Réorganisations neurocognitives du langage et de la mémoire dans l'épilepsie temporale pharmaco-résistante : une approche multimodale basée sur la connectivité

Elise Roger

▶ **To cite this version:**

Elise Roger. Réorganisations neurocognitives du langage et de la mémoire dans l'épilepsie temporale pharmaco-résistante : une approche multimodale basée sur la connectivité. Psychologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS011 . tel-03185168

HAL Id: tel-03185168
https://theses.hal.science/tel-03185168

Submitted on 30 Mar 2021

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

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

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **PCN – Sciences cognitives, psychologie, neurocognition**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Elise ROGER

Thèse dirigée par **Monica BACIU, Professeur des Université, Université Grenoble Alpes**

Préparée au sein du **Laboratoire de Psychologie et Neurocognition** (LPNC, CNRS UMR5105)
Dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement** (EDISCE)

Réorganisations neurocognitives du langage et de la mémoire dans l'épilepsie temporale pharmaco-résistante : une approche multimodale basée sur la connectivité

Thèse soutenue publiquement le **19 novembre 2020,** à Grenoble devant le jury composé de :

Monsieur Michel THIEBAUT DE SCHOTTEN
Directeur de Recherche, Université de Bordeaux, France, Rapporteur – Président du Jury
Monsieur Hughes DUFFAU
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université de Montpellier, France, Rapporteur
Madame Gaëlle DOUCET
Associate Professor, Boys Town National Research Hospital, Omaha, Nebraska, USA, Examinatrice
Monsieur Alexis ARZIMANOGLOU
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, France, Examinateur
Monsieur Mohamed SEGHIER
Associate Professor, Emirates College for Advanced Education (ECAE), Abu Dhabi, Examinateur
Madame Monica BACIU
Professeur des Universités, Université Grenoble Alpes, France, Directrice de thèse

Titre — Réorganisations neurocognitives du langage et de la mémoire dans l'épilepsie temporale pharmaco-résistante : une approche multimodale et basée sur la connectivité

Résumé —

L'épilepsie du lobe temporal s'accompagne fréquemment de difficultés cognitives, notamment langagières et mnésiques. Or, l'évaluation conjointe et en interaction de ces perturbations cognitives n'a pas été systématiquement réalisée. Par ailleurs, la mise en lien de ces difficultés avec les profils de réorganisations cérébrales anatomo-fonctionnelles observés à large échelle chez ces patients reste à investiguer, notamment sous une perspective connectomique.

Dans la première partie de cette thèse, nous précisons les difficultés cognitives présentées par les patients atteints d'épilepsie temporale. Nous montrons que le fonctionnement cognitif peut être appréhendé comme un réseau et que les différents indicateurs neuropsychologiques peuvent être étudiés en interaction. Nos résultats suggèrent également que les difficultés traditionnellement associées à plusieurs domaines cognitifs (langage ou mémoire dans le cas de l'épilepsie temporale), peuvent émerger d'une base commune (i.e. à l'intersection langage-mémoire) et qu'il est ainsi essentiels de porter une attention particulière aux relations inter-fonctions.

Dans une seconde partie, nous identifions les perturbations du fonctionnement cérébral chez les patients à l'état de repos et en activité, sur une tâche engageant spécifiquement une composante langage-mémoire. Pour ce faire, nous avons défini et utilisé un réseau fonctionnel langage-mémoire conjoint (*Language-and-Memory Network* : LMN). Nous avons également considéré ces perturbations sans utiliser de réseau *a priori* et dans une perspective d'intégration multimodale des conditions repos-tâche. Nous mettons en évidence des dysfonctionnements durables de la connectivité fonctionnelle de plusieurs réseaux ainsi que de régions centrales, nécessaires à la cognition dite de « haut niveau ». Ces perturbations sont en lien avec les troubles langage-mémoire rapportés chez les patients.

Dans une troisième partie, nous détectons et évaluons les modifications anatomiques présentées par les patients, en particulier les anomalies de la structure des fibres de matière blanche qui relient les différentes régions cérébrales. Nous montrons que le câblage structurel supporte le câblage fonctionnel et que ces modifications sont également liées aux troubles langage-mémoire observés.

Enfin, nous estimons le profil neurocognitif typiquement présenté par les patients atteints d'épilepsie temporale, au moyen d'une synthèse compréhensive des informations multimodales et des différents biomarqueurs identifiés. Nos constatations nous permettent de proposer une nouvelle manière de conceptualiser le fonctionnement neurocognitif du langage et de la mémoire, en interaction (modèle L∪M : *Language/Union/Memory*). Nous apportons ainsi des éléments de réponse aux questions fondamentales et conceptuelles contemporaines qui permettent d'enrichir la littérature préexistante. Nous appliquons et proposons de nouveaux outils méthodologiques qui s'avèrent pertinents et utiles dans le contexte clinique. Nous fournissons ainsi des perspectives de recherche translationnelle pouvant servir à l'élaboration d'outils novateurs pour la médecine de demain.

Mots clés — Épilepsie, Langage, Mémoire, Connectivité, Neuroplasticité, Efficience cognitive, Apprentissage statistique, Théorie des graphes.

Title — Neurocognitive reorganizations of language and memory in temporal lobe epilepsy: a multimodal connectivity-based approach

Abstract —

Temporal lobe epilepsy is frequently accompanied by cognitive difficulties, particularly for language and memory, although their joint occurrence and interactions have not been systematically studied. Moreover, the link between these difficulties and the patterns of brain reorganization observed on a large scale in these patients remains to be investigated, notably from a connectomic perspective.

In the first part of this thesis, we model the cognitive difficulties of temporal lobe epileptic patients as a network and propose a manner in which neuropsychological indicators of language and memory can be studied in interaction. Our results demonstrate that, in contrast to previous tradition of separating cognitive domains, the neuropsychological difficulties can emerge from the intersection of language and memory. Hence, we draw particular attention to the importance of inter-function relationships for adaptive functioning.

