables. Etant donné que l'exérèse chirurgicale ne peut être planifiée en amont, l'utilisation de la stimulation électrique directe (SED) est la méthode la plus fiable pour démasquer en temps réel, et de façon reproductible, les zones fonctionnelles tout en minimisant le risque de séquelles postopératoires (Duffau, 2013; Duffau & Mandonnet, 2013; Hamer et al., 2012). Cette technique permet de mimer l'action d'une lésion en surface, c'est-à-dire sur l'écorce cérébrale, mais également en profondeur *via* une stimulation de la substance blanche. L'application de la stimulation électrique permet donc d'opérer selon les limites fonctionnelles individuelles, et non pas en fonction de repères anatomiques préalablement définis. Cette chirurgie des réseaux fonctionnels n'est cependant possible que grâce aux mécanismes majeurs de réorganisation fonctionnelle induits par l'évolution progressive des gliomes de bas grade.

autant, lorsque Penfield a pris sa retraite en 1960, la technique de la stimulation peropératoire a sombré dans l'oubli. Il fallut attendre les années 1970 pour que George Ojemann, neurochirurgien américain, reprenne le flambeau toujours dans le cadre de l'épilepsie, puis Michel Berger et Hugues Duffau pour transposer cette méthode aux gliomes diffus de bas grade.

²⁰ Ces techniques regroupent, entre autres, l'imagerie fonctionnelle (de repos ou d'activation) ou encore l'imagerie par tenseur de diffusion (tractographie des faisceaux de substance blanche).

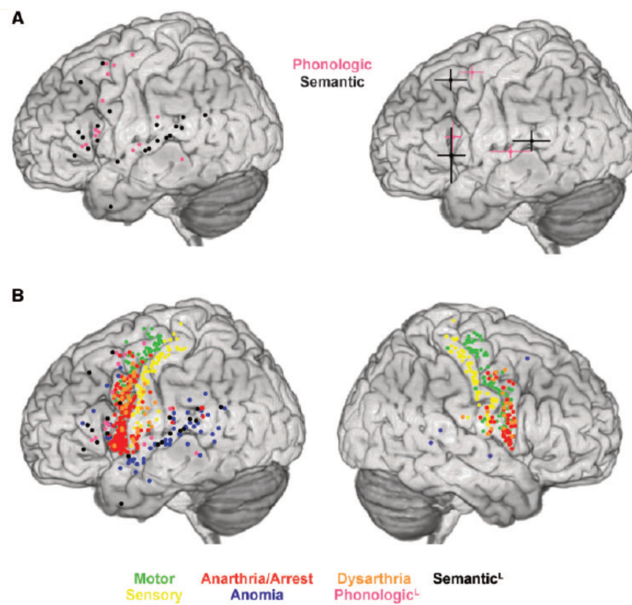


Figure 2.2 : Représentation de la variabilité anatomo-fonctionnelle interindividuelle des épacentres fonctionnels. Extrait de Tate et al. (2014).

Avant d’aborder plus amplement la plasticité cérébrale, il est important de souligner ici que la prise en charge en condition éveillée implique une participation active du patient, puisque celui-ci réalise des tâches comportementales présélectionnées en fonction des réseaux infiltrés²¹ durant l’intervention. De ce fait, l’intervention en condition éveillée nécessite une collaboration multidisciplinaire, à l’image d’une pièce de théâtre dans laquelle les différents protagonistes, neurochirurgien(ne)s, internes, infirmier(ère)s, anesthésistes, orthophonistes et neuropsychologues, ont un rôle à jouer et où l’acteur principal n’est autre que le patient.

2. Gliome diffus de bas grade et plasticité cérébrale

La plasticité cérébrale se définit comme un mécanisme dynamique par lequel le cerveau remanie son organisation neurale pour optimiser le fonctionnement des réseaux cérébraux et

²¹ Divers exercices évaluant, par exemple, l’accès au lexique, les processus sémantiques, la double tâche, la reconnaissance des émotions sont réalisés par le patient.

ainsi subvenir aux exigences de notre environnement (Duffau, 2006). Par conséquent, la plasticité cérébrale joue naturellement un rôle fondamental dans l'adaptation à notre environnement à un niveau à la fois phylogénétique, à travers l'évolution de l'espèce, et ontogénétique, avec l'élaboration de nouveaux circuits et leur maintien au fil des âges (Duffau, 2006). Cette neuroplasticité peut se manifester à la suite d'une lésion du système nerveux central et, dans ce cas, implique une réorganisation dynamique des circuits neuronaux soutenant la récupération clinique fonctionnelle : on parle alors d'une plasticité post-lésionnelle. Si nous avons longtemps considéré que le cerveau possédait une architecture anatomo-fonctionnelle rigide, l'étude de la récupération fonctionnelle de patients a bousculé cette vision plutôt modulaire.

Dans le cas des gliomes diffus de bas grade, cette plasticité fonctionnelle est fortement potentialisée par leur évolution lente au sein du parenchyme cérébral. Ce rapport étroit entre la vitesse de croissance de la lésion et le potentiel plastique a été corroboré dans diverses études cliniques (Desmurget et al., 2007; Duffau, 2005; Duffau, 2014) mais également neuro-computationnelles (Keidel, Welbourne, & Ralph, 2010). En utilisant un modèle biomathématique simulant des lésions cérébrales aiguës (comme un AVC) ou lentement évolutives (GDBG), les auteurs ont démontré un déclin de performance minime dans le cas d'une lésion progressive.

De surcroît, les études portant sur les modèles animaux, chez le singe (Finger, 1978; Finger & Stein, 1982) mais aussi chez les rongeurs (Patrissi & Stein, 1975), ont également conforté ce patron distinct de récupération fonctionnelle. Par exemple, chez la souris, une lésion progressive de neurones ayant un rôle activateur dans la prise alimentaire²² n'a que peu

²² Les auteurs avaient ciblé les neurones AgRP du noyau arqué hypothalamique qui ont un rôle activateur de la prise alimentaire.

d'incidence sur le comportement alimentaire, tandis que les lésions aiguës provoquent une restriction de la prise alimentaire, une anorexie (Pierce & Xu, 2010).

Grace à ce potentiel plastique fonctionnel majeur caractérisant les GDBG, il est possible de réséquer chirurgicalement des régions cérébrales supposées cruciales pour des fonctions cognitives, comme par exemple l'*aire de Broca*, le cortex préfrontal, le cortex pariétal, sans entraîner respectivement une aphasie (Plaza, Gatignol, Leroy, & Duffau, 2009), des troubles de reconnaissance des émotions (Herbet et al., 2013), ou bien l'altération de la conscience de l'intention d'action (Lafargue & Duffau, 2008).

Dans le cas des gliomes diffus de bas grade, cette réorganisation fonctionnelle est effective en préopératoire, intra-opératoire et postopératoire (Bonnetblanc, Desmurget, & Duffau, 2006; Desmurget et al., 2007; Duffau, 2005). Même s'il existe une variabilité interindividuelle dans ces mécanismes de compensation, les résultats des études en neuroimagerie fonctionnelle ont classé ces phénomènes de réorganisation en quatre catégories²³. La première regroupe les phénomènes marqués par à une réorganisation intrinsèque au sein de la lésion, celle-ci correspond à la persistance de zones fonctionnelles au sein de la lésion gliale, détectée par l'application de la stimulation électrique sur l'écorce cérébrale. La seconde, pour sa part, concerne les phénomènes de redistribution péri-lésionnelle qui se définissent par un recrutement des structures corticales adjacentes à la lésion. Les phénomènes de la troisième catégorie impliquent quant à eux une réorganisation ipsilatérale au sein de régions dites éloquentes, rendant compte d'une redistribution progressive vers des sites éloquents disséminés au sein de l'hémisphère affecté par le processus lésionnel. Enfin, la

²³ Il est important d'indiquer que la description des différents phénomènes de réorganisation se basent ici sur une synthèse des revues de littérature (Bartolomeo & Thiebaut De Schotten, 2016; Bonnetblanc, Desmurget, & Duffau, 2006; Desmurget, Bonnetblanc, & Duffau, 2007; Duffau, 2005; Duffau, 2006).

dernière catégorie inclut une redistribution dans l'hémisphère controlatéral à la lésion. Afin d'illustrer ce type de réorganisation, nous pouvons citer l'étude de Krainik et al. (2004) dans laquelle les auteurs avaient démontré que la résection de l'aire motrice supplémentaire était partiellement compensée à la fois par le recrutement de son homologue controlatéral mais également du cortex prémoteur controlésionnel (Krainik et al., 2004). Au-delà de cette réorganisation controlatérale et homotopique, ces chercheurs ont également mis en avant une possible redistribution au sein du cortex moteur primaire ipsilésionnel, démontrant ainsi que ces différents phénomènes de plasticité s'exercent de façon concomitante.

Ces mécanismes de plasticité post-lésionnelle ont donc un impact majeur dans la récupération fonctionnelle des patients. A un niveau clinique, ceux-ci permettent également d'ajuster la prise en charge chirurgicale et de proposer une nouvelle intervention d'exérèse en cas de progression volumétrique. Il n'est d'ailleurs par rare de constater un déplacement de sites fonctionnels lors de ré-interventions d'exérèse tumorale.

Toutefois, si ce potentiel plastique semble infini et démesuré, celui-ci s'avère en réalité limité, de sorte que certaines structures cérébrales ne présentent pas le même potentiel de plasticité. Les récentes cartographies du potentiel plastique du cerveau ont en effet abouti à la conclusion que ce potentiel de réorganisation est plus important dans les régions corticales dites associatives. Une exception est cependant relevée pour certains épicesentres corticaux tels que les aires corticales dites primaires, recevant les informations sensorielles, ou bien les régions

hautement intégratives fortement interconnectées, comme le cortex cingulaire postérieur ou le gyrus angulaire (cf. Figure 2.3).

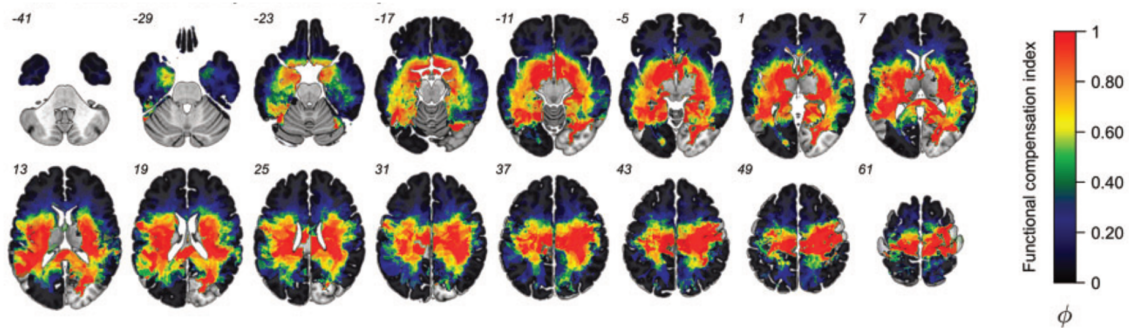


Figure 2.3 : Représentation du potentiel plastique cérébral. Les couleurs froides font référence aux régions hautement plastiques (indice de compensation élevé) tandis que les couleurs chaudes indiquent un potentiel plastique limité (indice de compensation faible). Extrait de Herbet et al. (2016).

A l'inverse, ce potentiel plastique se montre extrêmement limité au sein de la connectivité anatomique (Herbet et al., 2016; Ius et al., 2011) (cf. Figure 2.4) ce qui signifie que, au niveau clinique, c'est la substance blanche qui va définir les limites chirurgicales sous corticales profondes. Ces résultats confirment, une fois de plus, le caractère particulièrement crucial de la substance blanche du fait de son faible potentiel de « résécabilité ».

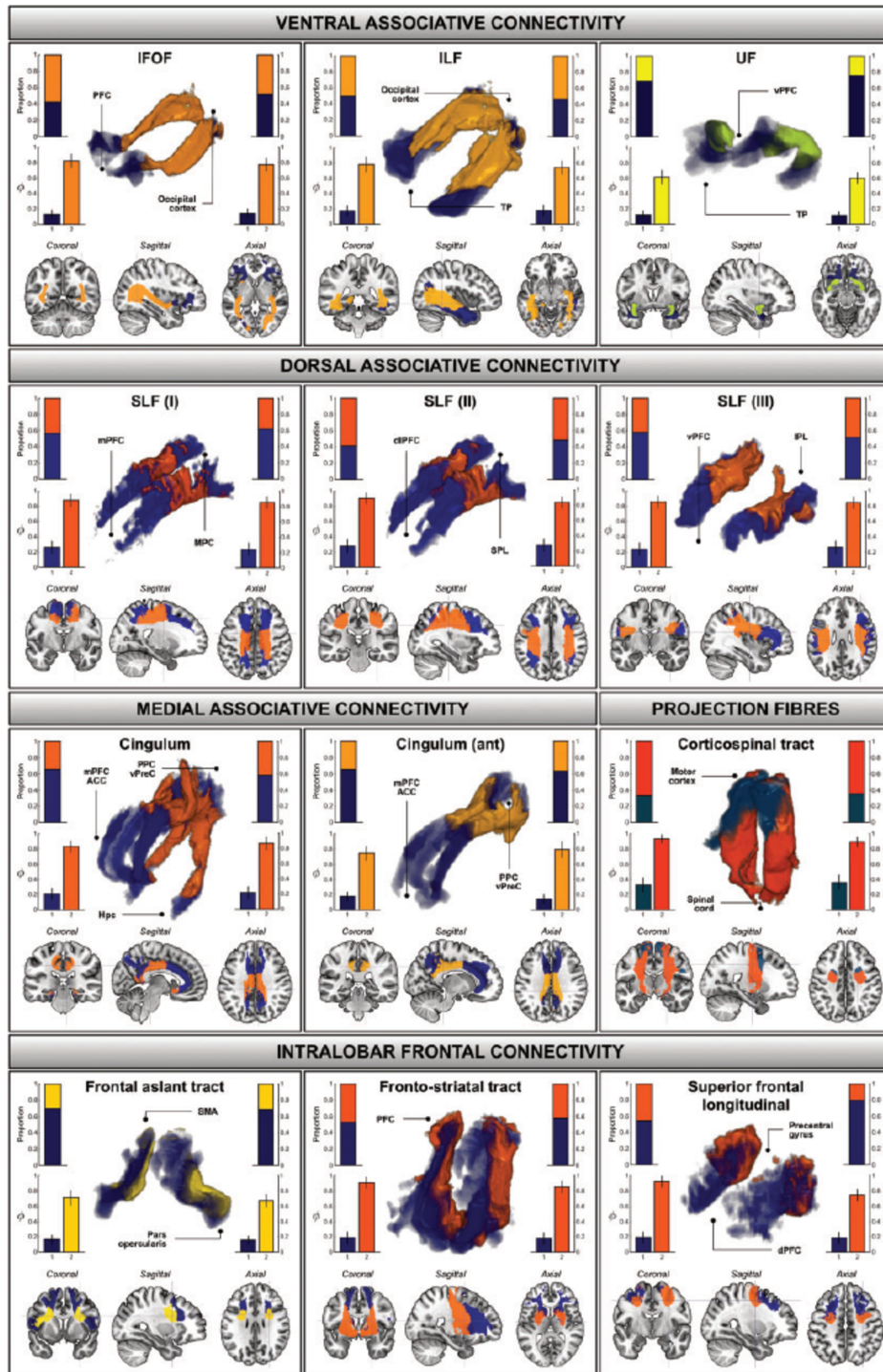


Figure 2.4 : Représentation du potentiel plastique cérébral de la substance blanche. Les couleurs froides font référence aux régions hautement plastiques (indice de compensation élevé) tandis que les couleurs chaudes indiquent un potentiel plastique limité (indice de compensation faible). Extrait de Herbet et al. (2016).

Si le chapitre précédent nous a permis de décrire la vision en réseau de l'architecture anatomo-fonctionnelle du cerveau, ce chapitre consacré aux gliomes diffus de bas grade montre

de façon effective le second principe de fonctionnement cérébral qu'est la plasticité. Les atlas de neuroplasticité ont largement étayé la vision d'une disparité dans le potentiel neuroplastique fonctionnel mais ils présentent une limite qu'il faut nécessairement prendre en compte lorsque l'on s'intéresse à ce potentiel de réorganisation : ils ont été élaborés sur la base des résultats des cartographies fonctionnelles peropératoires. Les contraintes liées à l'intervention ne permettent pas de cartographier les systèmes neurocognitifs de très haut niveau. Afin d'investiguer le potentiel neuroplastique du cerveau, il s'avère donc essentiel de compléter ces données par des études rétrospectives. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes ainsi intéressés aux réseaux au sommet de la hiérarchie des fonctions cognitives, notamment ceux qui sous-tendent la métacognition, ou encore ceux qui sous-tendent les différentes composantes de notre identité personnelle, qui feront l'objet de nos prochains chapitres.

CHAPITRE 3

CONSCIENCE DE SOI ET METACOGNITION

« La Conscience de soi est un livre destiné à montrer, par un appel à l'expérience de tous les jours, que la conscience que nous avons de nous-même, c'est nous-même. Le point où elle nous permet de dire « moi » est aussi le seul point du monde où se produit une exacte coïncidence entre connaître et être »

Louis Lavelle, 1933.

1. Conscience de soi et métacognition

L'utilisation du « je » paraît être un acte quelconque lors d'échanges quotidiens avec nos pairs. A y regarder de plus près, il serait possible de se contenter de la définition de pronom personnel sujet en laissant de côté la symbolique associée. Parler de « *Je* » revient en effet à parler de soi, à se centrer sur soi-même et à se constituer sujet de ses pensées, créant ainsi une unité consciente. A ce propos Kant considérait qu'une « *chose qui élève infiniment l'homme au-dessus de toutes les autres créatures qui vivent sur la Terre, c'est d'être capable d'avoir la notion de lui-même, du Je. C'est par là qu'il devient une personne ; et grâce à l'unité de conscience qui persiste à travers tous les changements auxquels il est sujet, il est une seule et même personne* » (Kant, 1863)²⁴. Derrière l'utilisation de ce simple pronom personnel se cache donc le concept de conscience de soi souvent associé à une faculté propre et indispensable à l'espèce humaine. La conscience de soi serait primordiale dans la découverte de sa singularité, de la représentation de son moi que l'on peut aisément associer au fameux adage de Socrate « *Connais-toi toi-même* ». Notre conscience de nous-même nous permettrait de répondre à nos interrogations parfois métaphysiques portant sur qui nous sommes, ce que nous savons de nous, de nos pensées, de nos comportements et de notre expérience, le tout pouvant également servir à la compréhension que nous avons des autres individus et à la conscience d'autrui. C'est pour cela qu'aborder la question de la conscience de soi demeure complexe et est souvent associé à un champ lexical et une sémantique riches incluant de façon non exhaustive l'introspection, la pensée, la connaissance de nos pensées, le principe d'identité et la métacognition (Descartes & Gilson, 1987; Kant, 1863).