The second part of the thesis focuses on functional disruptions in a joint language-and-memory network (LMN). To this end, we have first defined this network and then explored its disruption in patients during rest and during a task that engages a language-memory component. In addition, we have also investigated the potential perturbations without *a priori* network and through the multimodal integration of the rest-task conditions. Our findings helped us to highlight long-lasting connectivity dysfunctions of several wide resting-state networks as well as central regions, necessary for « high-level » cognition. Furthermore, we demonstrate the association of these functional disturbances to the language-memory disorders observed in patients.

In the third part, we show that the observed functional connectivity and language-memory disorders of patients with temporal lobe epilepsy can be related to the structural abnormalities of the white matter fibers. We argue that the observed results highlight the inextricable linkage between functional and anatomical connectivity, whose malfunctions result in language and memory impairments observed in these patients.

We conclude by stressing that a comprehensive synthesis of multimodal information and biomarkers can be beneficial for understanding the typical neurocognitive profile of patients with temporal lobe epilepsy. Additionally, by integrating our findings, we propose an interactive conceptualization of language and memory (L∪M model: Language/Union/Memory). L∪M is our attempt to provide new elements to fundamental and conceptual issues of contemporary neuroscience. Finally, we propose several innovative methodological tools and we show how they can be directly used for medical purposes, thus bridging the gap between fundamental research and clinical practice.

Keywords — Epilepsy, Language, Memory, Connectivity, Neuroplasticity, Cognitive efficiency, Machine learning, Graph theory.

Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent à ma directrice de thèse et véritable mentor : le Pr. Monica Baciu. Merci infiniment, Monica, pour la confiance et la liberté que vous m'avez accordée. J'ai pu compter sur votre soutien et votre aide sans limite ni réserve tout au long de mon doctorat. Je suis admirative de votre parcours, vos belles réussites et de votre humilité. Vous m'avez offert un environnement de travail dynamique, riche et stimulant et j'ai hâte de continuer l'aventure, à vos côtés.

Je tiens ensuite à exprimer mes remerciements les plus chaleureux et sincères aux Professeurs Hughes Duffau, Michel Thiebaut de Schotten, Gaëlle Doucet, Alexis Arzimanoglou et Mohammed Seghier. Je vous remercie d'avoir élargi et aiguisé ma réflexion, avec tant de bienveillance. J'ai été honorée de vous compter dans mon Jury de thèse.

Ces trois années de thèse passées au sein du Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition (quatre avec le Master recherche) ont été formidables, passionnées et teintées de joie. Je remercie en particulier mes collègues du projet REORG, qui ont grandement contribué à rendre le parcours tant agréable qu'excitant : Cédric, Sonja, Laurent T., Émile, Marcela, Félix, Arnaud, Johan, Laurent L., Irène, Chrystèle, Philippe et Lorella. Merci pour votre expertise qui m'a été très chère et pour votre grande aide.

Merci évidemment à chacun des participants. Derrière les « données » se trouvent des personnes qui ont généreusement accordé temps et énergie, le plus souvent avec enthousiasme et curiosité. J'espère avoir pu contribuer à travers ce travail à éclaircir certaines questions et à poser les premières briques pour la création d'outils qui s'avèreront directement utiles.

Nombreux sont également les collègues et amis que je dois remercier : Oli, Sam, Maëlle, Ali, Axel, Nico, Manu, Merrick, Fabricio, Hélène, Wilfried, Brice, Elie, Lucrèce, Audrey T., Alexia, Ladislas, Lisa, Audrey M., Elena, Svetlana, Amélie Céline, Rémi, Cédric, et tant d'autres.

Célise, j'ai vécu de très belles aventures et de bons moments à tes côtés. Tu as été d'un soutien sans faille, j'espère pouvoir l'être pour toi également. J'aime échanger avec toi sur toutes ces petites choses qui font la vie, en toute simplicité.

Thierry, au-delà des miracles que tu as pu faire pour résoudre mes tracas informatiques, ta bonté, ta bonne humeur et ton humour m'ont été salvateurs à bien des égards. Je suis contente de vous compter, Grâce et toi, parmi mes amis.

Laura, merci à toi d'avoir été une partenaire et une colocataire motivante et inspirante pendant notre séjour de recherche au Canada. Je n'oublierai assurément pas le condo, les balades au Mont-Royal, les belles couleurs d'automne et la neige d'hiver, nos cours de yoga sous 40 degrés (puis le retour sous -10 degrés), le concert de Céline ou encore nos virées à

travers l'Amérique (quelle chance !). Je suis admirative de la femme que tu es.

Merci aux collègues de McGill et spécialement au Pr. Boris Bernhardt pour m'avoir accordé une chance et une opportunité qui s'est avérée extrêmement enrichissante. *Many thanks, Boris, for your simplicity, your availability, your pioneering and brilliant spirit through which I discovered a ton of wonderful concepts and methods. The MICA is a fantastic hyper-productive laboratory. Above all, the MICA lab offers a pleasant atmosphere of mutual aid and sharing. Special thanks to Sara, Jessica, Bo-Yong, Raul, Casey, Oualid and Reinder for helping me and integrating me so kindly. Hockey games and lab outings leave me with wonderful and unforgettable memories.*

Je remercie chaudement chacun de mes amis et toute ma famille. Mam, merci du plus profond de mon cœur. Ton cœur est infiniment grand et je ne connais pas de personne plus généreuse, loyale et dévouée. Ton aide et ton soutien m'ont été précieux, non seulement sur ces années de thèse, mais depuis toujours. Si aujourd'hui j'ai pu trouver une voie qui m'anime, c'est grâce à toi. Thomas, je suis si fière de toi. . . de tout ce que tu as accompli, avec rigueur et passion. Tu n'as pas choisi le plus simple des chemins (!) mais tu as le cœur solide. Merci pour ton soutien, ta force et ta détermination. Petit frère, tu es un/mon modèle. Pap, Agnès et Emma merci pour vos précieux conseils et parties de jeux de société (à l'intérieur et à l'extérieur ;-)). Pap, tu es également passé par là et c'est toujours un plaisir de t'entendre raconter avec humour tes années de doctorat.

Évidemment et enfin, je te dois beaucoup, Geo, pour l'équilibre que tu m'apportes au jour le jour. Ton intelligence, ton pragmatisme et ton esprit de synthèse me poussent à me poser les bonnes questions et surtout, quand nécessaire – soit assez souvent, oui – à arrêter de m'en poser. Quel bonheur d'avoir pu croiser ton chemin.