²⁴ Citation extraite de l'ouvrage *Anthropologie, au point de vue pragmatique ou de l'utilité. Livre premier de l'intelligence ou faculté de connaître*. Emmanuel Kant, 1863, p 9. Traduit de l'allemand par Joseph Tissot.

La conscience de soi est souvent associée au concept de métacognition, correspondant lui-même à la faculté d'être conscient de nos propres processus cognitifs (Flavell, 1979; Metcalfe, 1996; Nelson, 1996). Si la métacognition a longtemps été discutée dans le champ de la philosophie, l'apport dans les années 1970 de nouvelles connaissances issues de la psychologie cognitive et de la psychologie du développement, a permis de donner un nouvel essor aux travaux portant sur cette fonction située au sommet de la hiérarchie des fonctions cognitives. Les premières études ont démontré son intérêt dans la psychologie de l'éducation, notamment lors d'apprentissages scolaires comme la mémorisation d'informations nouvelles ainsi que la résolution de problèmes auprès d'enfants scolarisés présentant ou non des difficultés (Flavell, 1976; Nelson, Metcalfe, & Shimamura, 1994; Nelson & Narens, 1994). Dans le domaine de la neuropsychologie, cette fois, les recherches ont mis en évidence des perturbations de cette faculté d'auto-évaluation cognitive chez des patients cérébrolésés (Fleming, Ryu, Golfinos, & Blackmon, 2014; Shallice & Evans, 1978).

L'intention première de la sous partie suivante est de définir ce que nous entendons par facultés métacognitives en nous inspirant des modèles cognitifs existants de la métacognition. Notons ici que certains des modèles présentés seront peu discutés pour des questions de concision.

2. La métacognition : définition générale

Les recherches portant sur la métacognition ont notamment pris leur essor à la suite des travaux de John Flavell. Cet auteur a le premier posé l'hypothèse de l'importance des mécanismes métacognitifs dans les sciences de l'éducation, tout particulièrement dans le développement des connaissances et la régulation des apprentissages (Flavell, 1976, 1979;

Flavell, Green, & Flavell, 2000). Selon lui « *La métacognition se rapporte à la connaissance que l'on a de ses propres processus cognitifs, de leurs produits et de tout ce qui y touche, par exemple les propriétés pertinentes pour l'apprentissage d'informations ou de données. Elle se rapporte entre autres choses, à l'évaluation active, à la régulation et l'organisation de ces processus en fonction des objets cognitifs ou des données sur lesquelles ils portent habituellement pour servir un but ou un objectif concret.* » (Flavell, 1976)²⁵. Cette définition nous permet d'ores et déjà d'identifier certains concepts clés : l'évaluation active, la régulation, l'organisation des processus, qui sont régulièrement repris dans les modèles conceptuels de la métacognition. Ces éléments nous permettent, par exemple, de faire la liaison avec le modèle de Nelson et Narens (Nelson, 1990, 1990; Nelson & Narens, 1994). Ces auteurs estiment que la métacognition reposerait sur des mécanismes de contrôle et de supervision²⁶ de divers processus cognitifs, tels que la reconnaissance d'objet, la mémoire, ou encore les processus sémantiques. Dans le contexte de ce modèle, le système métacognitif serait en charge d'évaluer l'information provenant de niveaux de traitement hiérarchiquement inférieurs et d'exercer, le cas échéant, un rétrocontrôle. Ceci fait référence à ce que Nelson et Narens nomment le « niveau objet » et le « niveau méta » (Nelson, 1990, 1990; Nelson & Narens, 1994).

C'est cette fonction de supervision qui permettrait à un individu d'observer, de réfléchir et d'expérimenter ses processus cognitifs pouvant, entre autres, être impliqués soit dans le sentiment de connaissance - ou de savoir -, soit dans les jugements de confiance rétrospectifs - qui feront l'objet d'une attention toute particulière dans le cadre de ce travail de recherche. Le contrôle métacognitif serait quant à lui révélé par les comportements, conscients ou non,

²⁵ Il s'agit de la citation extraite du chapitre Metacognitive aspects of problem-solving (p 231-236), Flavell, 1976, p 232. Titre complet de l'ouvrage *The nature of intelligence*, Resnick (Editeur) 1976.

²⁶ Le terme supervision correspond ici à une traduction littérale du mot anglais « *monitoring* ».

engageant l'individu dans son fonctionnement. Ce méta-contrôle serait particulièrement impliqué dans la recherche de stratégie ou dans le traitement des informations.

Plus récemment, cette notion de supervision métacognitive a été reprise lors d'une nouvelle modélisation de cette fonction de haut-niveau par Shea et al. (2014). Ces derniers ont proposé un système duel équivalent à celui élaboré à l'origine par Nelson et Narens. Il se compose tout d'abord d'un premier système fonctionnant de façon implicite, automatique et non consciente, impliqué dans la cognition de bas niveau, et, ensuite, d'un second système propre à l'Humain permettant l'accès aux représentations métacognitives (cf. Figure 3.1), à un traitement cognitif de plus haut niveau (Shea et al., 2014).

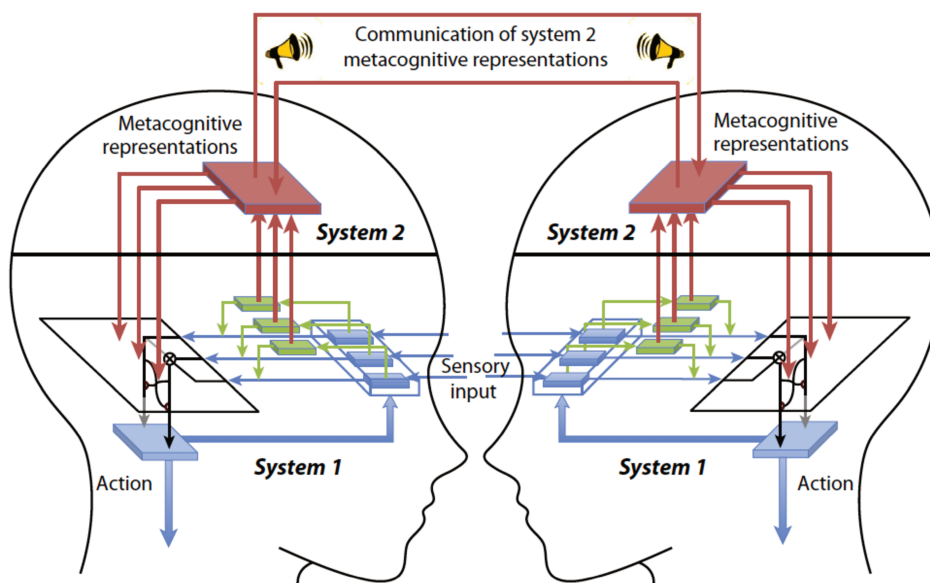


Figure 3.1 : *Modèle duel des systèmes métacognitifs*. Extrait de Shea et al. (2014). L'utilisation du contenu de l'article est autorisée par les termes définis par la licence : *Creative Commons Attribution License (CC BY)*.

Dans ce cadre, les interactions entre ces différents systèmes contribueraient à la modification et à la mise à jour d'une stratégie en vue d'atteindre l'objectif fixé (Fernandez-Duque, Baird, & Posner, 2000). La métacognition peut alors donc se définir comme une forme

de supervision, de contrôle et de rétrocontrôle de tous les niveaux de fonctionnement de la pensée et du système nerveux chez l'Humain (Metcalfé, 1996, 2008).

Cette conception générale, qui a érigé la métacognition au rang de fonction de très haut-niveau, a suscité un engouement certain au sein des neurosciences et de la neuropsychologie. La prochaine sous partie sera donc consacrée aux substrats anatomiques de la métacognition. Nous y aborderons plus spécifiquement la question du rôle majeur du cortex préfrontal.

3. Bases neurales de la Métacognition ; une hypothèse fronto-centrée

Les données issues de la littérature scientifique convergent vers l'idée que le cortex préfrontal est impliqué de façon générale dans les fonctions dites de très haut-niveau, telles que le contrôle cognitif et émotionnel ou la planification des comportements (Christoff & Gabrieli, 2000; Fernandez-Duque et al., 2000; Koechlin & Hyafil, 2007; Koechlin, Ody, & Kouneiher, 2003). Au sein de ce cortex, une sous-région revêtirait un rôle particulier dans l'émergence des cognitions complexes, à savoir sa partie la plus antérieure que l'on nomme également cortex frontopolaire.

Le cortex frontopolaire, connu également comme l'aire 10 de Brodmann, est souvent décrit comme l'une des régions les plus évoluées d'un point de vue phylogénétique chez l'Humain et nous distinguerait des autres espèces au sein de l'embranchement des hominidés (Jacobs et al., 2001; Semendeferi, Armstrong, Schleicher, Zilles, & Van Hoesen, 2001; Semendeferi, Lu, Schenker, & Damásio, 2002; Teffer & Semendeferi, 2012). Pour de nombreux auteurs, cette portion du cortex préfrontal (la plus antérieure) participe notamment aux fonctions cognitives les plus évoluées comme la prise de décision, la coordination de l'information, le contrôle cognitif et la métacognition (Christoff & Gabrieli, 2000; Koechlin et

al., 2003; Ramnani & Owen, 2004).

Les recherches ont confirmé la contribution de cette partie du cortex préfrontal chez des volontaires sains lorsque ceux-ci sont engagés dans des activités métacognitives. Nous pouvons par exemple citer le travail de Fleming, Weil, Nagy, Dolan et Rees (2010). Dans leur paradigme expérimental évaluant la métacognition perceptuelle²⁷, ces chercheurs ont démontré que les performances métacognitives étaient corrélées avec le volume de matière grise du cortex préfrontal antérieur droit (cf. Figure 3.2), incluant la BA10, mais également avec la substance blanche connectée à cette même région à savoir la partie antérieure du corps calleux (Fleming, Weil, Nagy, Dolan, & Rees, 2010).

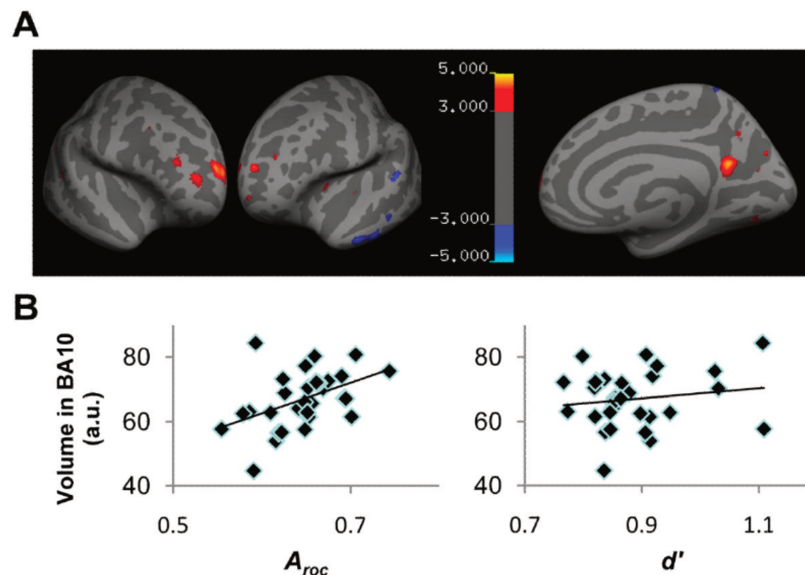


Figure 3.2 : Représentation spatiale des résultats des corrélations obtenus entre les capacités métacognitives et le volume de substance grise du cortex préfrontal antérieur. La partie B illustre les corrélations entre les capacités métacognitives (symbolisées par l'AROC), la sensibilité perceptuelle (symbolisée par le d') et le volume de matière grise au sein de la BA10. Extrait de Fleming et al. (2010).

²⁷ Le paradigme de métacognition perceptuelle était constitué d'une première tâche de décision perceptuelle durant laquelle les participants devaient indiquer sur quel écran le stimulus cible était apparu. Dans un second temps, ils devaient indiquer, sur une échelle analogique allant de 1 (peu confiant) jusque 6 (très confiant), dans quelle mesure ils étaient sûrs de leur réponse (jugement de confiance).

Ces résultats ont été confirmés dans une seconde étude, menée en imagerie d'activation fonctionnelle (Fleming, Huijgen, & Dolan, 2012). D'une part, une augmentation de l'activité neurale du cortex préfrontal rostralatéral (CPFrI) et du cortex cingulaire antérieur dorsal durant les jugements de confiance était constatée (cf. Figure 3.3). D'autre part, l'activité du CPFrI était corrélée avec les jugements de confiance rétrospectifs et la force de cette relation prédisait les performances métacognitives des participants.

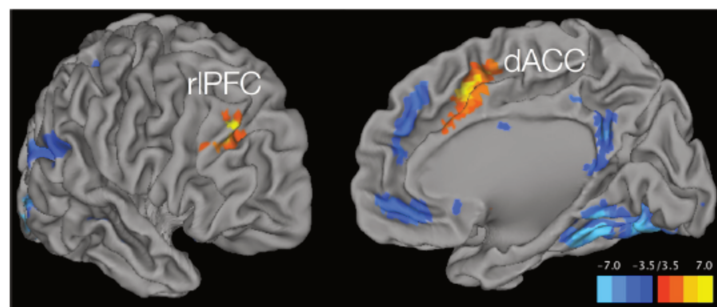


Figure 3.3 : Résultats des activations en IRMf lors du paradigme de métacognition perceptif. Extrait de Fleming, Huijgen et Dolan (2012). L'utilisation du contenu de l'article est autorisée par les termes définis par la licence : *Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported License*.

A l'heure actuelle, la littérature scientifique tend à démontrer une participation d'autres régions corticales lorsque cette faculté est engagée, suggérant une architecture neuronale plus distribuée qu'initialement pensé. Dans ce domaine, les études en connectivité fonctionnelle²⁸ sont particulièrement instructives. En effet, durant une tâche de métaperception, il a été possible d'objectiver une augmentation de la synchronie fonctionnelle entre les régions latérales du cortex préfrontal antérieur et un ensemble de régions cérébrales distantes, en particulier le cortex cingulaire antérieur droit et le striatum dorsal (Baird, Smallwood, Gorgolewski, &

²⁸ La connectivité fonctionnelle permet de mesurer les corrélations intrinsèques d'activation entre les différentes régions du cerveau (Greicius, Krasnow, Reiss, & Menon, 2003; Thomas Yeo et al., 2011). En d'autres termes, cette méthodologie permet de détecter la synchronie temporelle inter-régionale, aussi bien lorsque le sujet est engagé ou non dans une tâche comportementale particulière (Greicius et al., 2003).

Margulies, 2013)²⁹. La même année, Barttfeld et al. (2013) ont à leur tour confirmé cette hypothèse d'un fonctionnement en réseau de la métaperception en mettant en évidence des interactions fonctionnelles entre le cortex préfrontal antérieur, incluant la BA10, et le cortex pariétal inférieur (Barttfeld et al., 2013). Ils ne sont en outre pas les seuls à avoir évoqué une participation du cortex pariétal dans les facultés métaperceptives en ce début des années 2010. McCurdy et al. (2013) s'étaient intéressés à deux sous-types de facultés métacognitives : la métaperception et la métamémoire. Ces chercheurs ont notamment démontré que le volume de matière grise du cortex préfrontal antérieur était corrélé avec les capacités métaperceptives, tandis que le volume du précuneus droit était pour sa part plutôt corrélé avec les capacités métamnésiques. Cependant, il est également intéressant de noter l'existence d'une corrélation, certes plus faible, entre le volume de matière grise du précuneus droit et les performances métaperceptives. Ainsi, l'ensemble de ces résultats ont abouti à l'hypothèse de mécanismes neuronaux communs, supportant à la fois la métacognition perceptive et mnésique, au sein de cette région précunéale.

Si cette vision en réseau de la métacognition est de plus en plus acceptée, il n'en demeure pas moins que le cortex frontopolaire (incluant la BA10) reste actuellement considéré comme une composante centrale de ce réseau. A cet égard, les études lésionnelles (Del Cul, Dehaene, Reyes, Bravo, & Slachevsky, 2009; Fleming, Ryu, Golfinos, & Blackmon, 2014) ont confirmé cette vision auprès de patients présentant une lésion soit du cortex préfrontal ou du lobe temporal. Dans cette étude, seuls les patients avec une lésion du cortex préfrontal antérieur (incluant la BA10) présentaient un déficit métaperceptif alors que leurs capacités

²⁹ Il est important de souligner ici que ces auteurs s'étaient également intéressés à un autre type de métacognition : la métamémoire. Dans leur étude, celle-ci était associée avec une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médial, le précuneus droit et le lobule pariétal inférieur.

métamnésiques étaient préservées. L'ensemble de ces éléments nous amène donc à nous demander ce qu'il adviendrait des facultés métaperceptives si le cortex préfrontal antérieur venait à être affecté par une lésion évolutive comme le GDBG. Puisque cette condition pathologique est associée avec un potentiel plastique important, est-ce que ce potentiel plastique serait suffisant pour compenser la résection de cette région hautement fonctionnelle pour la métaperception ?

CHAPITRE 4

CONSCIENCE DE SOI ET PERSONNALITE

« If we throw a crystal to the floor, it breaks; but not into haphazard pieces. It comes apart along its lines of cleavage into fragments whose boundaries, though they were invisible, were predetermined by the crystal's structure. »

Freud, 1933, New Introductory Lectures on Psychoanalysis, p58-59

« Personality is something and personality does something [...] The adjustments of men contain a great amount of spontaneous, creative behavior toward the environment. Adjustment to the physical world as well as to the imagined or ideal world—both being factors in the "behavioral environment"—involves master as well as passive adaptation.»

Allport, 1937, p48-50

1. Généralités sur l'identité personnelle

L'identité personnelle est souvent associée au concept de soi, au sentiment conscient de spécificité individuelle, qui nous permet de répondre à la question « *qui suis-je ?* », posée par Ambroise Rendu en 1834. L'identité personnelle, et plus généralement la personnalité, renvoie à un ensemble d'attributs individuels stables caractérisant un mode de pensée, une manière de ressentir et de se comporter (Allport, 1927). Plus communément, elle constitue un élément de langage naturel servant à décrire ce qui fait de nous des êtres singuliers. Puisque la personnalité se réfère aux conduites, et donc aux comportements produits par un individu, étudier la personnalité revient à observer les réactions globales d'une personne dans une situation donnée. La personnalité s'évalue donc en observant l'éventail des comportements d'un individu et leurs ajustements (Allport, 1921), notamment en fonction des caractéristiques de l'environnement (Costa, McCrae, & Kay, 1995).