Table des Matières

Table des Matières **v**

Préambule **1**

1 Prologue **3**
1.1 Cadre théorique de la thèse . . . 3
1.1.1 Langage et Mémoire ou Langage-Mémoire ? . . . 3
1.2 Problématique et objectifs de la thèse . . . 11

2 Épilepsie temporale **15**
2.1 Épilepsies focales systémiques . . . 19
2.1.1 Épilepsie comme pathologie des réseaux . . . 19
2.1.2 Plasticité réactive induite . . . 21
2.2 Épilepsie du lobe temporal . . . 22
2.2.1 Spécificités des réseaux épileptogènes . . . 22
2.2.2 Au-delà des réseaux épileptogènes temporaux . . . 24
2.2.3 Épilepsie réfractaire . . . 24
2.2.4 Évaluation neuropsychologique clinique et cognitive . . . 26
2.3 Analyse empirique du phénotype cognitif . . . 28
2.3.1 Étude 1 : Signatures cognitives . . . 29
2.3.2 Étude 2 : Réseaux cognitifs . . . 34
2.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives . . . 40
2.4 Discussion . . . 42
2.4.1 Sensibilité du bilan neuropsychologique . . . 42
2.4.2 Plusieurs symptômes typiques . . . 43
2.4.3 Un syndrome typique ? . . . 44
2.4.4 Variabilité des profils : au-delà du lobe temporal mésial . . . 46
2.4.5 Influences multifactorielles . . . 47
2.5 Conclusion . . . 47

3 Connectivité Fonctionnelle **51**
3.1 Évolution des conceptions et modèles neurocognitifs . . . 55
3.1.1 Différents courants d'influence . . . 55
3.2 Réorganisations fonctionnelles dans l'épilepsie temporale . . . 61
3.2.1 Paradigme d'activation et principales formes de réorganisation . . . 61
3.2.2 Réorganisation de la connectivité fonctionnelle . . . 64

3.3 Analyse empirique des perturbations fonctionnelles . . . 65
3.3.1 Préambule sur le réseau fonctionnel LMN . . . 66
3.3.2 Étude 1 : Reconfigurations intrinsèques . . . 68
3.3.3 Étude 2 : Reconfigurations extrinsèques . . . 72
3.3.4 Étude 3 : Gradients fonctionnels intégrés . . . 78
3.3.5 Étude 4 : Modulations cliniques et cognitives . . . 81
3.4 Discussion . . . 85
3.4.1 Vulnérabilité intrinsèque . . . 85
3.4.2 Multi-réseaux évoqués par la tâche . . . 86
3.4.3 Défaut d'intégration des réseaux dans l'épilepsie . . . 87
3.5 Conclusion . . . 88

4 Connectivité Structurelle **91**
4.1 Voies de communication . . . 95
4.1.1 Organisation en faisceaux . . . 95
4.1.2 Modèles hodologiques langage-mémoire . . . 96
4.1.3 Potentiel plastique de la matière blanche cérébrale . . . 100
4.2 Réorganisations structurelles dans l'épilepsie temporale . . . 103
4.2.1 Pathologie des réseaux structuraux ? . . . 103
4.2.2 Atteintes structurelles généralisées . . . 103
4.3 Analyse empirique des modifications structurelles . . . 104
4.3.1 Étude 1 : Altérations structurelles typiques . . . 106
4.3.2 Étude 2 : Variabilité et approche individuelle (*manifold*) . . . 111
4.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives . . . 115
4.4 Discussion . . . 118
4.4.1 Modifications micro-structurelles massives . . . 118
4.4.2 Diminution centrifuge des atteintes . . . 119
4.4.3 Influence multidéterminée . . . 120
4.4.4 Liens structure-fonction-cognition . . . 121
4.4.5 Connectome structurel : tractométrie versus connectométrie . . . 123
4.5 Conclusion . . . 124

5 Épilogue **127**
5.1 Discussion générale . . . 127
5.1.1 Synthèse compréhensive . . . 127
5.1.2 Vers un modèle langage-mémoire neurocognitif et interactif . . . 130
5.2 Conclusion générale et perspectives . . . 141

Bibliographie **143**

A Annexes **177**
A.1 Récapitulatif des principaux résultats 177
A.2 Articles publiés 179
A.2.1 Indicateurs cognitifs et machine learning, *Neuropsychologia* (2020) . . 179
A.2.2 Connectivité fonctionnelle repos, *Human Brain Mapping* (2019) 190
A.2.3 Protocole GE2REC, *Brain Imaging and Behavior* (2020) 209
A.2.4 Connectivité structurelle et épilepsie, *Epileptic Disorders* (2018) 228
A.2.5 Description multimodale: étude de cas, *Epileptic Disorders* (2019) . . . 240
A.3 Informations complémentaires 255
A.3.1 Indicateurs cognitifs et variables cliniques 255
A.3.2 Informations patients 259
A.3.3 Description détaillée du réseau LMN 259
A.3.4 Faisceaux langage-mémoire 264
A.3.5 Régions langage-mémoire 266

Liste des Illustrations

1.1 Proposition de continuum entre processus liés au langage et à la mémoire déclarative (modèle L∪M) . . . 8
1.2 Substrat neural langage-mémoire (intersection L∩M) . . . 10
1.3 Cadre d'étude multidéterminé et cognitomique en neurosciences cognitives . . 12

2.1 Épilepsie et réseaux impliqués dans les crises . . . 20
2.2 Performances moyennes des patients sur les 9 indicateurs principaux . . . 31
2.3 Prédiction des profils cognitifs des patients . . . 33
2.4 Performances moyennes des patients sur l'ensemble des indicateurs cognitifs . . 36
2.5 Constellations cognitives observées chez les patients . . . 37
2.6 Analyse détaillée de la composante verbale . . . 39
2.7 Médiation de la relation langage-mémoire par le fonctionnement exécutif verbal 40
2.8 Facteurs cliniques modulatoires . . . 41