Lorsque l'on tente de décrire de façon plus précise la personnalité, des termes comme 'traits' et 'caractère' viennent enrichir la définition de ce concept. Le caractère correspond à la somme des qualités personnelles qui définissent un individu (Webb, 1915). Les traits de personnalité font quant à eux référence à la somme des comportements émis par un individu en réponse à son environnement, autrement dit les réactions globales d'un individu (Watson, 1919). La personnalité d'un individu serait donc le fruit d'une combinaison de traits distinctifs et de caractères, qui peuvent également être sondés *via* des questionnaires de personnalité. Par exemple, Raymond Cattell a proposé une taxonomie de la personnalité dans laquelle 4500 traits différents étaient identifiés. En procédant à une analyse factorielle, cet auteur a élaboré un modèle à 12 facteurs principaux de personnalité qui lui servit de base pour construire son questionnaire de personnalité (Cattell, Eber, & Tatsuoka, 1970).

Ces classifications des traits de personnalité ont servi de fondement à l'élaboration de nouveaux questionnaires. A titre d'illustration, nous pouvons évoquer le NEO PI-R³⁰, un des matériels les plus utilisés dans la littérature (Costa Jr & McCrae, 1992). Dans celui-ci, les traits de personnalité sont classés en 5 catégories : l'extraversion, le névrosisme, l'agréabilité, la conscience et l'ouverture d'esprit. D'autres questionnaires, à l'image du TCI³¹, reposent sur une taxonomie de la personnalité incluant cette fois divers éléments correspondant soit au tempérament (comme la recherche de nouveauté, l'évitement du danger, *etc.*) ou au caractère (comme la coopération, l'autodiscipline, *etc.*) (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1998; Cloninger, Przybeck, Svrakic, & Wetzel, 1994). Il est important de souligner que la description de la personnalité et l'investigation des différences intra et interindividuelles ne se sont pas limitées à l'utilisation de questionnaires visant à évaluer des traits ou différents tempéraments. D'autres questionnaires ont été élaborés dans le but d'examiner des sous dimensions de la personnalité, comme les traits schizotypiques (Raine, 1991). L'intérêt de ceux-ci est de pouvoir investiguer la personnalité de façon globale en ne se focalisant pas uniquement sur les principaux traits de personnalité mais également en tenant compte d'autres dimensions.

2. Approche neuropsychologique des changements de personnalité

Lorsque l'on s'intéresse aux modifications de la personnalité suite à une atteinte neurologique, le premier nom faisant figure de référence n'est autre que Phineas Gage, patient décrit par John Martyn Harlow en 1848, qui a même été illustré par le fameux adage « *Gage n'était plus Gage* » (Harlow, 1848; Macmillan, 2000). Phineas Gage était un chef d'équipe qui

³⁰ L'acronyme de NEOPI-R correspond à : Neuroticism, Extraversion, Openness to experience Personality Inventory Revised

³¹ L'acronyme du TCI signifie : Temperament and Characters Inventory.

travaillait à la construction d'un chemin de fer. L'une de ses attributions était de dégager le chemin obstrué de rochers volumineux à l'aide d'explosifs. Un jour, un accident se produisit : une explosion propulsa une tige métallique traversant son crâne de part et d'autre³² (cf. Figure 4.1). Harlow l'ausculta après son accident et documenta l'évolution physique et psychologique de Phineas Gage. Plusieurs mois après, les observations effectuées par Harlow mirent en évidence une modification de la personnalité. Avant l'accident, Phineas Gage était décrit comme une personne aimable, amicale, un homme intelligent dont les employeurs disaient « *qu'il était l'un des plus efficaces et capables de leurs chefs d'équipes* ». Après l'accident, il devint, semble-t-il, agité, irrespectueux, impatient et capricieux (Macmillan, 2000; Macmillan & Lena, 2010). Comme énoncé par Harlow : « *L'équilibre ou la balance, pour ainsi dire, entre ses facultés intellectuelles et ses tendances animales semble avoir été détruit* »³³ (Harlow, 1868, 1869, notes extraites de Macmillan, 2000).

³² Si il semble déjà incroyable, pour l'époque, que Phineas Gage ait survécu à l'accident, il est surprenant de lire dans les écrits de Harlow (retracés par Macmillan) qu'il salua le premier médecin qui l'examina, Edward Williams, par une phrase pour le moins singulière « *Doctor, here is business enough for you* » (Macmillan, 1996).

³³ Traduction proposée de la citation suivante « *The equilibrium or balance, so to speak, between his intellectual faculties and his animal propensities, seems to have been destroyed* »

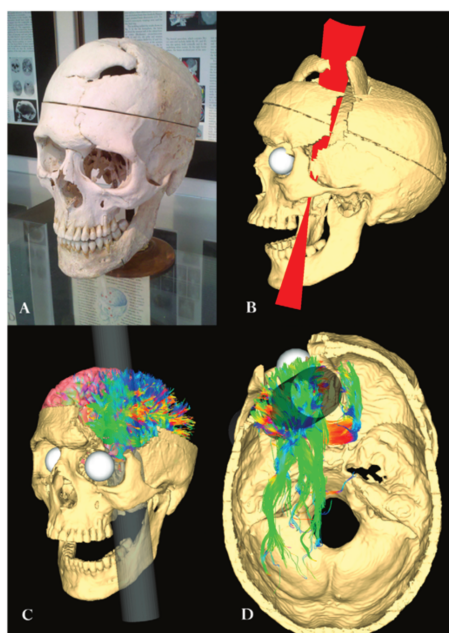


Figure 4.1 : Modélisation de la trajectoire de la barre à mine ayant traversé le crâne de Phineas Gage. Extrait de Van Horn et al. (2012). L'utilisation du contenu de l'article est autorisée par les termes définis sous la licence : *Creative Commons Attribution License (CC BY)*.

Plus d'un siècle après ces faits, la description du patient E.V.R (également connu sous le nom de Elliot) réalisée par Eslinger et Damasio vint enrichir les connaissances concernant les modifications de la personnalité et du comportement après une atteinte cérébrale (Eslinger & Damasio, 1985). Suite à la découverte d'un méningiome, E.V.R avait subi une résection chirurgicale bilatérale du cortex préfrontal médial et orbitofrontal (cf. Figure 4.2). Avant l'intervention, ce patient avait toujours été considéré comme un étudiant brillant, un modèle pour son entourage (Eslinger & Damasio, 1985). Après l'obtention de son diplôme, préparé dans une école de commerce, il occupa un poste à responsabilité. Cependant, au cours des deux années précédant l'intervention chirurgicale, son entourage familial et professionnel avait noté des modifications progressives de sa personnalité. En effet, sur le plan professionnel, E.V.R commençait à devenir moins fiable, à avoir des difficultés (il fut d'ailleurs licencié). Ces modifications avaient également des répercussions à un niveau personnel et plus particulièrement sur sa vie maritale. Après l'intervention, il se lança dans les affaires mais

s'associa avec une personne à la réputation douteuse et vit son entreprise s'effondrer. Par la suite, il multiplia les emplois (par exemple comptable, ouvrier dans un entrepôt ou encore gestionnaire d'appartements), mais fut systématiquement incapable de les conserver. Concernant sa vie personnelle, il divorça quelques années plus tard, se remaria un mois après contre l'avis de ses proches et divorça une seconde fois deux ans plus tard.

Œuvre non reproduite par respect du droit d'auteur.

Le lecteur peut se référer à la figure 1 de l'article de Eslinger et Damasio (1985).

Figure 4.2 : *Reconstitution de la cavité de résection de E.V.R.* Extrait de Eslinger et Damasio (1985).

Lors des évaluations postopératoires, il a été mis en évidence une dissociation entre la préservation de l'efficacité cognitive globale de ce patient et un trouble de prise de décision dans la vie réelle (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). En dépit de l'absence de trouble cognitif permanent et d'une stabilité du processus tumoral, ce patient était incapable d'appliquer les règles sociales communément admises, comme si « *il était en mesure d'apprendre mais pas de ressentir* » (Bechara, et al., 1994).

D'autres descriptions cliniques sont également intéressantes à envisager ici, c'est par exemple le cas des patients JZ (Meyers, Berman, Scheibel, & Hayman, 1992) et JS (Blair & Cipolotti, 2000). Le premier patient, JZ, avait bénéficié d'une résection chirurgicale, pour une tumeur pituitaire, dont l'approche chirurgicale avait entraîné une atteinte circonscrite du cortex orbitofrontal gauche. Le second patient, JS, présentait une atteinte du cortex préfrontal droit, incluant de nouveau le cortex orbitofrontal, consécutive à un traumatisme crânien. Dans les deux cas, ces lésions ont eu des conséquences dramatiques sur la personnalité de ces patients et tous deux ont développé une personnalité antisociale, une sociopathie acquise.

Si ces observations cliniques peuvent sembler exceptionnelles, elles ne sont néanmoins pas isolées (Prigatano, 1992; Williams, Wood, & Howe, 2019; Yeates, Gracey, & Mcgrath, 2008) et peuvent impacter la qualité de vie des patients cérébrolésés. De façon générale, ces changements peuvent affecter les réponses émotionnelles et les comportements qui définissent les réactions naturelles d'un individu. Dans sa méta-analyse de 1992, George Prigatano évoquait des changements émotionnels caractérisés par une irritabilité, des réponses sociales inappropriées, une labilité émotionnelle ou une aspontanéité (Prigatano, 1992), modifications qui peuvent d'ailleurs être rapportées par l'entourage proche des patients (Brooks & McKinlay, 1983). Ces changements de la personnalité et des comportements sont tels que des interviews semi-structurées, destinées aux patients et/ou proches, ont été élaborées afin de rendre compte de ces modifications (Godefroy et al., 2010; Roussel et al., 2016).

Bien que ces modifications soient souvent rapportées dans des contextes physiopathologiques variés, peu de données existent néanmoins concernant les patients atteints de gliome de bas-grade. En effet, on ne sait pas si de tels changements sont susceptibles d'apparaître en pré ou postopératoires. Pourtant sur la base de 58 observations de patients porteurs de tumeurs cérébrales, Louis Minski avait déjà, dans la première moitié du vingtième siècle, remarqué une prédominance des changements de personnalité par rapport à des troubles intellectuels. Selon ce dernier, dans le cas de tumeurs à évolution lente, des modifications essentiellement marquées par une exagération du tempérament pourraient être objectivées (Minski, 1933)³⁴. Plus récemment, Urgesi Aglioti, Skrap, et Fabbro (2010) ont démontré que les résections chirurgicales, pour un gliome de bas grade, affectant le cortex pariétal inféro-

³⁴ Il est toutefois important de mentionner ici que la qualification de *tumeur à évolution lente*, figurant dans les écrits de Minski, doit être prise avec précaution puisque les critères définissant le grade des tumeurs se sont largement affinés avec les avancées technologiques et médicales du 21^{ème} siècle.

postérieur étaient associées à l'augmentation du degré d'expression d'un trait de personnalité : la *self-transcendance*³⁵ (Urgesi, Aglioti, Skrap, & Fabbro, 2010). Ainsi, ces données soulèvent à juste titre la question de potentielles modifications de la personnalité chez les patients porteurs d'une tumeur cérébrale, et la nécessité d'investiguer d'avantage l'identité personnelle des patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale.

³⁵ Il s'agit de la sous échelle « *self-transcendance* » du TCI-R (Cloninger, Przybeck, Svrakic, & Wetzel, 1994) qui est souvent associée à la spiritualité, la conscience de soi, le sentiment de connexion et de communion avec les autres ou la nature, et l'altruisme (Cloninger, Svrakic, & Przybeck, 1998).

PARTIE 2

PROBLEMATIQUE ET METHODE

CHAPITRE 1

PROBLEMATIQUE

Nous l'avons vu dans l'introduction, le cerveau en action doit être conçu comme un réseau dynamique, c'est-à-dire un réseau dans lequel de nouveaux nœuds et liens peuvent apparaître et disparaître au cours du temps. Si cette vision d'un cerveau remodelable fait pour ainsi dire l'unanimité dans la communauté scientifique, le mérite en revient en grande partie aux études portant sur les gliomes diffus de bas grade.

Comme nous l'avons énoncé dans le second chapitre, ces tumeurs lentement progressives envahissent préférentiellement les régions cérébrales éloquentes. Malgré cela, il a été démontré que des résections chirurgicales, même massives, dans ces structures supposées être cruciales pour certaines fonctions cognitives, n'induisaient pas de troubles permanents, que ce soit pour le langage, la cognition sociale ou bien la conscience de l'intention d'action (Herbet et al., 2013; Lafargue & Duffau, 2008; Plaza, du Boullay, Perrault, Chaby, & Capelle, 2014; Plaza et al., 2009).

En première analyse, les données issues de la clinique des gliomes de bas grade pourraient laisser penser que le potentiel plastique cérébral post-lésionnel est sans limite. Cependant, la réalité est toute autre. Des études récentes ont en effet montré que les faisceaux de substance blanche ont un indice de plasticité très faible. A l'inverse, exception faite des aires primaires ou unimodales et de quelques épacentres corticaux comme le cortex cingulaire postérieur et le cortex temporal postérieur, le cortex cérébral a un potentiel plastique très important (Herbet et al., 2016; Ius et al., 2011). Si ces données ont mis en exergue le rôle fonctionnel de la connectivité anatomique et de certains épacentres corticaux, il faut néanmoins insister sur le fait qu'elles ont été obtenues lors de cartographies fonctionnelles peropératoires. Or les contraintes liées à l'intervention en condition éveillée limitent la cartographie, dans la mesure où elles ne peuvent concerner que certains aspects du fonctionnement cognitif et

excluent *de facto* certaines fonctions cognitives de très haut-niveau³⁶. Dans ce contexte, les données scientifiques susmentionnées ne permettent pas de déterminer avec exactitude si le processus de compensation fonctionnelle peut s'étendre à des fonctions de haut-niveau telles que celles qui contribuent à la singularité de nos comportements et à la conscience que nous avons de nous-mêmes.

Pour ce qui est de la métacognition, les études d'imagerie structurale, fonctionnelle d'activation et de connectivité fonctionnelle chez le sujet sain suggèrent que le cortex frontopolaire (incluant la BA10) joue un rôle crucial dans cette fonction (Baird et al., 2013; Fleming, Huijgen, & Dolan, 2012; Fleming et al., 2010). Ceci est corroboré par les études sur les patients cérébrolésés qui ont montré que, en cas d'atteinte du cortex frontopolaire, les patients présentaient un déficit métaperceptif spécifique (Del Cul et al., 2009; Fleming et al., 2014). Cependant les auteurs de ces dernières études ont inclus dans leurs protocoles expérimentaux, de façon indifférenciée, des patients dont les lésions sont très différentes sur le plan physiopathologique. En effet, il pouvait s'agir à la fois de patients présentant des résections chirurgicales d'une tumeur cérébrale (non étiquetée), des patients ayant subi des exérèses de foyers épileptiques (Del Cul et al., 2009; Fleming et al., 2014), ainsi que des patients atteints d'AVC ischémiques ou encore des patients traumatisés crâniens (Del Cul et al., 2009). Or toutes ces lésions sont associées à des potentiels de réorganisation neuro-fonctionnels extrêmement différents. Par exemple, les lésions de type aigu, telles que les AVC ou les TC, induisent une plasticité cérébrale bien moindre que des lésions lentement évolutives comme les gliomes diffus

³⁶ Ceci est en partie lié aux contraintes temporelles spécifiques à l'intervention (durée de la phase éveillée, effet des anesthésiants), la stimulation électrique directe (la durée d'application de la SED est de 1 ms). De plus, les fonctions de haut-niveau peuvent résulter de la combinaison de différents processus (attentionnels, prise de décision, manipulation de l'information, *etc.*) qui peuvent majorer la fatigabilité du patient et donc l'objectivité de la procédure. Nous ne pourrions alors plus être en mesure de déterminer si la SED est à la genèse de la perturbation transitoire ou si celle-ci est consécutive à une fatigue impactant les capacités de maintien de l'attention.

de bas grade (Desmurget, Bonnetblanc, & Duffau, 2007; Keidel et al., 2010). Sur la base de ces résultats, il est donc impossible de déterminer si le cortex frontopolaire est un nœud indispensable - dans le sens *non compensable* - des facultés métacognitives.

Des modifications de la personnalité ont souvent été rapportées à la suite d'une atteinte cérébrale (voir par exemple Prigatano, 1992; Williams, Wood, & Howe, 2019). De ce fait, ce type de modification, consécutif à des pathologies neurologiques très variées, a pris une place à part entière dans le DSM-IV, classification élaborée par l'*American Psychiatric Association*, en 1994. Dans cette classification reconnue internationalement, une des catégories s'intitule en effet « *Troubles Mentaux dus à une affection médicale générale non classée ailleurs* » et inclut un axe portant sur les modifications de la personnalité dues, par exemple, à une affection neurologique comme une épilepsie temporale³⁷. En somme, tout ceci fait apparaître comme une évidence le fait qu'une lésion cérébrale puisse avoir un impact sur la personnalité d'un individu, voir même induire une sociopathie, comme en témoignent les cas célèbres de Phineas Gage ou du patient EVR. Ceci amène logiquement à nous demander ce qu'il advient des traits de personnalité de patients opérés d'un gliome diffus de bas grade.

Dans ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif d'évaluer dans quelle mesure les résections chirurgicales de gliomes affectent les processus métacognitifs et les traits de personnalité. En premier lieu, nous avons évalué, de façon rétrospective, les performances métacognitives de patients opérés d'un gliome de bas grade localisé au sein du cortex préfrontal antérieur droit. Pour ce faire, nous avons utilisé un paradigme de psychologie expérimentale

³⁷Il s'agit de l'exemple directement issu du DSM-IV.

largement validé dans l'étude de la métacognition perceptive³⁸. C'est en utilisant ce même paradigme que Fleming et al. (2010) avaient d'ailleurs démontré l'implication de la substance grise du cortex frontopolaire droit. Par conséquent, cette méthodologie expérimentale est parfaitement adaptée à l'étude de la récupération des processus métaperceptifs à la suite d'une neurochirurgie impliquant cette même région.

En second lieu, en ce qui concernait nos investigations de la personnalité, différents auto-questionnaires de personnalité ont été utilisés dans deux études distinctes répondant à deux objectifs principaux. Tout d'abord, nous avons étudié les traits de personnalité schizotypique de patients. Puisque la littérature scientifique a démontré des modifications morphométriques chez des individus sains présentant des traits élevés de schizotypie, nous voulions examiner les relations entre les traits schizotypiques et les structures cérébrales, à un niveau cortical et sous cortical, auprès de patients opérés d'un GDBG.