3.1 Exemples de précurseurs des différents courant ayant conduit aux conceptions neurocognitives actuelles du fonctionnement cérébral . . . 58
3.2 Description des principales formes de réorganisations fonctionnelles observées dans la TLE . . . 63
3.3 Réseau fonctionnel langage-mémoire (LMN) . . . 67
3.4 Connectogramme des différences significatives de connectivité fonctionnelle par paires (ROI-to-ROI) obtenues chez les patients TLE . . . 70
3.5 Perturbation globale et nodale des *hubs* LMN chez les patients . . . 71
3.6 Reconfiguration des composantes-réseaux sur GE versus REST . . . 75
3.7 Organisation et partition modulaire repos-tâche . . . 77
3.8 Activations/désactivation langage-mémoire (GE) intégrées dans l'espace intrinsèque de référence . . . 80
3.9 Influences cliniques sur la connectivité fonctionnelle . . . 82
3.10 Modulations fonctionnelles de l'efficience cognitive . . . 83

4.1 Classification des différents faisceaux de substance blanche . . . 96
4.2 Principales voies structurelles engagées dans le langage et/ou la mémoire . . . 97
4.3 Identification des faisceaux altérés (FOIs) et *clustering* hiérarchique . . . 110
4.4 Vue d'ensemble des résultats *manifold* au niveau du groupe et de l'individu, au niveau global et local . . . 114

4.5 Principales relations entre modifications structurelles et variables cliniques/cognitives 116
4.6 Manifold global et projection de l'index de latéralisation fonctionnelle frontal . 118

5.1 Profil typique des patients TLE 128
5.2 Similarités entre atteintes structurelles, fonctionnelles et la carte d'intersection fonctionnelle langage-mémoire 129
5.3 Conceptualisation neurocognitive et interactive langage-mémoire (modèle LUM) 132
5.4 Zones de convergence fonctionnelle et structurelle, hiérarchies locales et globales) 136
5.5 Description des dynamiques LUM engagées dans le phénomène de *binding* . . . 139

Liste des abréviations

TLE *Temporal Lobe Epilepsy*
LTLE *Left Temporal Lobe Epilepsy*
LTLE *Right Temporal Lobe Epilepsy*
EZN *Epileptogenic Zone Network*
HS *Hippocampal Sclerosis*
ILAE *International League Against Epilepsy*
LFCE Ligue Française Contre l'Epilepsie
NPE *Neuropsychological Evaluation*
ML *Machine Learning*
GT *Graph Theory*
SD *Standard Deviation*
AMI *Auditory Memory Index*
PFL *Phonological Fluency*
SFL *Semantic Fluency*
NAM *Naming*
DMN *Default Mode Network*
FPN *Fronto-Parietal Network*
SAL *Salience Network*
IRM Imagerie par Résonance Magnétique
BOLD *Blood Oxygenation Level Dependent*
LMN *Language and Memory Network*
ROI *Region Of Interest*
FOI *Fascicle Of Interest*
DTI *Diffusion Tensor Imaging*
CSD *Constrained Spherical Deconvolution*
FA *Fractional Anisotropy*
TWI *Tract Weighted Imaging*
HDLSS *High Dimensional Low Sample Size*
L∪M *Language/Union/Memory*
EMB *Embodiment*
FORM *Formulation*
INT *Internalization*

Préambule

Cette thèse s'articule autour de cinq chapitres. Un Prologue introduit et situe le contexte théorique, la problématique ainsi que les objectifs généraux de la thèse.

Trois chapitres sont ensuite rédigés sous le même format. Chaque chapitre débute par le cadre théorique correspondant à une revue de littérature actuelle et spécifique à la problématique abordée dans le chapitre. La revue de littérature est suivie d'une partie « analyse empirique » rapportant les expérimentations réalisées et les principaux résultats obtenus dans le cadre du chapitre en question. Les résultats sont ensuite discutés à la lumière des observations antérieures. Tout au long des chapitres, le lecteur peut se référer à des encarts (Box) qui fournissent des informations théoriques et méthodologiques générales et complémentaires. A l'issue de chacun des chapitres se trouvent des points clés qui soulignent les informations essentielles. Un tableau récapitulatif général des objectifs, méthodes employées et résultats obtenus est également proposé en Annexe (Annexe A.1)

Enfin, un Épilogue comprenant une discussion et une conclusion générale vis-à-vis du cadre théorique annoncé au départ ouvre vers les perspectives qui peuvent faire suite à ce travail de thèse.

Cette thèse a été financée par le Ministère de la Recherche (Bourse MENRT: 2017-2020). Elle s'intègre dans un projet global, le projet REORG dirigé par le Pr. Monica Baciu (ANR-17-CE28-0015-01) et a également bénéficié du soutien financier de Neurocog (ANR-15-IDEX-02). Les membres de l'équipe REORG ont contribué à l'élaboration de ce travail de thèse et ce, sur différents aspects : – *Acquisitions IRM* : Emilie Cousin (IR, Ph.D) et Cédric Pichat (IE), Laurent Lamalle (Ph.D), Irène Tropès ou encore Johan Pietras à la Plate-forme IRM 3T IRMaGe du CHU Grenoble-Alpes ; – *Traitement de données et analyses statistiques* : Laurent Torlay (IE), Félix Renard (IR, Ph.D), Cédric Pichat (IE), Sonja Banjac (Ph.D candidate), Arnaud Attyé (MD, Ph.D), Sophie Achard (Ph.D) ; – *Clinique de l'épilepsie* : Philippe Kahane (PU-PH, MD), Lorella Minotti (MD), Chrystèle Mosca (Neuropsychologue) au CHU Grenoble-Alpes.

Elle a également été en partie réalisée en collaboration avec l'Université McGill, *Montreal Neurological Institute* (MNI) et sous la supervision du Pr. Boris Bernhardt (MD, Ph.D) dans le cadre d'une visite de recherche de 4 mois.

Les expérimentations ont été pratiquées dans le respect de la réglementation des droits des personnes (RGPD) et sur la base du volontariat. Les participants (témoins comme patients) ont fourni un consentement écrit de participation aux études, approuvé par un comité d'éthique (CPP : 09-CHUG-14/ANSM [ID RCB] 2009-A00632-55).