Ensuite, afin d'examiner la personnalité dans sa globalité, nous avons utilisé des inventaires de personnalité, tels que le NEO PI-R et le TCI-R (que nous avons abordé dans le chapitre 4 de l'introduction générale). L'objectif, cette fois, était d'évaluer si les résections chirurgicales affectaient les traits de personnalité des patients. De surcroît, nous avons complété ces dernières mesures de personnalité par un hétéro-questionnaire portant sur les troubles du comportement : l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC)³⁹. Une

³⁸ Pour de plus amples informations concernant le paradigme de métacognition perceptive, le lecteur peut se référer à la note de bas de page numéro 27, page 54.

³⁹ L'ISDC est une interview semi-structurée destinée aux proches du patient dans laquelle l'aidant doit indiquer des changements de comportements depuis l'atteinte neurologique (résection chirurgicale d'une tumeur, un AVC ou un TC). Ces changements de comportements sont classés en 12 domaines tels que la réduction des activités, l'irritabilité et l'impulsivité, la labilité émotionnelle, pour ne citer que quelques exemples.

combinaison de méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles a été utilisée afin de déterminer les bases physiopathologiques des changements de comportements de nos patients.

CHAPITRE 2

METHODE

« La science est une histoire sans fin. La question n'est pas de savoir qui a raison, qui a tort. Le but est de progresser. [...] Les plus grands défis ne sont pas surmontés quand nos prédictions sont exactes, mais quand elles ne le sont pas ! Nous découvrons alors de nouvelles informations qui nous obligent à modifier tout ce que nous croyions savoir. »

Stephen Hawking, George et le Big Bang.

Les découvertes récentes en neuropsychologie et en neurosciences laissent maintenant place à une vision dynamique et en réseau de l'architecture anatomo-fonctionnelle. Les fonctions cognitives ne sont plus conçues comme étant le produit de l'activité circonscrite d'une région cérébrale mais comme résultant d'un traitement à la fois *localisé*, à l'échelle du neurone, et *distribué* sous la forme de réseau (Mesulam, 2005, 2009). C'est ce qui explique que les syndromes neuropsychologiques peuvent résulter d'une atteinte à la fois localisée, ou topologique, et délocalisée, ou hodologique, qui conduisent conjointement à une désorganisation fonctionnelle à l'échelle globale du cerveau.

Dans ce contexte, si nous souhaitons étudier l'implémentation neurale des fonctions cognitives, il est nécessaire d'utiliser des méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles classiques, basées sur la localisation de la lésion, et hodologiques, basées sur les déconnexions structurales. L'objectif premier du chapitre suivant est de décrire ces méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles qui ont été utilisées dans le cadre de nos travaux expérimentaux.

1. Reconstitutions lésionnelles

L'étude de l'implémentation neurale des fonctions cognitives auprès de patients présentant une atteinte neurologique s'accompagne souvent de l'utilisation de méthodes de corrélations « lésion-déficit ». Ce type d'analyse vise à comparer les performances (neuropsychologiques, comportementales) de patients dont la lésion est localisée dans un site anatomique particulier à d'autres patients dont la lésion concerne un autre site anatomique. Toutefois, si l'on souhaite analyser statistiquement ces corrélations entre les symptômes cliniques et les localisations des lésions de plusieurs patients, ou de groupe de patients, il est nécessaire de prendre certaines précautions pour que ceux-ci soient comparables. Compte tenu de la variabilité anatomique existant d'un sujet à un autre, les images cérébrales des patients doivent être normalisées au sein d'un référentiel stéréotaxique commun, comme le référentiel MNI⁴⁰.

Cette première étape de normalisation au sein d'un référentiel commun permet de conformer les images structurales natives de patients afin que chaque voxel corresponde à la même région anatomique pour chacun d'entre eux. La variabilité anatomique individuelle susmentionnée se voit alors supprimée. Cette procédure a pour but - *via* l'application de modèles biomathématiques - de déformer les images de cerveau d'un sujet afin de les rendre superposables aux paramètres spatiaux du référentiel commun⁴¹. Le modèle de normalisation spatiale qui a été utilisé durant l'ensemble des travaux expérimentaux était le « *cost-function masking* » (Brett, Leff, Rorden, & Ashburner, 2001). Il est en effet maintenant bien établi que

⁴⁰ Le référentiel MNI, pour « *Montreal Neurological Institute* » est un modèle cérébral tridimensionnel largement utilisé dans la littérature scientifique. Il a été créé sur la base de 152 imageries cérébrales de sujets sains (Collins, Neelin, Peters, & Evans, 1994).

⁴¹ Avec cette méthode, chaque voxel se voit attribuer des coordonnées tridimensionnelles (x, y, z) universelles référencées au sein de ce référentiel commun.

cette méthode est particulièrement adaptée pour la normalisation de cerveaux de patients cérébrolésés (Andersen, Rapcsak, & Beeson, 2010).

Dans l'ensemble de notre travail expérimental, nous avons procédé de la façon suivante : la lésion était d'abord segmentée en utilisant le logiciel MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/mricron/>) puis transformée en image binaire pour créer un masque binaire. Ce masque était ensuite inséré lors de l'étape de normalisation réalisée avec le logiciel SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>), implémenté dans l'environnement MATLAB (MATLAB Release, 2016b, The Mathworks, Inc., Natick, Massachusetts, United States). L'image normalisée était par la suite replacée au sein du référentiel stéréotaxique commun, et une nouvelle reconstitution lésionnelle était réalisée, toujours à l'aide du logiciel MRICron. À la fin de ce travail, un volume d'intérêt était disponible pour chaque patient (cf. Figure 2.1 pour une illustration de la méthode globale).

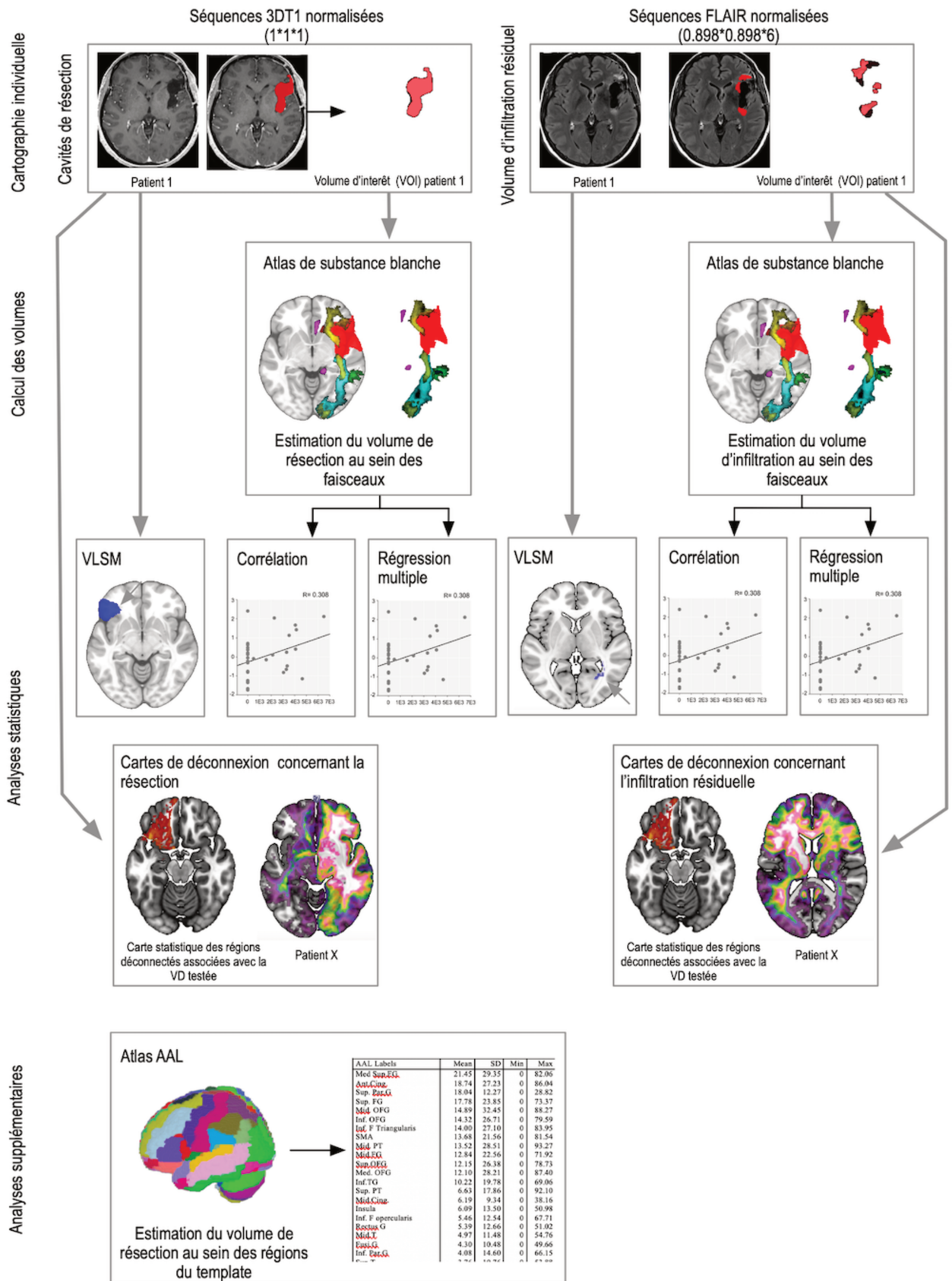


Figure 2.1 : Illustration de la méthodologie globale et des statistiques appliquées aux différentes analyses.

2. Cartographies « lésion-symptôme » basées sur le voxel (VLSM)

Les cartographies « lésions-symptômes » ont contribué à un tournant majeur dans l'étude de l'architecture anatomo-fonctionnelle du cerveau. Avant le développement de cette méthode, les patients présentant des atteintes cérébrales étaient catégorisés soit en fonction de la localisation de la lésion (par exemple une lésion de l'insula gauche), soit selon leurs symptômes cognitifs et/ou comportementaux (par exemple une agnosie visuelle). L'analyse en VLSM s'affranchit de cette limite, dans le sens où il n'est pas nécessaire de catégoriser *a priori* les patients en sous-groupes (avec ou sans déficit) et s'avère donc particulièrement utile lors d'une démarche exploratoire. Cette méthode récente a d'ailleurs acquis une forte légitimité en neuropsychologie et dans les neurosciences, comme en attestent les études s'intéressant au langage (Bates et al., 2003), à l'intelligence (Barbey, Colom, Paul, & Grafman, 2014; Operskalski, Paul, Colom, Barbey, & Grafman, 2015), la prise de décision (Gläscher et al., 2012), ou même la mentalisation (Herbet et al., 2014) pour ne citer que quelques exemples.

D'un point de vue méthodologique, la VLSM consiste à comparer statistiquement les scores comportementaux de patients présentant un voxel donné lésé à ceux de patients dont le même voxel est intact (Bates et al., 2003). Les patients sont donc divisés en deux groupes en fonction de l'atteinte ou non d'un même voxel. Cette procédure est ainsi répétée pour l'ensemble des voxels du cerveau. Ce type d'analyse permet de générer une carte probabiliste des associations statistiques significatives. Les performances comportementales de ces patients sont comparées voxel par voxel en utilisant une statistique de référence choisie en fonction de la nature des données (échantillon assez important, type de variable dépendante). Si les conditions d'application permettent l'application de tests paramétriques, un *t* de Student (*t*-test) est utilisé ; dans le cas contraire, les tests non paramétriques, de type Brunner-Munzel, sont préconisés (Rorden, Karnath, & Bonilha, 2007).

Il est important de souligner que l'application de la méthode VLSM implique des comparaisons statistiques multiples. Il est donc nécessaire d'appliquer une correction statistique aux cartes d'association générées, et ce afin de limiter le risque de faux-positifs. En vue de corriger ces résultats, des corrections conservatrices basées sur le contrôle du « False Discovery Rate » (correction FDR) ou une correction de Bonferroni peuvent être utilisées.

Dans le cadre des différents protocoles expérimentaux présentés dans le corpus de cette thèse, les analyses VLSM ont été effectuées avec le logiciel NiiStat (<http://www.nitrc.org/projects/niistat>) implanté sous MATLAB. Notons que dans le cadre de ce travail, l'application d'une correction de Bonferroni a été utilisée.

Nous avons également utilisé des méthodes alternatives en régions d'intérêt prédéfinies (ROI) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) qui ont pour avantage d'augmenter la puissance statistique et de réduire le risque de faux négatifs. Dans cette méthode, l'unité n'est plus le voxel mais la région d'intérêt. Cette approche en ROI est particulièrement utile lorsque l'on dispose d'hypothèses fortes suggérant l'implication fonctionnelle d'une région dans la survenue d'un symptôme clinique. Dans ce cas de figure, l'approche en ROI peut s'avérer plus pertinente qu'une approche exploratoire.

Si l'utilisation de la VLSM et de l'approche en ROI contribue à renseigner sur les relations entre symptômes et localisation lésionnelle – une approche plutôt topologique – celles-ci ne permettent toutefois pas d'examiner dans quelle mesure l'atteinte des faisceaux de substance blanche contribue aux symptômes cliniques observés.

3. Analyses basées sur les faisceaux de substance blanche

Comme nous l'avons évoqué dans la partie introductive, les syndromes neuropsychologiques peuvent être expliqués par deux mécanismes, l'un topologique et l'autre

hodologique. Si la VLSM permet de renseigner sur le premier mécanisme, le développement d'atlas de substance blanche basés sur l'imagerie par tractographie permet d'explorer le second mécanisme (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Rojkova et al., 2016).

Les GDBG migrent progressivement le long de la connectivité anatomique, qui a un potentiel plastique limité. Cette pathologie cérébrale offre donc l'opportunité de réaliser des cartographies fonctionnelles sous-corticales. Cependant, cette vision globale d'un potentiel plastique limité dans la substance blanche est en réalité plus complexe (Herbet et al., 2016). Prenons comme exemple le faisceau longitudinal inférieur (FLI) qui connecte le lobe temporal au lobe occipital. Si la portion la plus postérieure de ce faisceau reste toujours fonctionnelle, c'est-à-dire « non résécable » même en cas d'infiltration tumorale, ce n'est pas toujours le cas de la partie antérieure. En effet, dans le cas où celle-ci est infiltrée par le GDBG, cette portion antérieure ne sera plus fonctionnelle. Le gradient de plasticité peut donc différer en fonction de la partie infiltrée au sein d'un faisceau de substance blanche. C'est ce qui explique le fait que certaines portions extrêmement précises de faisceaux de substance blanche peuvent être réséquées sans entraîner de déficit fonctionnel. Ainsi, il est possible de quantifier de façon indépendante le volume de la résection chirurgicale et de l'infiltration tumorale au sein des faisceaux de substance blanche.

Dans cette optique, nous avons quantifié le degré d'atteinte de la substance blanche en superposant la lésion cérébrale et les faisceaux de substance blanche au sein d'un référentiel stéréotaxique commun. Afin de calculer le nombre de voxels lésés dans chacun des faisceaux, nous avons utilisé l'atlas de substance blanche de Rojkova et al. (2016). L'utilisation de la fonction descriptive du logiciel MRICron permet de quantifier le nombre de voxels réséqués ou infiltrés dans la connectivité anatomique. Une fois ces calculs réalisés, l'utilisation de corrélations statistiques (corrélations non paramétriques de Spearman), entre le volume d'atteinte et les scores comportementaux des patients, permet d'estimer l'impact d'une lésion

de la substance blanche sur une fonction cognitive. Durant l'ensemble de nos travaux, nous nous sommes focalisés sur certains faisceaux de substance blanche : le faisceau arqué (FA), le cingulum (Cing.), le faisceau fronto-occipital inférieur (FOFI), le faisceau longitudinal inférieur (FLI), ainsi que le faisceau unciné (FU) (cf. Figure 2.2). Notons qu'une correction statistique (correction de type Bonferroni) a systématiquement été appliquée aux résultats de ces corrélations (Curtin & Schulz, 1998).

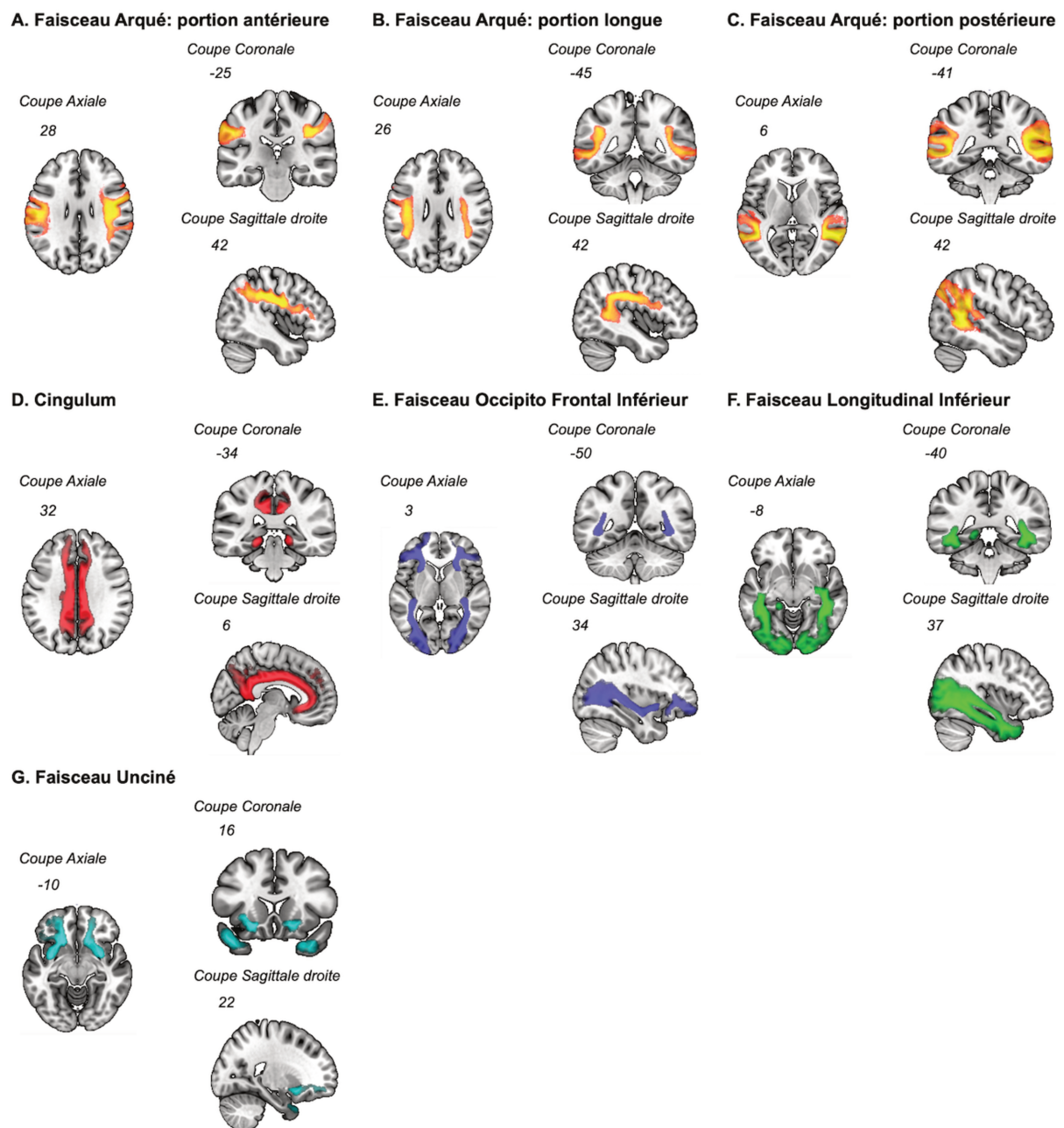


Figure 2.2 : Topographie spatiale des faisceaux de substance blanche pris en compte dans les analyses.

4. Cartes de déconnexion

Afin de compléter les analyses précédemment décrites, nous nous sommes intéressés aux conséquences fonctionnelles des déconnexions structurelles qui pouvaient être induites par le geste chirurgical. Nous avons ainsi généré des cartes de déconnexion en utilisant le logiciel « disconnectomeMaps » provenant de la BCBToolkit (Thiebaut de Schotten et al., 2015). Le principe de cette analyse est de générer des cartes représentant pour chaque voxel du référentiel cérébral une probabilité de déconnexion, en lien avec la localisation d'une lésion particulière. De façon plus spécifique, ces cartes de déconnexions représentent la probabilité avec laquelle les fibres émanant ou traversant la lésion soient « déconnectées ». Cette procédure se base également sur l'atlas de substance blanche de Rojkova et al. (2016).

Dans une première étape, les cavités de résection des patients sont implémentées dans ce logiciel afin de générer les cartes de déconnexion individuelles (cf. Figure 2.1 pour une illustration de la méthode globale). Puis ces cartes de déconnexion sont corrélées avec les scores comportementaux à l'aide du logiciel SPM12. Afin d'explorer la relation entre la déconnexion de la substance blanche et les scores des patients, nous avons utilisé un modèle linéaire généralisé classique. Les résultats ont été corrigés en utilisant la correction FWE ('familywise error') au niveau du cluster et une valeur de p repoussée à 0.005 au niveau des 'peaks'. Ce type de correction a l'avantage d'obtenir une meilleure sensibilité (Friston et al., 1994; Woo, Krishnan, & Wager, 2014) et s'avère pertinente lorsque l'on s'intéresse à des réseaux de fibres blanches.

PARTIE 3

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

ARTICLE 1

PRESERVED METACOGNITIVE ABILITY DESPITE UNILATERAL OR
BILATERAL ANTERIOR PREFRONTAL RESECTION

Lemaitre AL., Herbet G., Duffau H., Lafargue G. (2018).

Preserved metacognitive ability despite unilateral or bilateral anterior prefrontal resection.

Brain and Cognition, 120; 48-57.

ARTICLE 2

INDIVIDUALS WITH PRONOUNCED SCHIZOTYPAL TRAITS ARE
PARTICULARLY SUCCESSFUL IN TICKLING THEMSELVES.

Lemaitre, A.L., Luyat, M., Lafargue, G. (2016).

Individuals with pronounced schizotypal traits are particularly successful in tickling
themselves. *Consciousness and Cognition*, 14; 64-71.

Il est important de souligner que l'article, qui est présenté dans cette sous-section, a été réalisé dans un autre contexte que celui des patients porteurs d'un GDBG. Nous avons conscience que la majorité des travaux expérimentaux accomplis pendant ce doctorat a été réalisée auprès de patients présentant un gliome de bas grade et que cette *étude 2* fait figure d'exception. Il nous semblait néanmoins primordial d'inclure ce travail dans le corpus de cette thèse pour plusieurs raisons. La première est que la littérature scientifique semble s'accorder sur l'existence de similarités, à un niveau cognitif et neurophysiologique, entre des individus avec des traits prononcés de schizotypie et des individus souffrant de schizophrénie. Par conséquent, nous avons souhaité examiner, en premier lieu, la relation entre une fonction cognitive - les capacités de prédiction des conséquences sensorielles des actions - et les traits schizotypiques d'individus sains. Plus particulièrement, est-ce que nous retrouverions ou non des résultats similaires à ceux obtenus lors d'autres études investiguant cette même fonction auprès de patients schizophrènes ? La seconde raison était que l'une de nos études, *l'étude 3* réalisée auprès de patients opérés d'un GDBG, allait être consacrée aux bases physiopathologiques des traits schizotypiques. Autrement dit, *l'étude 3*, réalisée auprès des patients, avait pour objectif d'examiner l'existence ou non de similarités anatomiques (à un niveau cortico-sous-cortical) entre des individus avec des traits prononcés de schizotypie et des patients schizophrènes, tandis que cette *étude 2* visait à étudier l'existence de similarités cette fois cognitives.

Ces constatations nous amenaient donc à envisager ces deux travaux expérimentaux comme étant complémentaires, l'étude 2 constituant une étape préliminaire à l'investigation des bases cérébrales des traits de personnalité schizotypique.

ARTICLE 3

DAMAGE TO THE LEFT UNCINATE FASCICULUS IS ASSOCIATED
WITH HEIGHTENED SCHIZOTYPAL TRAITS: A MULTIMODAL LESION
MAPPING STUDY

Lemaitre, A.L., Lafargue, G., Duffau., H., Herbet, G. (2018).

Damage to the left uncinata fasciculus is associated with heightened schizotypal traits: a multimodal lesion mapping study. *Schizophrenia Research*, 197, 240-248.

ARTICLE 4

PERSONALITY AND BEHAVIOURAL CHANGES AFTER BRAIN TUMOR
RESECTION: A LESION MAPPING STUDY

Lemaitre, A.L., Herbet, G., Duffau, H., Lafargue, G.

Personality and behavioral changes after brain tumor resection: a lesion mapping study

Article soumis dans une revue internationale avec comité de lecture.

PARTIE 4

DISCUSSION GENERALE

CHAPITRE 1

METACOGNITION

La première partie de ce travail de thèse portait sur la capacité du cerveau à compenser la résection chirurgicale de structures supposées jouer un rôle crucial dans la métacognition perceptive. Pour ce faire, nous avons recruté des patients qui ont subi une résection chirurgicale unilatérale massive d'un gliome diffus de bas grade impliquant le cortex frontopolaire. De surcroît, nous avons inclus un patient, probablement unique au monde, qui a subi une exérèse bilatérale du cortex préfrontal, incluant les cortex frontopolaires. Contrairement à ce que laissait prédire la littérature, aucun de nos patients ne présentait de troubles métaperceptifs. L'un des résultats les plus remarquables concernait le patient PR qui avait subi une résection bilatérale du cortex préfrontal antérieur. Aucun déficit métaperceptif et neuropsychologique en postopératoire n'a été objectivé chez ce patient. Au contraire, nous avons estimé que ses performances métacognitives étaient meilleures que 77% de la population de participants sains, d'âge et de niveau d'études comparables. Ces résultats démontrent que le cerveau est capable de compenser la résection d'une région supposée cruciale pour la métacognition et que beaucoup d'auteurs s'accordent même à placer au sommet de la hiérarchie des systèmes neurocognitifs (voir par exemple Badre & D'Esposito, 2009).

Il est important de rappeler que le potentiel de plasticité fonctionnelle n'est pas illimité. Les deux atlas de neuroplasticité, que nous avons préliminairement décrits dans l'introduction, montrent que certaines structures présentent un potentiel plastique élevé, autrement dit un indice de compensation élevé, tandis que d'autres ont un potentiel plastique limité, et donc un indice de compensation faible (Herbet et al., 2016; Ius et al., 2011). De plus, ces auteurs ont montré que le cortex préfrontal antérieur et le cortex frontopolaire possèdent un indice de compensation fonctionnelle élevé. Cependant, l'une des limites de ces atlas de neuroplasticité provient du fait que ceux-ci ont été réalisés sur la base des données peropératoires qui excluent une évaluation métacognitive. En proposant une évaluation rétrospective de cette habileté de haut niveau, *l'étude 1* complète ainsi ces cartographies du potentiel neuroplastique et fournit un

éclairage nouveau quant aux capacités de compensation cérébrale des fonctions de très haut niveau.

Par ailleurs, si ces atlas probabilistes nous renseignent sur le potentiel de neuroplasticité fonctionnelle, ces cartographies des structures les plus critiques dans le fonctionnement neurocognitif ont forgé l'idée du Cerveau Minimal Commun (CMC)⁴². Celui-ci est exclusivement composé des structures corticales et sous corticales *indispensables* aux fonctions les plus basiques. Compte tenu des résultats de *l'étude 1*, qui attestent d'une plasticité fonctionnelle élevée au sein du cortex frontopolaire, cette région ne semble pas être incluse dans le CMC.

D'un autre côté, cette compensation fonctionnelle des processus métacognitifs, avancée par *l'étude 1*, est sous-tendue par différents mécanismes de neuroplasticité, que nous avons plus amplement abordés dans l'introduction (Bonnetblanc et al., 2006; Desmurget et al., 2007; Duffau, 2005). Si certains de ces mécanismes, comme la réorganisation controlatérale et/ou homotopique, peuvent expliquer la récupération fonctionnelle dans le cas de résections unilatérales, ceux-ci ne peuvent expliquer l'absence de trouble à la suite d'une résection bilatérale massive. Dans le cas du patient *PR*, il est plausible qu'une redistribution progressive vers des réseaux parallèles ait contribué à cette compensation fonctionnelle (Rudrauf, 2014). Cette redistribution au sein de régions corticales potentiellement éloignées à l'échelon anatomique est compatible avec l'idée que les fonctions cognitives de haut niveau sont sous-tendues par des réseaux distribués dans le cerveau. Ces épices connectés entre eux *via* les faisceaux de substance blanche font écho aux modèles hodotopiques évoqués dans l'introduction théorique. Comme nous l'avons d'ailleurs mentionné, les études en connectivité

⁴² Traduction littérale du « *Minimal Commun Brain* » énoncé pour la première fois par Ius et al. (2011).

fonctionnelle ont démontré l'implication d'autres régions comme le cortex cingulaire antérieur droit, le striatum dorsal (Baird et al., 2013), les lobules pariétaux inférieurs et le gyrus angulaire (Barttfeld et al., 2013) mais également le précuneus dans les fonctions métaperceptives (Desender, Van Opstal, Hughes, & Van den Bussche, 2016; McCurdy et al., 2013). Concernant ce dernier, certains auteurs émettent d'ailleurs l'hypothèse de mécanismes neuronaux communs supportant à la fois les fonctions métamnésiques et métaperceptives (McCurdy et al., 2013).

Le précuneus est plus généralement connu pour être une des régions composant le réseau du mode par défaut (RMD), un réseau lui-même constitué de régions, interconnectées entre elles, englobant le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire antérieur et postérieur, le cortex temporal latéral et médian, l'hippocampe, le précuneus, le cortex rétrospénial, et le cortex pariétal latéral et inférieur (Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Raichle, 1998). De façon générale, le RMD est un réseau intrinsèque, c'est-à-dire qui s'active indépendamment des facteurs extérieurs, et est impliqué dans la mémoire autobiographique, la mentalisation, la pensée dirigée vers le futur et la conscience de soi (Danielson, Guo, & Blumenfeld, 2011; Gusnard, 2005; Gusnard, Akbudak, Shulman, & Raichle, 2001; Lou, Luber, Stanford, & Lisanby, 2010; Raichle et al., 2001; Wicker, Ruby, Royet, & Fonlupt, 2003). De plus, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures (le cortex préfrontal supérieur et médian) et postérieures (le précuneus, le cortex cingulaire postérieur et temporal) du RMD est associée à de meilleures performances métacognitives chez les patients cérébrolésés, tandis que le patron inverse de résultats est recensé chez des participants sains (Grossner et al., 2019). Ainsi, il est possible que l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les régions antérieures et postérieures du RMD puisse faciliter la récupération des facultés métacognitives à la suite d'une atteinte cérébrale (Grossner et al., 2019). En outre, *l'étude 4* a souligné l'implication du cingulum, qui est le principal faisceau interconnectant ces régions

(van den Heuvel, Mandl, Luigjes, & Pol, 2008), dans la survenue de troubles du comportement comme l'anosognosie. Puisque l'anosognosie fait référence à un trouble de la perception consciente de ses propres déficits, ces résultats laissent donc entrevoir une implication possible du RMD dans les processus métacognitifs.

CHAPITRE 2

PERSONNALITE

L'étude 2 visait en premier lieu à examiner les capacités de prédictions sensorielles auprès d'individus sains présentant des traits schizotypiques. Les résultats ont suggéré que les participants avec des traits schizotypiques élevés étaient caractérisés par une absence d'atténuation sensorielle lors de stimulations tactiles auto-générées. Le patron de performance inverse était démontré auprès d'individus présentant des traits faibles de schizotypie. De surcroît, ce trouble de prédiction des conséquences sensorielles des actions était corrélé avec les expériences passives rapportées par les participants, mais également avec l'une des sous dimensions positives de la schizotypie (Cognition-Perception)⁴³. A l'instar d'autres études, qui avaient démontré une altération des capacités de prédiction sensorielles des actions auprès de patients souffrant de schizophrénie (Blakemore, Wolpert, & Frith, 2002), *l'étude 2* corrobore ces résultats auprès cette fois d'une population non clinique d'individus présentant des traits prononcés de schizotypie.

Les recherches précédentes convergent vers l'idée que les patients schizophrènes présentent des troubles de prédiction des conséquences sensorielles des actions volontaires (Lindner, Thier, Kircher, Haarmeier, & Leube, 2005; Shergill, Samson, Bays, Frith, & Wolpert, 2005). Ce postulat suggère un sens de l'agentivité plus faible au sein de cette population psychiatrique. L'agentivité fait référence aux processus qui permettent à un individu de se percevoir comme l'auteur de ses propres actions et de faire la distinction entre le soi et le non-soi (De Vignemont & Fournieret, 2004; Gallagher, 2000; Haggard & Chambon, 2012). Les données de la littérature estiment qu'une altération de ce sens de l'agentivité apparaît dans le cadre de pathologies psychotiques et plus particulièrement la schizophrénie (Jeannerod, 2009). Cette modification de l'agentivité se traduit par une interprétation erronée de certaines

⁴³ Cette sous dimension du questionnaire de schizotypie évalue, entre autres, les expériences perceptives inhabituelles, la suspicion.

actions auto-générées, l'individu attribuant en effet ces dernières à une source extérieure, un autre agent. Les résultats de notre *étude 2* permettent de supposer un sens de l'agentivité moins efficient chez les individus présentant des traits de schizotypie prononcés. Cela paraît d'autant plus plausible que les capacités de prédiction sensorielle étaient corrélées avec les expériences de passivité⁴⁴ et la dimension positive de la schizotypie. Ainsi, *l'étude 2* renforce l'idée de dysfonctionnements cognitifs de même nature dans la schizotypie et la schizophrénie, bien que plus atténués dans la schizotypie.

Au-delà de ces points communs concernant les capacités à prédire les conséquences sensori-motrices des actions et le sens de l'agentivité, *l'étude 3* nous a permis d'étayer l'hypothèse de similarité à un niveau neurophysiologique. En accord avec les études précédentes, les résultats démontrent que les traits schizotypiques positifs sont associés i) au niveau cortical à deux sous régions du gyrus frontal inférieur gauche incluant la pars orbitalis et la pars opercularis, ii) au niveau sous cortical au faisceau unciné gauche, iii) avec une déconnexion de régions, de nouveau situées dans l'hémisphère gauche, telles que le gyrus frontal inférieur et le pôle temporal supérieur. *L'étude 3* confirme donc l'hypothèse d'une altération d'un réseau neuronal cortico-sous-cortical gauche principalement interconnecté *via* le faisceau unciné chez les individus présentant des traits schizotypiques positifs élevés (DeRosse et al., 2014). Il s'agit d'ailleurs de modifications morphologiques et structurales semblables à celles qui sont couramment recensées dans la schizophrénie (Burns et al., 2003;

⁴⁴ Les expériences de passivité sont caractérisées par le fait que les actions, pensées ou sentiments d'un individu sont attribués à un autre agent (Blakemore, Wolpert, & Frith, 2002) comme si cet individu était contrôlé par une force extérieure. A titre d'illustration, le questionnaire utilisé dans l'étude 2 (le SAPE-GP) évaluant ces phénomènes, incluait des questions comme « Avez-vous le sentiment d'être un robot ou un zombie sans volonté de votre part ? » ou encore « lorsque vous faites des mouvements (comme pour atteindre quelque chose) avez-vous déjà eu l'impression que quelqu'un d'autre à l'intérieur de vous vous a fait bouger ? ». Le participant était invité à répondre sur une échelle de Likert allant de 0 (jamais) à 4 (souvent).

Ellison-Wright et al., 2014; Kawashima et al., 2009; Kubicki et al., 2005). De façon générale, ces similarités cognitives et neurophysiologiques, démontrées respectivement par *les études 2 et 3*, permettent de conforter le postulat d'un continuum dans la symptomatologie psychotique (Cochrane, Petch, & Pickering, 2012; Ettinger, Meyhöfer, Steffens, Wagner, & Koutsouleris, 2014; Nenadic et al., 2015).

Si *les études 2 et 3* se sont concentrées sur des traits de personnalité spécifiques tels que la schizotypie, *l'étude 4* avait pour but de poursuivre nos investigations concernant l'identité personnelle et d'examiner la personnalité de patients présentant un GDBG, ce de façon plus globale. L'un des premiers objectifs était donc d'examiner la personnalité des patients opérés d'un GDBG de façon rétrospective afin de parvenir à déterminer si la personnalité prémorbide était préservée ou si, à l'inverse, certains traits étaient exacerbés ou diminués. Les résultats de *l'étude 4* montrent que l'intervention chirurgicale n'a pas, ou très peu, d'impact sur la personnalité des patients et ce, en dépit de résections massives, comme cela était le cas pour la métacognition dans *l'étude 1*. Toutefois, *l'étude 4* a révélé qu'un nombre non négligeable de patients (entre un tiers et la moitié) présentaient des troubles du comportement. C'est par exemple le cas de modifications du comportement telles que l'irritabilité, l'impulsivité ou l'agressivité (53% des patients), la réduction des activités avec une apathie ou une aboulie (46%), la planification ou l'anticipation et la prise d'initiative (40%), le désintérêt et l'indifférence face aux préoccupations des autres (39%) ou l'euphorie et la labilité émotionnelle (26%), l'hyperactivité (26%) ou l'anosognosie (17%).