Prologue 1

1.1 Cadre théorique de la thèse

Les observations neuropsychologiques de patients présentant des lésions dans les « régions du langage » et des symptômes dans le domaine de la mémoire - et *vice versa* - constituent un scénario fréquemment rapporté et ce, dans divers troubles neuropsychiatriques[1] comme dans l'épilepsie du lobe temporal notamment (e.g. Everts et al., 2010; Jaimes-Bautista et al., 2015). Les modèles neurocognitifs traditionnels ont cherché à décrire les régions cérébrales impliquées ou « spécialisées » dans certains types de fonctions mais n'apportent qu'une vision parcellaire du fonctionnement cérébral ainsi que de ses dysfonctionnements. Le changement de paradigme récent vers l'étude de la connectivité, du connectome[2] structurel et fonctionnel (Box 1.3), apporte quant à lui une vision complémentaire et unificatrice de l'architecture cérébrale. En effet, et fort de cette approche centrée sur les interconnexions et réseaux qui unissent les différentes régions cérébrales, deux fonctions initialement perçues comme disparates - la production du langage et la mémoire épisodique, par exemple - peuvent maintenant être appréhendées de manière unifiée. La prise en considération de configurations plus larges, supposant des interactions entre différents domaines cognitifs, apparaît actuellement nécessaire afin de mieux rendre compte des troubles présentés par les patients. Elle offre par ailleurs la possibilité de concevoir de nouveaux modèles intégratifs et dynamiques du fonctionnement typique, reflétant la réelle complexité et la subtilité des processus qui sous-tendent la quintessence des comportements humains.

1.1.1 Langage et Mémoire ou Langage-Mémoire ?

1.1.1.1 De la production du langage à la mémoire déclarative

Le langage et la mémoire à long terme verbale (ou mémoire « déclarative »; Tulving, 1972) sont deux fonctions essentielles aux comportements quotidiens. Les premières études et descriptions scientifiques remontent à un peu plus d'un siècle (Hermann Ebbinghaus, 1885 pour la mémoire ; Ferdinand de Saussure, 1916 et son célèbre Cours de Linguistique générale) et elles continuent d'inspirer les conceptions modernes (e.g. Schwering et MacDonald, 2020). A l'origine, ces fonctions ont été étudiées par deux communautés scientifiques distinctes, les linguistes (sciences du langage) d'une part et les chercheurs en Psychologie

[1] Par exemple, des troubles langagiers dans le MCI amnésique (Jokel et al., 2019); des troubles mnésiques dans l'aphasie post-AVC (Schuchard & Thompson, 2014) ou encore chez des patients psychotiques souffrant d'hallucinations auditives (Ćurčić-Blake et al., 2017)

[2] Le terme connectome (voir Box 1.3) a été co-introduit par Sporns et al. (2005) et Hagmann (2005). En 2010, seules 28 études étaient référencées sur Pubmed avec pour mot clé « connectome » contre 1,252 en 2019.

et sciences cognitives d'autre part, contribuant probablement à cloisonner, tout au moins initialement, l'étude de ces fonctions. Les modélisations neurocognitives contemporaines tendent à aborder aujourd'hui encore ces fonctions de manière séparée. Ainsi, différents concepts ou construits ont été introduits pour chacun de ces domaines d'étude, dont certains semblent conceptuellement imbriqués (cf. Box 1.1 et 1.2).

Bien que ces deux fonctions puissent être considérées comme antipodiques pour plusieurs raisons[3], elles présentent néanmoins une intrication certaine. Leur interaction se manifeste, par exemple, chez les enfants dont la mémoire verbale est limitée par leurs compétences linguistiques (Klemfuss, 2015) ou chez les personnes bilingues pour lesquelles le langage fait partie intégrante des souvenirs encodés, facilitant (ou non) leur récupération (Larsen et al., 2002; Marian & Neisser, 2000). Ces observations suggèrent que la communication langagière repose non seulement sur des processus linguistiques mais également sur la récupération, et *vice versa*.

Box 1.1 Définitions cognitives « traditionnelles » associées aux principaux construits relatifs au langage

Le **langage** est une capacité naturelle, intrinsèque et universelle humaine de construction de codes (via la détection et l'utilisation de régularités sonores). Elle implique des capacités sensori-motrices de perception et de production spécialisées, ainsi que des capacités de décodage et de compréhension de ces codes (symbolique partagée). La **production** du langage est le signal physique ou l'ensemble des programmes moteurs utilisés pour transmettre le langage, parfois appelé processus d'externalisation ou d'épellation. La production orale du langage nécessiterait, entre autre, des processus syntaxiques et d'articulation. La **syntaxe** comprend les règles d'organisation des éléments - mots, segments de mots, phrases - permettant de générer des structures combinatoires et hiérarchiques. La **compréhension** est un terme qui englobe différents processus permettant de construire la signification d'une phrase ou encore d'un discours. Souvent considérée comme l'étape ultime du langage avec la pragmatique, elle implique divers processus, de la phonologie à la syntaxe, ainsi que l'intégration de nouvelles connaissances à celles préexistantes. En ce sens, elle fait également appel à la mémoire sémantique (Box 1.2).[a]

[a] **NB.** Les définitions proviennent principalement du Dictionnaire de l'American Psychological Association. Il s'agit de construits généraux, dont les définitions peuvent varier d'un théoricien à un autre.

[3] Dans l'étymologie même des termes, le langage vise l'externalisation (produire, du latin *producere* (« mener en avant » ; faire connaître) contre l'internalisation pour la mémoire (en-coder; transcrire vers l'intérieur, en suivant un code). Au niveau cognitif, le langage semble être une fonction impliquant des processus « domaine(s)-spécifique(s) » (propres aux domaine langagier, par exemple la syntaxe : Zaccarella et Friederici, 2015) ; tandis que la mémoire est plutôt qualifiée de fonction transversale impliquant alors des processus « domaine(s)-généraux » (Campbell & Tyler, 2018). Au niveau neural, les modèles neurocognitifs développés montrent l'importance de régions cérébrales latérales et néocorticales (isocortex) pour les régions du langage et notamment en lien avec la production, contre des régions plutôt mésiales et allocorticales pour la mémoire (et *a fortiori* la mémoire épisodique).

Box 1.2 Définitions cognitives « traditionnelles » associées aux principaux construits relatifs à la mémoire

La **mémoire** représente la capacité à maintenir des informations ou des représentations d'une expérience passée, basée sur les processus mentaux d'encodage, de rétention et de récupération ou de réactivation. Elle peut être distinguée en fonction de la durée de rétention (**court terme** *versus* **long terme**) et du degré de « conscientisation » ou d'attention accordée au processus de mémorisation (**implicite** *versus* **explicite**). La **mémoire de travail** concerne la capacité à maintenir et manipuler à court terme des informations nécessaires à l'exécution de tâches cognitives complexes d'apprentissage, de raisonnement ou encore de compréhension. Elle appartient à un ensemble plus large, le fonctionnement exécutif couvrant des concepts comme l'inhibition ou encore la flexibilité mentale. La **mémoire de travail verbale** implique un système de planification de l'énoncé, d'ordonnancement d'items verbaux à plusieurs niveaux (mots, phonèmes et gestes articulatoires) et de maintien de ce qui doit être produit. La définition de la mémoire de travail verbale apparaît donc conceptuellement proche de celle de la syntaxe. La **mémoire déclarative** intervient dans le maintien des informations sur des faits/connaissances ou des évènements pendant une période de temps significative (mémoire à long terme) et le rappel conscient des informations. Elle est généralement divisée en deux sous-types : la mémoire sémantique et la mémoire épisodique. La **mémoire sémantique** comprend les connaissances générales et factuelles sur le monde et concepts abstraits (**conscience noétique**). Cette « forme de mémoire » permet de donner du sens à l'information et/ou de s'engager dans des processus cognitifs tels que la reconnaissance d'objets ou l'utilisation du langage. La **mémoire épisodique** évoque le souvenir d'évènements personnellement vécus, associés à un moment et à un lieu particulier. Elle implique le sentiment de conscience de soi (ou **conscience autonoétique**). En plus du rappel conscient d'événements passés, la mémoire épisodique implique un « **voyage mental dans le temps** » , c'est-à-dire une projection dans le passé et/ou dans le futur.[a]

[a] **NB.** Les définitions proviennent principalement du Dictionnaire de l'American Psychological Association. Il s'agit de construits généraux, dont les définitions peuvent varier d'un théoricien à un autre. Certains construits semblent se chevaucher avec ceux traditionnellement associés au langage.

1.1.1.2 Coévolution langage-mémoire

L'organisation cognitive du langage dépend d'un fort couplage interactif entre les processus spécifiques au domaine verbal (connaissances lexicales, grammaticales et pragmatiques) et des processus transversaux tels que la mémoire épisodique et sémantiques, les capacités attentionnelles ou encore celles liées à la cognition sociale (e.g. Myachykov et al., 2013 pour un numéro spécial sur le sujet). Concernant la mémoire, les deux formes de mémoire à long terme traditionnellement décrites, « épisodique » et « sémantique » (Box 1.2), sont

classiquement catégorisées comme des formes plus ou moins distinctes[4] de « mémoire déclarative » ou « déclarable », exprimant déjà l'hypothèse d'une relation étroite avec le langage. Si le lien entre le langage et la mémoire est au moins implicite dans le concept de mémoire sémantique, sa relation avec la mémoire épisodique n'est pas si évidente.

Le voyage mental dans le temps (*mental time travel*) - considéré comme dépendant de la mémoire épisodique - est une (re)création de l'esprit[5] dont l'évolution conjointe avec les capacités langagières aurait permis la sophistication nécessaire à l'élaboration de la pensée complexe[6] (Corballis, 2019). Cette coévolution (i.e. développement simultané et conjoint du langage et de la mémoire épisodique) pourrait avoir émergé de la construction d'une « niche cognitive »[7] propre à l'Homme, dès l'apparition des premiers sons produits par le genre *Homo* il y a quelques 2.5 millions d'années (Corballis, 2019). Théorie explicative du développement de la cognition humaine, la niche cognitive aurait permis l'émergence des fonctions cognitives de haut niveau qui caractérisent notre espèce (Pinker, 2010). D'un point de vue individuel, le co-développement langage-mémoire aurait permis l'enrichissement de compétences telles que l'abstraction conceptuelle, la catégorisation ou encore le raisonnement mental[8]. D'un point de vue social cette coévolution aurait facilité la coopération entre congénères[9] *via* le partage de connaissances et d'expériences.

[4] La dichotomie initiale entre mémoire sémantique et mémoire épisodique a ensuite été revue par Tulving (Tulving, 1985). La distinction est moins nette et n'est plus basée sur le contenu des souvenirs (connaissance versus épisodes), mais plutôt sur la conscience de l'expérience personnelle (conscience autonoétique) ou la conscience des états du monde (conscience noétique).

[5] Par exemple d'après Tulving (1982), la mémoire est le produit d'une création entre des indices contextuels provenant de l'ici et maintenant et la récupération de traces mnésiques antérieures entrant en résonance avec ces indices (ecphorie synergétique). Ces voyages mentaux dans le passé reposent sur des mécanismes similaires à ceux permettant une projection dans le futur et impliquent, par définition, la simulation d'évènements jamais vécus et imaginaires (pensée future épisodique; Lehner et D'Argembeau, 2016). En raison des fortes relations entre la mémoire et l'élaboration de pensées imaginaires. Conway et Loveday (2015) proposent, par exemple, de parler plus largement de *Remembering Imagining System*.

[6] Le développement de la mémoire épisodique remonte à une époque plus lointaine et préalable à l'évolution du langage et ne peut être considéré comme dépendant du langage. Néanmoins, à un moment donné, le système s'est inévitablement adapté pour intégrer le langage dans la mémoire à long terme.

[7] Initialement proposé par DeVore et Tooby (1987), le terme de « niche cognitive » est défini par Pinker comme des stratagèmes cognitifs, testés, affinés et sélectionnés par un retour d'information, par opposition à des compétences évolutives issues de mutations ajustées au fil des générations (Pinker, 2010). Le concept repose sur l'Effet Baldwin (1896), mécanisme de sélection par apprentissage qui ne se limite pas aux facteurs génétiques.