De façon complémentaire à ces résultats, *l'étude 4* a mis en exergue l'existence d'une corrélation entre certains traits de personnalité et les troubles du comportement. Les individus présentant des traits prononcés de névrosisme et d'évitement du danger semblent plus à risque

de présenter des modifications comportementales, telles une réduction des activités avec une apathie et une aboulie. A l'inverse, plus les personnes ont des traits prononcés de coopération et d'agréabilité, moins elles apparaissent à risque de présenter une réduction des activités associée avec une apathie et des troubles des comportements sociaux et émotionnels. Ces résultats nous amènent à envisager que certains traits de personnalité peuvent être considérés comme des facteurs soit protecteurs (comme l'agréabilité ou la coopération), soit délétères (à l'image du névrosisme et de l'évitement du danger) dans le cas d'atteintes neurologiques. Il est intéressant de noter que des études ont montré que le profil de personnalité d'un individu est également susceptible d'influencer le risque de troubles cognitifs lors du vieillissement, voire même d'augmenter le risque de démence (von Gunten, Pocnet, & Rossier, 2009; Wilson et al., 2003; Wilson, Schneider, Arnold, Bienias, & Bennett, 2007), de sorte que des individus présentant une combinaison de traits prononcés de névrosisme et des traits de conscience moindres seraient plus à risque de développer une démence que des individus présentant le profil inverse de personnalité (Terracciano et al., 2013; Terracciano, Stephan, Luchetti, Albanese, & Sutin, 2017; Terracciano & Sutin, 2019). Terracciano et al. (2013) sont d'ailleurs arrivés à la conclusion que le profil de personnalité peut affecter la résilience, c'est-à-dire la réserve cérébrale permettant de pallier la survenue de troubles cognitifs en cas de processus lésionnel. Cette hypothèse pourrait expliquer l'association entre, d'une part, des traits comme le névrosisme et l'évitement du danger et, d'autre part, les troubles du comportement recensés dans *l'étude 4*. Au contraire, les traits comme l'agréabilité ou la coopération seraient associés avec une architecture fonctionnelle plus résiliente expliquant pourquoi ceux-ci étaient corrélés avec une diminution des troubles du comportement.

Au cours de cette dernière étude, nous avons également mis en exergue que les troubles du comportement étaient liés à des atteintes cortico-sous-corticales distinctes. L'altération de

différentes régions corticales (incluant le gyrus frontal inférieur, l'AMS, ou le gyrus fusiforme) ou de différents faisceaux de substance blanche (le FOFI, le FU ou le cingulum) aboutiraient effectivement à différents types de trouble du comportement exécutif. Cette relation entre les troubles du comportement et une altération de structures distinctes, incluant notamment la connectivité anatomique, confirme une nouvelle fois l'importance de considérer les fonctions cognitives comme étant sous tendues par des réseaux complexes et distribuées (Mesulam, 1990).

CHAPITRE 3

IMPLICATIONS CLINIQUES

Les gliomes diffus de bas grade affectent majoritairement des patients jeunes menant une vie socioprofessionnelle normale lors de la découverte de la lésion. L'un des enjeux majeurs de la prise en charge de ces patients est donc de pouvoir maintenir leur qualité de vie. Ceci s'avère d'autant plus crucial que la prise en charge en chirurgie éveillée a permis d'augmenter de façon conséquente la médiane de survie de ces patients (Capelle et al., 2013; Chaichana, McGirt, Lattera, Olivi, & Quiñones-Hinojosa, 2010; Duffau et al., 2005; Jakola et al., 2012; Rezvan et al., 2009). Pendant longtemps, la préservation de la qualité de vie s'évaluait en fonction du bien-être subjectif de la personne dans sa composante physique, psychologique et émotionnelle. Il a cependant été démontré que la qualité de vie était intimement liée au fonctionnement cognitif (Giovagnoli, Silvani, Colombo, & Boiardi, 2005) ouvrant ainsi la porte à de nombreuses études portant sur le fonctionnement neurocognitif des patients présentant un GDBG. Les données de la littérature se sont progressivement penchées sur la question de la récupération neurocognitive de ces patients et ont ainsi contribué à développer de nouvelles tâches adaptées à la situation de chirurgie éveillée afin de tendre vers une cartographie fonctionnelle intra-opératoire la plus adaptée et individualisée possible. Toutefois, la question de la préservation des différentes composantes de la conscience de soi demeurait peu explorée bien qu'il s'agisse du socle sur lequel repose notre identité et la perception de nous-même. En investiguant la conscience de soi, notre objectif premier était de pouvoir examiner la récupération fonctionnelle des patients et d'extrapoler ces connaissances à la pratique clinique afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

S'inscrivant directement dans cette visée, les *études 1 et 4* ont démontré la préservation des capacités métacognitives et de la personnalité de patients ayant bénéficié d'une exérèse chirurgicale, ce en dépit de chirurgies massives unilatérales ou même dans un cas de chirurgie bilatérale. L'identité personnelle et les facultés d'auto-évaluation de la cognition semblent donc

préservées chez les patients. Ces résultats sont d'autant plus importants qu'il est aisé d'imaginer les répercussions qu'une perturbation de la personnalité et/ou des facultés métacognitives pourrait avoir sur la qualité de vie des patients, à la fois dans la sphère professionnelle, personnelle et sociale.

Toutefois, il est important de rappeler que si la personnalité, au sens large, est préservée chez les patients atteints d'un GDBG, *l'étude 4* a toutefois mis en évidence des modifications du comportement affectant parfois près de 50% des patients. En outre, certaines de ces modifications comportementales semblent dépendre du profil de personnalité. S'intéresser de façon plus approfondie à la personnalité des patients avant l'intervention pourrait permettre de détecter ceux qui sont plus *à risque* de présenter des troubles du comportement. La pratique clinique pourrait ainsi s'enrichir de questionnaires de personnalité mais également d'auto- et hétéro-évaluation des troubles du comportement. Plus particulièrement, ces questionnaires pourraient être centrés sur les modifications comportementales qui affectent une proportion non négligeable de patients, tels que les troubles des comportements sociaux (indifférence émotionnelle, irritabilité), l'hypoactivité et/ou l'apathie, les difficultés d'initiation et de planification.

Concernant les *études 2 et 3* s'intéressant plus spécifiquement à la personnalité schizotypique, elles ont quant à elles mis en évidence plusieurs éléments probants. D'une part, elles ont montré que les traits élevés de schizotypie positive étaient associés à des difficultés de prédiction des conséquences sensori-motrices des actions, ce qui pourrait suggérer un sens plus faible d'agentivité. D'autre part, les traits de schizotypie positive étaient associés avec un réseau cortico-sous-cortical gauche englobant principalement les régions fronto-temporales et la connectivité sous-jacente *via* le faisceau unciné. A partir de ces résultats, nous pouvons

naturellement nous poser la question de l'évolution des traits de schizotypie positive de patients dont le GDBG infiltrerait les structures composant ce réseau. Compte tenu de l'hypothèse forte de l'existence d'un continuum dans la symptomatologie psychotique, il semble primordial d'identifier les patients présentant des traits prémorbides prononcés de schizotypie positive. Si ces traits prononcés sont exacerbés à la suite de l'intervention, ces mêmes patients présenteraient un risque potentiellement accru de tendre vers une expression plus pathologique de ces traits schizotypiques. Comme le démontrent les travaux expérimentaux *2 et 4*, investiguer la personnalité prémorbide des patients, de façon plus formelle, pourrait permettre d'individualiser et d'adapter la prise en charge clinique et donc tendre vers un suivi et une médecine plus personnalisée.

CHAPITRE 4

LIMITES DU PRESENT TRAVAIL

Avant de présenter la conclusion du présent travail de recherche, il est important d'aborder les limites pouvant potentiellement affecter l'interprétation des résultats. Dans un premier temps, les travaux de recherche présentés (hormis *l'étude 2*) se sont focalisés sur des patients ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale pour un gliome diffus de bas grade. Les GDBG affectent préférentiellement les régions antérieures plutôt que les régions postérieures (gradient antéro-postérieur) (Duffau & Capelle, 2004). L'une des critiques (relatives aux *études 3 et 4*) susceptible d'être formulées pourrait donc concerner cette topographie spatiale des cavités de résection. Les résections chirurgicales impliquant les régions postérieures comme le cortex pariétal sont moins fréquentes et *in fine* sous-représentées au sein de la population de patients, tandis que les résections chirurgicales dans les régions frontales, insulaires ou de l'AMS sont plus fréquentes.

Concernant les cartographies de la connectivité sous corticale de *l'étude 3 et 4*, celles-ci ont été réalisées *via* un atlas récent de substance blanche (Rojkova et al., 2016). Puisque que nous ne bénéficions pas d'Imagerie par Tenseur de Diffusion (ITD)⁴⁵, nous avons utilisé cet atlas afin de calculer le volume de résection et d'infiltration au sein de la substance blanche. Les recherches ont toutefois révélé l'existence d'une variabilité interindividuelle dans les faisceaux de substance blanche. Cette variabilité peut par exemple concerner une latéralisation hémisphérique préférentielle comme dans le cas du faisceau arqué (AF) qui présente une latéralisation gauche plus marquée pour le segment long tandis que le patron inverse est objectivé pour la partie antérieure de l'AF (Thiebaut de Schotten et al., 2011).

⁴⁵ L'Imagerie par Tenseur de Diffusion est une technique d'IRM qui permet de visualiser les mouvements de diffusion de l'eau. Celle-ci est particulièrement utile pour examiner les anomalies de substance blanche au sein du système nerveux central.

L'application de corrections strictes dites conservatrices a été utilisée dans les travaux expérimentaux 2, 3 et 4. Si l'application de ces statistiques et corrections conservatrices a permis de réduire le risque de faux positifs, celle-ci a pu occulter certains résultats qui auraient pu être significatifs. Cependant, au vu des multiples comparaisons réalisées, ne serait-ce qu'entre les faisceaux de substance blanche et les dimensions des questionnaires, cette approche s'avérait nécessaire afin de s'assurer de la validité statistique de nos résultats significatifs.

Enfin une critique plus précise peut émaner de *l'étude 4*. L'un des objectifs de cette étude était d'examiner les relations entre les traits de personnalité et les troubles du comportement. En vue d'étudier statistiquement cette relation, nous avons utilisé des analyses de corrélation qui visent à examiner la relation entre deux variables. Nous avons mis en évidence une association entre certains traits de personnalité (par exemple le *névrosisme*) et des troubles du comportement (par exemple *la réduction des activités*). Il aurait toutefois été intéressant d'utiliser des analyses complémentaires de type modélisation d'équation structurelle, telles que des analyses de médiation et de modération, qui ont pour vocation d'examiner plus en détails la relation entre plusieurs variables indépendantes (par exemple le volume de résection et les traits de personnalité) et une variable dépendante (troubles du comportement). Comme tout type de traitement statistique, l'analyse des variables médiatrices et modératrices ne déroge pas à la règle du respect de conditions d'application de ces statistiques paramétriques, qui n'était cependant pas honoré dans *l'étude 4*. Il pourrait être intéressant d'examiner dans de futures études cette relation entre les traits de personnalité, l'altération de réseaux cortico-sous corticaux et l'occurrence des troubles de personnalité en utilisant ce type d'analyse.

CHAPITRE 5

CONCLUSION

La conscience de soi nous définit en tant qu'être unique et singulier et contribue à développer ce regard que nous portons sur nous-même. Il est aisé d'imaginer les répercussions que provoquerait un trouble de la conscience de soi dans notre vie quotidienne. Comme l'écrivit si justement Marcel Proust, « *La crainte d'un avenir où nous seront enlevés la vue et l'entretien de ceux que nous aimons et d'où nous tirons aujourd'hui notre plus chère joie, cette crainte, loin de se dissiper, s'accroît, si à la douleur d'une telle privation nous pensons que s'ajoutera ce qui pour nous semble actuellement plus cruel encore: ne pas la ressentir comme une douleur, y rester indifférent; car alors **notre moi serait changé [...]** **Ce serait donc une vraie mort de nous-mêmes, mort suivie, il est vrai, de résurrection, mais en un moi différent**» (Marcel Proust, *A la recherche du temps Perdu*, Tome 2 : A l'ombre des jeunes filles en fleurs, 1919, p89). Cette crainte est d'autant plus prononcée lorsque le cerveau se trouve affecté par un processus lésionnel évolutif, comme un gliome diffus de bas grade.*

Tout au long de nos travaux expérimentaux, nous avons donc pris le parti d'aborder certains aspects de la conscience de soi à travers l'étude de la métacognition et de la personnalité afin d'examiner dans quelle mesure celles-ci pouvaient être affectées lors d'une résection chirurgicale pour un GDBG. En premier lieu, nous avons démontré la préservation des facultés métacognitives et, en second lieu, l'absence de modification de la personnalité de ces patients, ce en dépit de résections massives, et pour l'une d'entre elles bilatérale. Ces résultats constituent une première étape permettant une meilleure compréhension du potentiel plastique post-lésionnel du cerveau. De façon générale, les conclusions de ces travaux nous permettent de supposer que les substrats anatomo-fonctionnels de ces sous composantes de la conscience de soi sont plus complexes que présumés.

L'une des hypothèses expliquant cette complexité consiste à envisager les facultés métacognitives et la personnalité comme massivement distribuées au sein de réseaux

neuronaux. Comme mis en évidence dans les travaux expérimentaux, certains traits de personnalité, comme la schizotypie positive sont, au moins en partie, modulés par une voie ventrale fronto-temporale gauche impliquant principalement le faisceau unciné. De la même manière, l'occurrence des troubles du comportement, tels que l'anosognosie, est associée avec une atteinte de réseaux neuronaux cortico-sous cortico spécifiques, comme le faisceau cingulaire. Les résultats de ces différents travaux vont dans le sens de l'hypothèse selon laquelle des réseaux neuronaux distincts seraient associés à différents aspects de la conscience de soi. Concernant ce dernier point, nous avons montré, dans une autre étude, que la partie antéro-dorsale du précuneus est fortement impliquée dans des aspects bien particuliers de la conscience de son corps, qui s'avère primordiaux pour maintenir la représentation du corps, consciente ou non, et, de façon plus générale, son schéma corporel (Herbet, Lemaitre, Moritz-Gasser, Cochereau, & Duffau, 2019). En somme, l'ensemble des travaux de recherche permettent de proposer que les interactions fonctionnelles de différents réseaux seraient nécessaires pour accéder à une expression cohérente de soi.

Dans l'avenir, il pourrait être pertinent d'examiner d'autres composantes de la conscience soi (telles que le schéma corporel, la mémoire autobiographique, *etc.*) qui, dans une certaine mesure, nous distinguent des autres et nous rendent uniques. L'utilisation et l'application de méthodes d'analyses anatomo-fonctionnelles multimodales pourraient permettre d'affiner nos connaissances sur les substrats anatomiques nécessaires au maintien de l'expression de notre soi.

PARTIE 5

PERSPECTIVES

Functional compensation of the left inferior longitudinal fasciculus for picture naming

Guillaume Herbet, Sylvie Moritz-Gasser, Anne-Laure Lemaitre, Fabien

Almairac & Hugues Duffau

Article publié dans la revue : Cognitive Neuropsychology

Pour citer cet article: Guillaume Herbet, Sylvie Moritz-Gasser, Anne-Laure Lemaitre, Fabien Almairac & Hugues Duffau (2018): Functional compensation of the left inferior longitudinal fasciculus for picture naming, Cognitive Neuropsychology, DOI: 10.1080/02643294.2018.1477749

KEYWORDS: Picture naming, neuroplasticity, inferior longitudinal fasciculus, electrostimulation, diffuse low-grade glioma

Abstract:

The role of the left inferior longitudinal fasciculus (ILF) in language processing has been called into question by recent studies showing that disruption of this tract in glioma patients did not necessarily lead to detrimental effects on spoken language, especially on picture naming. Here we show that disruption of the left ILF with axonal stimulation in patients undergoing an “awake” surgery for a slow-growing tumour systematically induces pure anomia, but only when the temporal pole (TP) is not infiltrated by the tumour. This finding not only confirms that the ILF plays a role in lexical retrieval in normal circumstances but also suggests that the information conveyed by this tract can be rerouted to alternative pathways when the TP is widely lesioned and abandons its function. This conclusion is further supported by the case of a patient who developed a long-lasting anomic aphasia after a surgically preplanned interruption of the ILF.

The antero-dorsal precuneal cortex supports specific aspects of bodily awareness

Guillaume Herbet, Anne-Laure Lemaitre, Sylvie Moritz-Gasser, Jérôme Cochereau, and
Hugues Duffau

Article accepté dans la revue : Brain

Running title: The precuneus and bodily awareness

KEYWORDS: Precuneus; Parietal cortex; Body schema; Bodily awareness; Glioma

Abstract:

The precuneus is a functionally heterogeneous area located on the medial face of the parietal cortex, wedged between the occipital cortex and the paracentral lobule. In view of its topological positioning, this associative cortex is well placed to play an important role in multisensory integration, specific aspects of which participate to bodily awareness. However, this potential implication remains unestablished.

We longitudinally assessed bodily awareness in 14 rare patients suffering from a low-grade glioma mainly infiltrating the precuneus. To determine the brain locus the most frequently affected in patients showing bodily awareness disorders (BADs), we first contrasted the resection cavity distributions of patients with versus without BADs. We next applied 'lesion network mapping' to identify the networks functionally coupled with lesion locations causing BADs.

BADs were observed in half of patients after surgery, especially alien hand, macrosomatognosia and fading limb. Importantly, a dissociation was revealed between the antero-dorsal precuneus (BADs) and the postero-dorsal precuneus (no-BADs). Furthermore, BAD-related lesions were specifically connected to a network of sensorimotor regions while others were connected with the default network.

Collectively, the present findings indicate a critical role of the antero-dorsal precuneus in aspects of bodily awareness and in the maintenance of a coherent body scheme.

PARTIE 6

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques (hors articles)

- Allport, G. W. (1921). Personality and character. *Psychological Bulletin*, 18(9), 441-455. <https://doi.org/10.1037/h0066265>
- Allport, G. W. (1927). Concepts of trait and personality. *Psychological Bulletin*, 24(5), 284-293. <https://doi.org/10.1037/h0073629>
- Andersen, S. M., Rapcsak, S. Z., & Beeson, P. M. (2010). Cost function masking during normalization of brains with focal lesions : Still a necessity? *Neuroimage*, 53(1), 78-84.
- Andral, G. (1834). *Clinique médicale, ou Choix d'observations recueillies à l'Hôpital de la Charité*. H. Dumont.
- Auburtin, E. (1863). *Considérations sur les localisations cérébrales et en particulier sur le siège de la faculté du langage articulé*. V. Masson, et fils.
- Baird, B., Smallwood, J., Gorgolewski, K. J., & Margulies, D. S. (2013). Medial and lateral networks in anterior prefrontal cortex support metacognitive ability for memory and perception. *Journal of Neuroscience*, 33(42), 16657-16665.
- Barbey, A. K., Colom, R., Paul, E. J., & Grafman, J. (2014). Architecture of fluid intelligence and working memory revealed by lesion mapping. *Brain Structure and Function*, 219(2), 485-494.
- Bartolomeo, P., & Thiebaut De Schotten, M. (2016). Let thy left brain know what thy right brain doeth : Inter-hemispheric compensation of functional deficits after brain damage. *Neuropsychologia*, 93, 407–412.
- Barttfeld, P., Wicker, B., McAleer, P., Belin, P., Cojan, Y., Graziano, M., ... Sigman, M. (2013). Distinct patterns of functional brain connectivity correlate with objective performance and subjective beliefs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(28), 11577-11582.
- Bates, E., Wilson, S. M., Saygin, A. P., Dick, F., Sereno, M. I., Knight, R. T., & Dronkers, N. F. (2003). Voxel-based lesion–symptom mapping. *Nature neuroscience*, 6(5), 448.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3), 7-15. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90018-3)

- Berger, M. S., Deliganis, A. V., Dobbins, J., & Keles, G. E. (1994). The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*, *74*(6), 1784-1791.
- Blakemore, S.-J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (2002). Abnormalities in the awareness of action. *Trends in cognitive sciences*, *6*(6), 237-242.
- Bonnetblanc, F., Desmurget, M., & Duffau, H. (2006). Low grade gliomas and cerebral plasticity : Fundamental and clinical implications. *Medecine sciences: M/S*, *22*(4), 389-394.
- Bouillaud, J. (1825a). Recherches cliniques propres à démontrer que la perte de la parole correspond à la lésion des lobules antérieures du cerveau, et à confirmer l'opinion de M. Gall sur le siège de l'organe du langage articulé. *Archives Générale de Médecine*, *3*, 25-45.
- Bouillaud, J. (1825b). *Traité clinique et physiologique de l'encéphalite : Ou inflammation du cerveau, ... et de ses suites ...* Chez J.B. Baillière.
- Breasted, J. H. (1930). *The Edwin Smith Surgical Papyrus : Published in facsimile and hieroglyphic transliteration with translation and commentary in two volumes* (Vol. 3). University of Chicago Press Chicago.
- Brett, M., Leff, A. P., Rorden, C., & Ashburner, J. (2001). Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage*, *14*(2), 486–500.
- Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). *Bulletin et Memoires de la Societe anatomique de Paris*, *6*, 330-357.
- Brooks, D. N., & McKinlay, W. (1983). Personality and behavioural change after severe blunt head injury—A relative's view. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *46*(4), 336-344.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1124*(1), 1-38.
- Burns, J., Job, D., Bastin, M. E., Whalley, H., Macgillivray, T., Johnstone, E. C., & Lawrie, S. M. (2003). Structural disconnectivity in schizophrenia : A diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *The British Journal of Psychiatry*, *182*(5), 439-443.
- Capelle, L., Fontaine, D., Mandonnet, E., Taillandier, L., Golmard, J. L., Bauchet, L., ... Kujas, M. (2013). Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas : A series of 1097 cases. *Journal of neurosurgery*, *118*(6), 1157-1168.

- Catani, M. (2007). From hodology to function. *Brain*, *130*(3), 602-605.
- Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, *128*(10), 2224-2239. <https://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Catani, M., & Mesulam, M. (2008). The arcuate fasciculus and the disconnection theme in language and aphasia : History and current state. *cortex*, *44*(8), 953-961.
- Cattell, R. B., Eber, H. W., & Tatsuoka, M. M. (1970). Handbook for the 16 personality factor questionnaire. *Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing*.
- Chaichana, K. L., McGirt, M. J., Laterra, J., Olivi, A., & Quiñones-Hinojosa, A. (2010). Recurrence and malignant degeneration after resection of adult hemispheric low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*, *112*(1), 10-17.
- Christoff, K., & Gabrieli, J. D. (2000). The frontopolar cortex and human cognition : Evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, *28*(2), 168-186.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1998). A psychobiological model of temperament and character. *The development of psychiatry and its complexity*, 1-16.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M., & Wetzel, R. D. (1994). *The Temperament and Character Inventory (TCI) : A guide to its development and use*.
- Cochrane, M., Petch, I., & Pickering, A. D. (2012). Aspects of cognitive functioning in schizotypy and schizophrenia : Evidence for a continuum model. *Psychiatry research*, *196*(2-3), 230-234.
- Collins, D. L., Neelin, P., Peters, T. M., & Evans, A. C. (1994). Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, *18*(2), 192-205.
- Costa Jr, P. T., & McCrae, R. R. (1992). Four ways five factors are basic. *Personality and individual differences*, *13*(6), 653-665.
- Costa, P. T., McCrae, R. R., & Kay, G. G. (1995). Persons, Places, and Personality : Career Assessment Using the Revised NEO Personality Inventory. *Journal of Career Assessment*, *3*(2), 123-139. <https://doi.org/10.1177/106907279500300202>
- Cubelli, R., & De Bastiani, P. (2011). 150 years after Leborgne : Why is Paul Broca so important in the

- history of neuropsychology? *cortex*, 47(2), 146-147.
- Curtin, F., & Schulz, P. (1998). Multiple correlations and Bonferroni's correction. *Biological psychiatry*, 44(8), 775-777.
- Danielson, N. B., Guo, J. N., & Blumenfeld, H. (2011). The default mode network and altered consciousness in epilepsy. *Behavioural neurology*, 24(1), 55-65.
- Dax, M. G. (1865). Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncident avec l'oubli des signes de la pensée : Lu au Congrès méridional tenu à Montpellier en 1836, par le docteur Marc Dax. *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 17, 259-260.
- De Benedictis, A., & Duffau, H. (2011). Brain homotopy : From esoteric concept to practical surgical applications. *Neurosurgery*, 68(6), 1703-1723.
- De Vignemont, F., & Fournieret, P. (2004). The sense of agency : A philosophical and empirical review of the "Who" system. *Consciousness and Cognition*, 13(1), 1-19.
- DeAngelis, L. M. (2001). Brain tumors. *New England Journal of Medicine*, 344(2), 114-123.
- Del Cul, A., Dehaene, S., Reyes, P., Bravo, E., & Slachevsky, A. (2009). Causal role of prefrontal cortex in the threshold for access to consciousness. *Brain*, 132(9), 2531-2540.
- Denes, G., & Pizzamiglio, L. (1999). *Handbook of clinical and experimental neuropsychology*. Psychology Press.
- DeRosse, P., Nitzburg, G. C., Ikuta, T., Peters, B. D., Malhotra, A. K., & Szeszko, P. R. (2014). Evidence from structural and diffusion tensor imaging for frontotemporal deficits in psychometric schizotypy. *Schizophrenia bulletin*, 41(1), 104-114.
- Descartes, R., & Gilson, E. (1987). *Discours de la méthode*. Vrin.
- Desender, K., Van Opstal, F., Hughes, G., & Van den Bussche, E. (2016). The temporal dynamics of metacognition : Dissociating task-related activity from later metacognitive processes. *Neuropsychologia*, 82, 54-64.
- Desmurget, M., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2007). Contrasting acute and slow-growing lesions : A new door to brain plasticity. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 4), 898-914. <https://doi.org/10.1093/brain/awl300>

- Dronkers, N. F., Plaisant, O., Iba-Zizen, M. T., & Cabanis, E. A. (2007). Paul Broca's historic cases : High resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, *130*(5), 1432-1441.
- Duffau, H. (2005). Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma : Insights into associations between tumour and brain plasticity. *The Lancet Neurology*, *4*(8), 476-486.
- Duffau, H. (2013). A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG) : Oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie*, *59*(1), 2-8.
- Duffau, H. (2017). *Diffuse low-grade gliomas in adults*. Springer.
- Duffau, H., Lopes, M., Arthuis, F., Bitar, A., Sichez, J. P., Van Effenterre, R., & Capelle, L. (2005). Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas : A comparative study between two series without (1985–96) and with (1996–2003) functional mapping in the same institution. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(6), 845-851.
- Duffau, H. (2006). Brain plasticity : From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of clinical neuroscience*, *13*(9), 885-897.
- Duffau, H. (2013). Introduction : From the Inhibition of Dogmas to the Concept of Personalized Management in Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffuse Low-Grade Gliomas in Adults* (p. 1-5). Springer.
- Duffau, H. (2014). The huge plastic potential of adult brain and the role of connectomics : New insights provided by serial mappings in glioma surgery. *Cortex*, *58*, 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.08.005>
- Duffau, H., & Capelle, L. (2004). Preferential brain locations of low-grade gliomas : Comparison with glioblastomas and review of hypothesis. *Cancer*, *100*(12), 2622-2626.
- Duffau, H., & Mandonnet, E. (2013). The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma : Integrating the extent of resection with quality of life. *Acta neurochirurgica*, *155*(6), 951-957.
- Duffau, H., & Taillandier, L. (2014). New concepts in the management of diffuse low-grade glioma : Proposal of a multistage and individualized therapeutic approach. *Neuro-oncology*, *17*(3), 332-342.
- Dupuy, E. (1873). *Examen de quelques points de la physiologie du cerveau*. Adrien Delahaye.
- Ellison-Wright, I., Nathan, P. J., Bullmore, E. T., Zaman, R., Dudas, R. B., Agius, M., ... Forde, N. J. (2014). Distribution of tract deficits in schizophrenia. *BMC psychiatry*, *14*(1), 99.

- Eslinger, P. J., & Damasio, A. R. (1985). Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation patient EVR. *Neurology*, 35(12), 1731-1731.
- Ettinger, U., Meyhöfer, I., Steffens, M., Wagner, M., & Koutsouleris, N. (2014). Genetics, cognition, and neurobiology of schizotypal personality : A review of the overlap with schizophrenia. *Frontiers in psychiatry*, 5, 18.
- Fernandez-Duque, D., Baird, J. A., & Posner, M. I. (2000). Executive attention and metacognitive regulation. *Consciousness and cognition*, 9(2), 288-307.
- Finger, S. (1978). Lesion momentum and behavior. In *Recovery from brain damage* (p. 135-164). Springer.
- Finger, S., & Stein, D. G. (1982). *Brain damage and recovery : Research and clinical perspectives*. Academic Press.
- Flavell, J. H. (1976). Metacognitive aspects of problem-solving. In L.B., Resnick (Ed.). *The nature of intelligence* (pp. 231-236). Hillsdale, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates.
- Flavell, J. H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring : A new area of cognitive–developmental inquiry. *American psychologist*, 34(10), 906.
- Flavell, J. H., Green, F. L., & Flavell, E. R. (2000). Development of children’s awareness of their own thoughts. *Journal of Cognition and Development*, 1(1), 97-112.
- Fleming, S. M., Huijgen, J., & Dolan, R. J. (2012). Prefrontal contributions to metacognition in perceptual decision making. *Journal of Neuroscience*, 32(18), 6117-6125.
- Fleming, S. M., Ryu, J., Golfinos, J. G., & Blackmon, K. E. (2014). Domain-specific impairment in metacognitive accuracy following anterior prefrontal lesions. *Brain*, 137(10), 2811-2822.
- Fleming, S. M., Weil, R. S., Nagy, Z., Dolan, R. J., & Rees, G. (2010). Relating introspective accuracy to individual differences in brain structure. *Science*, 329(5998), 1541-1543.
- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-P., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. (1994). Statistical parametric maps in functional imaging : A general linear approach. *Human brain mapping*, 2(4), 189-210.
- Gallagher, S. (2000). Philosophical conceptions of the self : Implications for cognitive science. *Trends in cognitive sciences*, 4(1), 14-21.

- Geschwind, N. (1964). The paradoxical position of Kurt Goldstein in the history of aphasia. *Cortex*, *1*(2), 214-224.
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, *88*(3), 585-585.
- Gillett, G., & Franz, E. (2016). Evolutionary neurology, responsive equilibrium, and the moral brain. *Consciousness and cognition*, *45*, 245-250.
- Giovagnoli, A. R., Silvani, A., Colombo, E., & Boiardi, A. (2005). Facets and determinants of quality of life in patients with recurrent high grade glioma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *76*(4), 562-568.
- Gläscher, J., Adolphs, R., Damasio, H., Bechara, A., Rudrauf, D., Calamia, M., ... Tranel, D. (2012). Lesion mapping of cognitive control and value-based decision making in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201206608.
- Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., Meulemans, T., & Group, B. of the G. de R. sur l'Evaluation des F. E. S. (2010). Dysexecutive syndrome : Diagnostic criteria and validation study. *Annals of neurology*, *68*(6), 855-864.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain : A network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(1), 253-258.
- Grossner, E. C., Bernier, R. A., Brenner, E. K., Chiou, K. S., Hong, J., & Hillary, F. G. (2019). Enhanced default mode connectivity predicts metacognitive accuracy in traumatic brain injury. *Neuropsychology*.
- Gusnard, D. A. (2005). Being a self: Considerations from functional imaging. *Consciousness and cognition*, *14*(4), 679-697.
- Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity : Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *98*(7), 4259-4264.
- Haggard, P., & Chambon, V. (2012). Sense of agency. *Current Biology*, *22*(10), R390-R392.
- Hamer, P. D. W., Robles, S. G., Zwinderman, A. H., Duffau, H., & Berger, M. S. (2012). Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome : A meta-analysis. *J Clin Oncol*, *30*(20), 2559-2565.

- Harlow, J. M. (1848). Passage of an iron rod through the head. *The Boston Medical and Surgical Journal (1828-1851)*, 39(20), 0_1.
- Herbet, G., Lafargue, G., Bonnetblanc, F., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2013). Is the right frontal cortex really crucial in the mentalizing network? A longitudinal study in patients with a slow-growing lesion. *Cortex*, 49(10), 2711-2727. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.08.003>
- Herbet, G., Lafargue, G., Bonnetblanc, F., Moritz-Gasser, S., Menjot de Champfleury, N., & Duffau, H. (2014). Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibres disconnection. *Brain*, 137, 944-959. <https://doi.org/10.1093/brain/awt370>
- Herbet, G., Lemaitre, A.-L., Moritz-Gasser, S., Cochereau, J., & Duffau, H. (2019). The antero-dorsal precuneal cortex supports specific aspects of bodily awareness. *Brain*.
- Herbet, G., Maheu, M., Costi, E., Lafargue, G., & Duffau, H. (2016). Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain*, 139(3), 829-844. <https://doi.org/10.1093/brain/awv394>
- Hughlings, J. (1874). On the nature of the duality of the brain. *Medical Press and Circular*, 1, 80-86.
- Ius, T., Angelini, E., Thiebaut de Schotten, M., Mandonnet, E., & Duffau, H. (2011). Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: Towards a « minimal common brain ». *NeuroImage*, 56(3), 992-1000. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.022>
- Jacobs, B., Schall, M., Prather, M., Kapler, E., Driscoll, L., Baca, S., ... Trembl, M. (2001). Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: A quantitative golgi study. *Cerebral cortex*, 11(6), 558-571.
- Jakola, A. S., Myrmet, K. S., Kloster, R., Torp, S. H., Lindal, S., Unsgård, G., & Solheim, O. (2012). Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *Jama*, 308(18), 1881-1888.
- Jeannerod, M. (2009). The sense of agency and its disturbances in schizophrenia: A reappraisal. *Experimental Brain Research*, 192(3), 527.
- Kant, I. (1863). *Anthropologie*. Ladrangé.
- Kawashima, T., Nakamura, M., Bouix, S., Kubicki, M., Salisbury, D. F., Westin, C.-F., ... Shenton, M. E. (2009). Uncinate fasciculus abnormalities in recent onset schizophrenia and affective psychosis: A diffusion tensor imaging study. *Schizophrenia research*, 110(1-3), 119-126.

- Keidel, J. L., Welbourne, S. R., & Ralph, M. A. L. (2010). Solving the paradox of the equipotential and modular brain : A neurocomputational model of stroke vs. Slow-growing glioma. *Neuropsychologia*, *48*(6), 1716-1724.
- Koechlin, E., & Hyafil, A. (2007). Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science*, *318*(5850), 594-598.
- Koechlin, E., Ody, C., & Kouneiher, F. (2003). The architecture of cognitive control in the human prefrontal cortex. *Science*, *302*(5648), 1181-1185.
- Krainik, A., Duffau, H., Capelle, L., Cornu, P., Boch, A.-L., Mangin, J.-F., ... Lehericy, S. (2004). Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology*, *62*(8), 1323-1332.
- Kubicki, M., Park, H., Westin, C.-F., Nestor, P. G., Mulkern, R. V., Maier, S. E., ... Frumin, M. (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia : Analysis of white matter integrity. *Neuroimage*, *26*(4), 1109-1118.
- Kushner, H. (2014). Norman Geschwind and the Use of History in the (Re)Birth of Behavioral Neurology. *Journal of the history of the neurosciences*, *24*, 1-20. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2014.950094>
- Lafargue, G., & Duffau, H. (2008). Awareness of intending to act following parietal cortex resection. *Neuropsychologia*, *46*(11), 2662-2667.
- Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, *7*, 433-484.
- Lindner, A., Thier, P., Kircher, T. T., Haarmeier, T., & Leube, D. T. (2005). Disorders of agency in schizophrenia correlate with an inability to compensate for the sensory consequences of actions. *Current Biology*, *15*(12), 1119-1124.
- Lou, H. C., Luber, B., Stanford, A., & Lisanby, S. H. (2010). Self-specific processing in the default network : A single-pulse TMS study. *Experimental Brain Research*, *207*(1-2), 27-38. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2425-x>
- Macmillan, M. (1996). Phineas Gage : A case for all reasons. *Classic cases in neuropsychology*, 220-238.
- Macmillan, M. (2000). Restoring Phineas Gage : A 150th Retrospective. *Journal of the History of the Neurosciences*, *9*(1), 46-66. [https://doi.org/10.1076/0964-704X\(200004\)9:1;1-2;FT046](https://doi.org/10.1076/0964-704X(200004)9:1;1-2;FT046)
- Macmillan, M., & Lena, M. L. (2010). Rehabilitating Phineas Gage. *Neuropsychological Rehabilitation*,

20(5), 641-658. <https://doi.org/10.1080/09602011003760527>

- Mandonnet, E., Delattre, J.-Y., Tanguy, M.-L., Swanson, K. R., Carpentier, A. F., Duffau, H., ... Capelle, L. (2003). Continuous growth of mean tumor diameter in a subset of grade II gliomas. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 53(4), 524-528.
- Mandonnet, E., Pallud, J., Clatz, O., Taillandier, L., Konukoglu, E., Duffau, H., & Capelle, L. (2008). Computational modeling of the WHO grade II glioma dynamics: Principles and applications to management paradigm. *Neurosurgical review*, 31(3), 263-269.
- Marie, P. (1906). La troisieme circonvolution frontale gauche ne joue aucun role special dans la fonction de langage. *La semaine médicale*, 26, 241-247.
- McCurdy, L. Y., Maniscalco, B., Metcalfe, J., Liu, K. Y., de Lange, F. P., & Lau, H. (2013). Anatomical coupling between distinct metacognitive systems for memory and visual perception. *Journal of Neuroscience*, 33(5), 1897-1906.
- Meares, R. (1999). The contribution of Hughlings Jackson to an understanding of dissociation. *American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1850-1855.
- Mesulam, M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 28(5), 597-613.
- Mesulam, M. (2005). Imaging connectivity in the human cerebral cortex: The next frontier? *Annals of Neurology*, 57(1), 5-7. <https://doi.org/10.1002/ana.20368>
- Mesulam, M. (2009). Defining Neurocognitive Networks in the BOLD New World of Computed Connectivity. *Neuron*, 62(1), 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.04.001>
- Metcalfe, J. (1996). Metacognitive processes. In *Memory* (p. 381-407). Elsevier.
- Metcalfe, J. (2008). Evolution of metacognition. *Handbook of metamemory and memory*, 29-46.
- Meyers, C. A., Berman, S. A., Scheibel, R. S., & Hayman, A. (1992). Case report: Acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal lobe damage. *Journal of psychiatry and neuroscience*, 17(3), 121.
- Meynert, T. (1866). Ein Fall von Sprachstörung, anatomisch begründet. *XII. Band der Zeitschrift der*,

152-189.