[8] Les pensées, assemblées en structure mentales langagières de plus en plus complexes et élaborées pourraient avoir largement contribué à enrichir les représentations en mémoire. « *Certains pouvoirs, tels que la conscience de soi, l'abstraction, etc., sont propres à l'Homme, il se peut fort bien qu'ils soient le résultat accidentel d'autres facultés intellectuelles très avancées ; et là encore, ils sont principalement le résultat de l'utilisation continue d'un langage très développé* ». - Darwin (1871).

[9] Le langage est perçu comme l'élément fondateur de la communication sociale humaine (e.g. Pinker, 2010). Le Mythe de la tour de Babel, dont la construction restera inachevée parce que les Hommes ne se comprennent plus, est considéré comme l'illustration même de cette importance du langage dans la coopération.

1.1.1.3 Mémoire de travail, fonction unificatrice ?

L'élaboration de ces fonctions cognitives de « haut niveau » issue du co-développement langage-mémoire, qu'elle serve à titre individuel ou collectif (*common ground*[10]), est traditionnellement associée à la manipulation mentale de représentations impliquant en particulier la mémoire de travail (Reuland, 2017; Box 1.2). Ces capacités de mémoire de travail se sont étendues chez l'Homme, incluant notamment le discours intérieur (*inner speech*) favorisant ainsi la répétition et l'accès à la conscience aux informations verbales (Carruthers, 2013). Ainsi, en facilitant l'introspection consciente, la mémoire de travail peut servir de fonction unificatrice entre la production du langage et la mémoire déclarative en permettant l'accès flexible et conscient au contenu des représentations en mémoire à long terme (Brown-Schmidt et Duff, 2016; et voir Schwering et MacDonald, 2020, pour un rapport approfondi et actuel de la mémoire de travail verbale).

Dans le contexte d'un cerveau prédictif[11], la mémoire de travail a pour rôle la sélection optimale des programmes d'action par rapport à la prédiction des résultats futurs attendus. Ces prédictions émanent de l'état antérieur, estimé à partir de l'échantillonnage et de l'évaluation de différents canaux sensoriels et internes (Parr et Friston, 2017). La mémoire de travail est alors étroitement liée à la fois aux stimuli externes (sensations et percepts intégrés et incarnés : *Embodiment* ; Figure 1.1) et internes (croyances, représentations mentales épisodiques et conceptuelles internalisées : *Internalization* ; Figure 1.1). Sur la base de ces informations multimodales, elle planifie et ordonne les séquences d'actions (*Formulation*; Figure 1.1) et ce de façon flexible, incluant une constante mise à jour (Schwering et MacDonald, 2020). La mémoire de travail (verbale) semble ainsi au cœur des processus d'externalisation et d'internalisation, sous-jacents aux comportements langage-mémoire (à l'intersection langage-mémoire; L∩M; Figure 1.1). Afin de rendre compte de l'organisation de ces processus d'externalisation et d'encodage interne, nous proposons la description d'un modèle neurocognitif langage-mémoire (modèle L∪M pour *Language/Union/Memory*) impliquant trois dimensions principales : *Embodiment-Formulation-Internalization* en interaction (Figure 1.1); pour une illustration théorique et « cognitive » du modèle; voir Figure 5.3 dans l'Épilogue pour une description neurocognitive complète).

[10] Au niveau cognitif et comme base de l'interaction interpersonnelle via le langage chez l'Homme, le concept de « *common ground* » introduit par Clark et Marshall (1981) peut permettre d'appréhender cette vision unifiée du langage et de la mémoire. Les individus communiquent entre eux en s'appuyant sur un ensemble commun de croyances, d'idées et de connaissances, tout en faisant des hypothèses sur les perspectives de leurs interlocuteurs. Tous ces éléments constituent le « *common ground* ». Dans le contexte de cette théorie du *common ground*, Horton (2007) avance que les informations de la mémoire de travail, telles que l'identité du partenaire du discours courant, entrent en résonance avec les informations de la mémoire épisodique à long terme de manière rapide et automatique pour permettre un discours adapté.

[11] En accord avec la théorie du cerveau prédictif, le cerveau effectue en permanence des prédictions sensorielles et cognitives afin de générer et d'actualiser une représentation mentale de l'environnement (e.g. Rao et Ballard, 1999; Barrett et Simmons, 2015; ou encore Friston et Kiebel, 2009 qui introduit le concept de « *free energy principle* » comme mécanisme à l'origine).

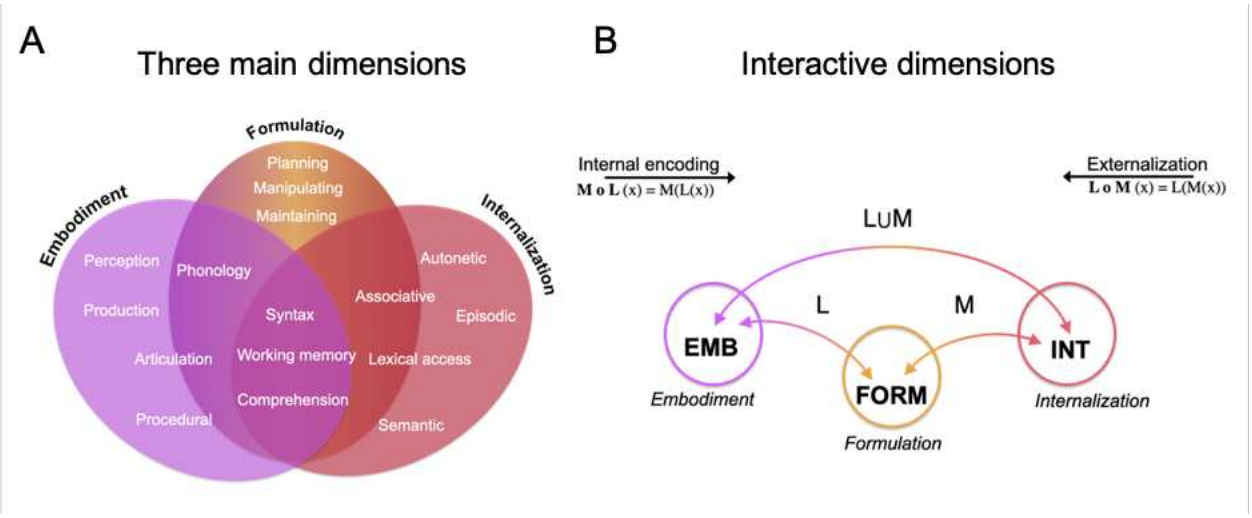


Figure 1.1: Proposition de continuum entre processus liés au langage et à la mémoire déclarative (modèle L∪M)