- Minski, L. (1933). The mental symptoms associated with 58 cases of cerebral tumour. *Journal of Neurology and Psychopathology*, 13(52), 330.
- Nelson, T. O., Metcalfe, J., & Shimamura, A. P. (1994). *Metacognition: Knowing about knowing*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Nelson, T. O. (1990). Metamemory : A theoretical framework and new findings. In *Psychology of learning and motivation* (Vol. 26, p. 125-173). Elsevier.
- Nelson, T.O. (1996). Consciousness and metacognition. *American psychologist*, 51(2), 102.
- Nelson, T.O., & Narens, L. (1994). Why investigate metacognition. *Metacognition: Knowing about knowing*, 1-25.
- Nenadic, I., Lorenz, C., Langbein, K., Dietzek, M., Smesny, S., Schönfeld, N., ... Gaser, C. (2015). Brain structural correlates of schizotypy and psychosis proneness in a non-clinical healthy volunteer sample. *Schizophrenia research*, 168(1-2), 37-43.
- Ojemann, G. A. (1979). Individual variability in cortical localization of language. *Journal of neurosurgery*, 50(2), 164-169.
- Operskalski, J. T., Paul, E. J., Colom, R., Barbey, A. K., & Grafman, J. (2015). Lesion Mapping the Four-Factor Structure of Emotional Intelligence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00649>
- Ostrom, Q. T., Bauchet, L., Davis, F. G., Deltour, I., Fisher, J. L., Langer, C. E., ... Walsh, K. M. (2014). The epidemiology of glioma in adults : A “state of the science” review. *Neuro-oncology*, 16(7), 896-913.
- Pallud, J., Audureau, E., Blonski, M., Sanai, N., Bauchet, L., Fontaine, D., ... Guyotat, J. (2013). Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*, 137(2), 449-462. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>
- Pallud, J., Blonski, M., Mandonnet, E., Audureau, E., Fontaine, D., Sanai, N., ... Colin, P. (2013). Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro-oncology*, 15(5), 595-606.
- Pallud, J., Fontaine, D., Duffau, H., Mandonnet, E., Sanai, N., Taillandier, L., ... Bernier, V. (2010). Natural history of incidental World Health Organization grade II gliomas. *Annals of neurology*, 68(5), 727-733.

- Pallud, J., Mandonnet, E., Duffau, H., Kujas, M., Guillevin, R., Galanaud, D., ... Capelle, L. (2006). Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 60(3), 380-383.
- Parent, A. (2014). Louis Pierre Gratiolet (1815-1865) and His Contribution to the Study of Cerebral Convolutions in Primates. *Neuroscience and Medicine*, 5(01), 1.
- Patrissi, G., & Stein, D. G. (1975). Temporal factors in recovery of function after brain damage. *Experimental neurology*, 47(3), 470-480.
- Pierce, A. A., & Xu, A. W. (2010). De novo neurogenesis in adult hypothalamus as a compensatory mechanism to regulate energy balance. *Journal of Neuroscience*, 30(2), 723-730.
- Plaza, M., du Boullay, V., Perrault, A., Chaby, L., & Capelle, L. (2014). A case of bilateral frontal tumors without "frontal syndrome". *Neurocase*, 20(6), 671-683. <https://doi.org/10.1080/13554794.2013.826696>
- Plaza, Monique, Gatignol, P., Leroy, M., & Duffau, H. (2009). Speaking without Broca's area after tumor resection. *Neurocase*, 15(4), 294-310.
- Prigatano, G. P. (1992). Personality disturbances associated with traumatic brain injury. *Journal of consulting and clinical psychology*, 60(3), 360.
- Raichle, M. E. (1998). Behind the scenes of functional brain imaging : A historical and physiological perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 765-772.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676-682.
- Raine, A. (1991). The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophrenia bulletin*, 17(4), 555-564.
- Ramnani, N., & Owen, A. M. (2004). Anterior prefrontal cortex : Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature reviews neuroscience*, 5(3), 184.
- Rezvan, A., Christine, D., Christian, H., Olga, Z., Lutz, E., Marius, H., ... Andreas, U. (2009). Long-term outcome and survival of surgically treated supratentorial low-grade glioma in adult patients. *Acta neurochirurgica*, 151(11), 1359.

- Rojkova, K., Volle, E., Urbanski, M., Humbert, F., Dell'Acqua, F., & De Schotten, M. T. (2016). Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education : A spherical deconvolution tractography study. *Brain Structure and Function*, *221*(3), 1751-1766.
- Rorden, C., Karnath, H.-O., & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *Journal of cognitive neuroscience*, *19*(7), 1081-1088.
- Roussel, M., Martinaud, O., Hénon, H., Vercelletto, M., Bindschadler, C., Joseph, P.-A., ... Group, G. S. (2016). The behavioral and cognitive executive disorders of stroke : The GREFEX Study. *PloS one*, *11*(1), e0147602.
- Rudrauf, D. (2014). Structure-Function Relationships behind the Phenomenon of Cognitive Resilience in Neurology : Insights for Neuroscience and Medicine. *Advances in Neuroscience*, *2014*, 1-28. <https://doi.org/10.1155/2014/462765>
- Sanai, N., & Berger, M. S. (2008). Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*, *62*(4), 753-766.
- Sarubbo, S., Latini, F., Panajia, A., Candela, C., Quatralo, R., Milani, P., ... Tugnoli, V. (2011). Awake surgery in low-grade gliomas harboring eloquent areas : 3-year mean follow-up. *Neurological Sciences*, *32*(5), 801-810.
- Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., Zilles, K., & Van Hoesen, G. W. (2001). Prefrontal cortex in humans and apes : A comparative study of area 10. *American Journal of Physical Anthropology: The Official Publication of the American Association of Physical Anthropologists*, *114*(3), 224-241.
- Semendeferi, K., Lu, A., Schenker, N., & Damásio, H. (2002). Humans and great apes share a large frontal cortex. *Nature neuroscience*, *5*(3), 272.
- Shallice, T., & Evans, M. E. (1978). The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Cortex*, *14*(2), 294-303.
- Shea, N., Boldt, A., Bang, D., Yeung, N., Heyes, C., & Frith, C. D. (2014). Supra-personal cognitive control and metacognition. *Trends in cognitive sciences*, *18*(4), 186-193.
- Shergill, S. S., Samson, G., Bays, P. M., Frith, C. D., & Wolpert, D. M. (2005). Evidence for sensory prediction deficits in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *162*(12), 2384-2386.
- Sherman, G. F., & Cowen, C. D. (2010). Norman Geschwind : A Man Out of Time. *Perspectives on Language and Literacy*, *36*(1), 14.

- Snyder, P. J., & Whitaker, H. A. (2013). Neurologic heuristics and artistic whimsy: The cerebral cartography of Wilder Penfield. *Journal of the History of the Neurosciences*, 22(3), 277-291.
- Stookey, B. (1954). A note on the early history of cerebral localization. *Bulletin of the New York academy of medicine*, 30(7), 559.
- Surbeck, W., Hildebrandt, G., & Duffau, H. (2015). The evolution of brain surgery on awake patients. *Acta neurochirurgica*, 157(1), 77-84.
- Szalisznyo, K., Silverstein, D. N., Duffau, H., & Smits, A. (2013). Pathological neural attractor dynamics in slowly growing gliomas supports an optimal time frame for white matter plasticity. *PLoS One*, 8(7), e69798.
- Tate, M. C., Herbet, G., Moritz-Gasser, S., Tate, J. E., & Duffau, H. (2014). Probabilistic map of critical functional regions of the human cerebral cortex: Broca's area revisited. *Brain*, 137(10), 2773-2782. <https://doi.org/10.1093/brain/awu168>
- Teffer, K., & Semendeferi, K. (2012). Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. In *Progress in brain research* (Vol. 195, p. 191-218). Elsevier.
- Terracciano, A., Iacono, D., O'Brien, R. J., Troncoso, J. C., An, Y., Sutin, A. R., ... Resnick, S. M. (2013). Personality and resilience to Alzheimer's disease neuropathology: A prospective autopsy study. *Neurobiology of aging*, 34(4), 1045-1050.
- Terracciano, A., Stephan, Y., Luchetti, M., Albanese, E., & Sutin, A. R. (2017). Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *Journal of Psychiatric Research*, 89, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.011>
- Terracciano, A., & Sutin, A. R. (2019). Personality and Alzheimer's disease: An integrative review. *Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*, 10(1), 4-12. <https://doi.org/10.1037/per0000268>
- Thiebaut de Schotten, M. T., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M., Murray, R., ... Catani, M. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*, 54(1), 49-59.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Ratiu, P., Leslie, A., Howells, H., Cabanis, E., ... Catani, M. (2015). From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cerebral Cortex*, 25(12), 4812-4827. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhv173>

- Thomas Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Polimeni, J. R. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, *106*(3), 1125-1165.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated Anatomical Labeling of Activations in SPM Using a Macroscopic Anatomical Parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain. *NeuroImage*, *15*(1), 273-289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Urgesi, C., Aglioti, S. M., Skrap, M., & Fabbro, F. (2010). The spiritual brain : Selective cortical lesions modulate human self-transcendence. *Neuron*, *65*(3), 309-319.
- van den Heuvel, M., Mandl, R., Luigjes, J., & Pol, H. H. (2008). Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, *28*(43), 10844-10851.
- van Horn, J. D., Irimia, A., Torgerson, C. M., Chambers, M. C., Kikinis, R., & Toga, A. W. (2012). Mapping connectivity damage in the case of Phineas Gage. *PloS one*, *7*(5), e37454.
- von Gunten, A., Pocnet, C., & Rossier, J. (2009). The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders—A review. *Brain research bulletin*, *80*(4-5), 179-191.
- Watson, J. B. (1919). *Psychology : From the standpoint of a behaviorist*. Lippincott.
- Webb, E. (1915). *Character and intelligence : An attempt at an exact study of character*. University Press.
- Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex : Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis*. Cohn.
- Whitaker, H. A., & Etlinger, S. C. (1993). Theodor Meynert' s Contribution to Classical 19th Century Aphasia Studies. *Brain and Language*, *45*(4), 560-571.
- Wicker, B., Ruby, P., Royet, J.-P., & Fonlupt, P. (2003). A relation between rest and the self in the brain? *Brain Research Reviews*, *43*(2), 224-230.
- Williams, C., Wood, R. L., & Howe, H. (2019). Alexithymia is associated with aggressive tendencies following traumatic brain injury. *Brain injury*, *33*(1), 69-77.
- Wilson, R. S., Evans, D. A., Bienias, J. L., De Leon, C. M., Schneider, J. A., & Bennett, D. A. (2003). Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, *61*(11),

1479-1485.

Wilson, Robert S., Schneider, J. A., Arnold, S. E., Bienias, J. L., & Bennett, D. A. (2007). Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Archives of general psychiatry*, *64*(10), 1204-1212.

Woo, C.-W., Krishnan, A., & Wager, T. D. (2014). Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses : Pitfalls and recommendations. *Neuroimage*, *91*, 412-419.

Yeates, G. N., Gracey, F., & Mcgrath, J. C. (2008). A biopsychosocial deconstruction of “personality change” following acquired brain injury. *Neuropsychological Rehabilitation*, *18*(5-6), 566-589.

ANNEXES

Listes des travaux réalisés pendant le doctorat

<i>Articles parus dans des revues internationales avec comité de lecture</i>
--

En première auteure :

- Lemaitre, A.L., Luyat, M., Lafargue, G. (2016). Individuals with pronounced schizotypal traits are particularly successful in tickling themselves. *Consciousness and Cognition*, 14; 64-71.
- Lemaitre, A.L., Herbet, G., Duffau, H., Lafargue, G. (2018). Preserved metacognitive ability despite unilateral or bilateral anterior prefrontal resection. *Brain and Cognition*, 120; 48-57.
- Lemaitre, A.L., Lafargue, G., Duffau, H., Herbet, G. (2018). Damage to the left uncinate fasciculus is associated with heightened schizotypal traits: a multimodal lesion mapping study. *Schizophrenia Research*, 197, 240-248.

En auteure associée :

- Herbet, G., Moritz-Gasser, S., Lemaitre, A.L., Almairac, F., Duffau, H. (2018). Functional compensation of the left inferior longitudinal fasciculus for picture naming. *Cognitive Neuropsychology*.
- Herbet, G., Lemaitre, A.L., Moritz-Gasser, S., Cochereau, J., Duffau, H. (2019). The antero-dorsal precuneal cortex supports specific aspects of bodily awareness. *Brain*.

Article en cours de soumission dans une revue internationale avec comité de lecture

En première auteure:

- Lemaitre, A.L., Herbet, G., Duffau, H., Lafargue, G. Personality and behavioural changes after brain tumor resection: a lesion mapping study.

Présentation à des colloques, séminaires ou congrès.

Communication orale

- Lemaitre AL., Herbet G., Duffau H., Lafargue G. Préservation des capacités de métacognition après une résection chirurgicale du cortex préfrontal. Journée d'Etude : La diversité de la Recherche en Sciences Humaines et Sociales. Lille, France (25 Novembre 2016).
- Lemaitre AL., Herbet G., Duffau H., Lafargue G. Préservation des capacités de métacognition après une résection chirurgicale du cortex préfrontal. Onzième Edition de la Journée Scientifique des Jeunes Chercheurs en psychologie. Lille, France (1 décembre 2016).
- Lemaitre AL., Lafargue G., Duffau H., Herbet G. Neuroscience of Self-consciousness and Personal Identity. Institut des Neurosciences de Montpellier. Montpellier, France (08 Octobre 2018).
- Lemaitre AL., Lafargue G., Duffau H., Herbet G. L'atteinte du faisceau unciné gauche est associée à des traits schizotypiques plus prononcés : une étude par cartographie lésionnelle multimodale. Journée d'hiver de la Société de Neuropsychologie de Langue Française, SNLF (7 Décembre 2018).

- Lemaitre AL. Aspects neurocognitifs et comportementaux dans la prise en charge péri-opératoire des gliomes de bas-grade. DIU de Neuro-oncologie, Hôpital La Timone, Marseille (04 Avril 2019).

Communication affichée

- Lemaitre AL., Lafargue G., Duffau H., Herbet G. L'atteinte du faisceau unciné gauche est associée à des traits schizotypiques plus prononcés : une étude par cartographie lésionnelle multimodale. Congrès national de la Société Française de Psychologie. Reims, France (5 septembre 2018).

METACOGNITION ET PERSONNALITE CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UN GLIOME DIFFUS DE BAS GRADE

UN ECLAIRAGE NOUVEAU SUR LE POTENTIEL PLASTIQUE DU CERVEAU HUMAIN

Les découvertes récentes en neuropsychologie ont permis de passer d'une conception localisationniste à une conception en réseaux dynamiques du fonctionnement cérébral. Cette révolution conceptuelle, d'un cerveau *immuable* à *remodelable*, a été étayée par l'étude des patients porteurs d'un gliome de bas grade, une tumeur primaire associée à des phénomènes majeurs de plasticité cérébrale. Toutefois, on ne sait pas actuellement si cette neuroplasticité peut s'étendre aux fonctions de haut-niveau, celles qui participent à la conscience qu'ont les individus d'eux-mêmes. L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer dans quelle mesure les résections chirurgicales de gliomes affectent les processus métacognitifs et les traits de personnalité, en utilisant des méthodes de corrélations anatomo-fonctionnelles qui s'appuient sur la localisation lésionnelle et les déconnexions cérébrales. Dans un premier temps, nous avons montré que des résections frontales, unilatérales et bilatérales, n'induisaient pas de trouble métaperceptif, alors que le cortex préfrontal est supposé être central dans la métacognition. De même, nos résultats suggèrent que des résections chirurgicales massives n'affectent que très peu les traits de personnalité. Néanmoins, quelques traits comme la schizotypie positive et des troubles du comportement, comme l'anosognosie, étaient associés à l'atteinte de certains faisceaux de substance blanche.

MOTS CLES : Neuropsychologie, Neuroplasticité, Conscience de Soi, Métacognition, Personnalité, Gliomes Diffus de Bas Grade, Connectivité anatomique

METACOGNITION AND PERSONALITY IN PATIENTS HARBORING A DIFFUSE LOW- GRADE GLIOMA

NEW INSIGHT INTO THE PLASTIC POTENTIAL OF THE HUMAN BRAIN

Recent findings in the field of neuropsychology have allowed to move from a localized to a dynamic network approach of brain functions. This paradigmatic shift, from a *static* to a *reshaping* brain, has been supported by the investigation of patients with low-grade glioma, a neurological tumor known to trigger processes of compensation and rescue of brain functions. However, it is currently unestablished whether this neuroplastic compensation may extend to higher-order cognitive functions, specifically those involved in self-consciousness. By using both anatomo-functional correlational methods based on lesions localization and structural disconnection approach, the purpose of this work was to assess the extent to which the neurosurgical resections of low-grade glioma affect metacognitive processes and personality traits. First, we showed that frontal lobectomies, both unilateral and bilateral, did not induce metaperceptive impairments despite the established role of the prefrontal cortex in metacognition. Likewise, our results suggest that massive surgical resections did not significantly affect personality traits. However, some of them such as positive schizotypy, and a few behavioral modifications, such as anosognosia, were found to be associated with the disruption of some white matter bundles.

KEY-WORDS: Neuropsychology, Neuroplasticity, Self-Consciousness, Metacognition, Personality, Diffuse low-grade Glioma, Anatomical Connectivity