A. Illustration des dimensions principales du modèle L∪M (*Language/Union/Memory*) sous forme de diagramme de Venn et composé de trois ensembles à la fois distincts (variance propre) et inter-reliés (variance commune). L'encapsulation de ces ensembles forme l'union des comportements langage-mémoire (L∪M); tandis que les chevauchements forment l'intersection langage-mémoire (L∩M). Le sous-ensemble *Embodiment* (EMB) comprend les mécanismes en lien avec la dimension sensori-motrice du langage en tant que processus incarné et pas uniquement passif. *Formulation* (FORM) fait référence aux différents processus sous-jacents à l'organisation, à l'élaboration et au maintien actif des représentations langage-mémoire. La dimension *Internalization* (INT) comprend les opérations latentes qui permettent l'intégration des représentations mentales multimodales et à haute-dimension. De manière simplifiée, ces trois modules peuvent être présentés comme « récepteur-transmetteur cognitif » (pour EMB), « contrôleur-gestionnaire » (pour FORM) et « transformateur-associatif » (pour INT). Cette conceptualisation s'approche de celle de Berwick et al. (2013) en terme de modules, mais propose une vision interactive et intégrative des processus associés au langage et à la mémoire. Les termes traditionnellement associés au langage et/ou à la mémoire (liste non exhaustive; Box 1.1 et 1.2 pour une définition) ont été organisé sur les trois dimensions principales interreliées (EMB-FORM-INT). B. Modèle putatif des liens dynamiques entre la production du langage et la mémoire déclarative en fonction des trois dimensions principales (modèle oblique et sous forme de fonction composite). L'encodage interne, impliqué dans la compréhension verbale par exemple, consiste à encoder les entrées déclaratives (INT) *via* une écoute plus ou moins attentive d'indications verbales (impliquant les dimensions EMB et FORM). Ici, le langage alimente la mémoire (MoL). L'externalisation, dans sa forme la plus aboutie, amène à la production du langage impliquant une mise en correspondance des représentations et pensées verbales internes (INT) avec les formes de sortie ordonnées correspondantes (impliquant ainsi une manipulation FORM et EMB jusqu'à l'évocation verbale). Ici, la mémoire alimente le langage (LoM). Ces trois modules inter-reliés engagent des opérations latentes, réalisées en parallèle et exécutées soit automatiquement, soit de manière ciblée pour assurer le lien et la dynamique entre le langage et la mémoire. L'efficience des communications est soutenue par un dialogue constant entre ces trois modules, impliquant des prédictions, un maintien et une mise à jour des représentations, aux différents niveaux.

Par ailleurs, la mise en défaut des différentes propriétés liées à la mémoire de travail comme la prédiction, la mise à jour et/ou la manipulation *online* peut expliquer l'apparition de certains phénomènes émanant du chevauchement inter-fonctions langage-mémoire. Les paraphasies sémantiques peuvent être en effet consécutives à une mise en défaut du système de mémoire de travail, engendrant une contamination de la production par la mémoire à long terme (MacDonald, 2013). Une autre illustration concerne la production de faux souvenirs épisodiques et confabulations, décrits comme le reflet d'une distorsion de

jugement des processus prédictifs et/ou décisionnels de mémoire de travail, par souci de cohérence du discours par exemple (Conway & Loveday, 2015).

1.1.1.4 Substrat cérébral partagé

Sur le plan comportemental, les fonctions langagières et mnésiques apparaissent donc unifiées et imbriquées et ne peuvent être perçues comme deux fonctions totalement isolées. Parallèlement à la façon dont la cognition a été étudiée, c'est-à-dire en décomposant des fonctions en différents processus spécifiques et relativement cloisonnés, l'étude de leur substrat cérébral a été réalisée de façon isolée (Moscovitch et al., 2016). Or, au niveau neural, certaines évidences vont également en faveur d'un chevauchement inter-fonctions. En effet, certaines recherches ont mis en évidence un substrat commun entre la production du langage et la mémoire de travail verbale par exemple (e.g. Acheson et al., 2010). En revanche, très peu d'études à notre connaissance n'ont été dédiées plus largement à l'identification de territoires communs entre langage et la mémoire déclarative à long terme, notamment épisodique. L'examen des méta-analyses issues des termes relatifs au langage et/ou à la mémoire permet toutefois d'apporter une première approximation des relations entre ces deux fonctions, ainsi qu'entre les différents construits associés (Figure 1.2). Sans apporter d'informations sur la manière dont ces fonctions sont inter-reliées sur le plan cérébral, l'identification de ces territoires communs montre tout de même la présence de zones de convergence, pouvant exprimer une certaine coopération et intégration neurale conjointe.

En accord avec la littérature, ces observations issues des méta-analyses en neuroimagerie fonctionnelle mettent l'emphase sur le concept de mémoire de travail à l'intersection des fonction langage-mémoire (Schwering & MacDonald, 2020) et donc au centre des interactions. Dans le même sens, les régions cérébrales communes semblent être des régions principalement associées aux processus exécutifs (voir Acheson et al., 2011) et correspondent en grande partie à l'architecture cérébrale de la mémoire de travail (Eriksson et al., 2015 pour une revue). Toutefois, d'autres régions cérébrales, et notamment des régions temporales et hippocampiques, sont également considérées comme zones de convergence (en accord avec certaines propositions récentes ; e.g. Covington et Duff, 2016). Or, ces structures sont spécifiquement altérées et dysfonctionnelles dans l'épilepsie du lobe temporal, dont le profil neuropsychologique s'articule fréquemment autour de troubles langagiers et mnésiques conjoints (e.g. Stemmer et Whitaker, 2008 pour un chapitre; Alessio et al., 2006; Jaimes-Bautista et al., 2015 pour des études expérimentales).

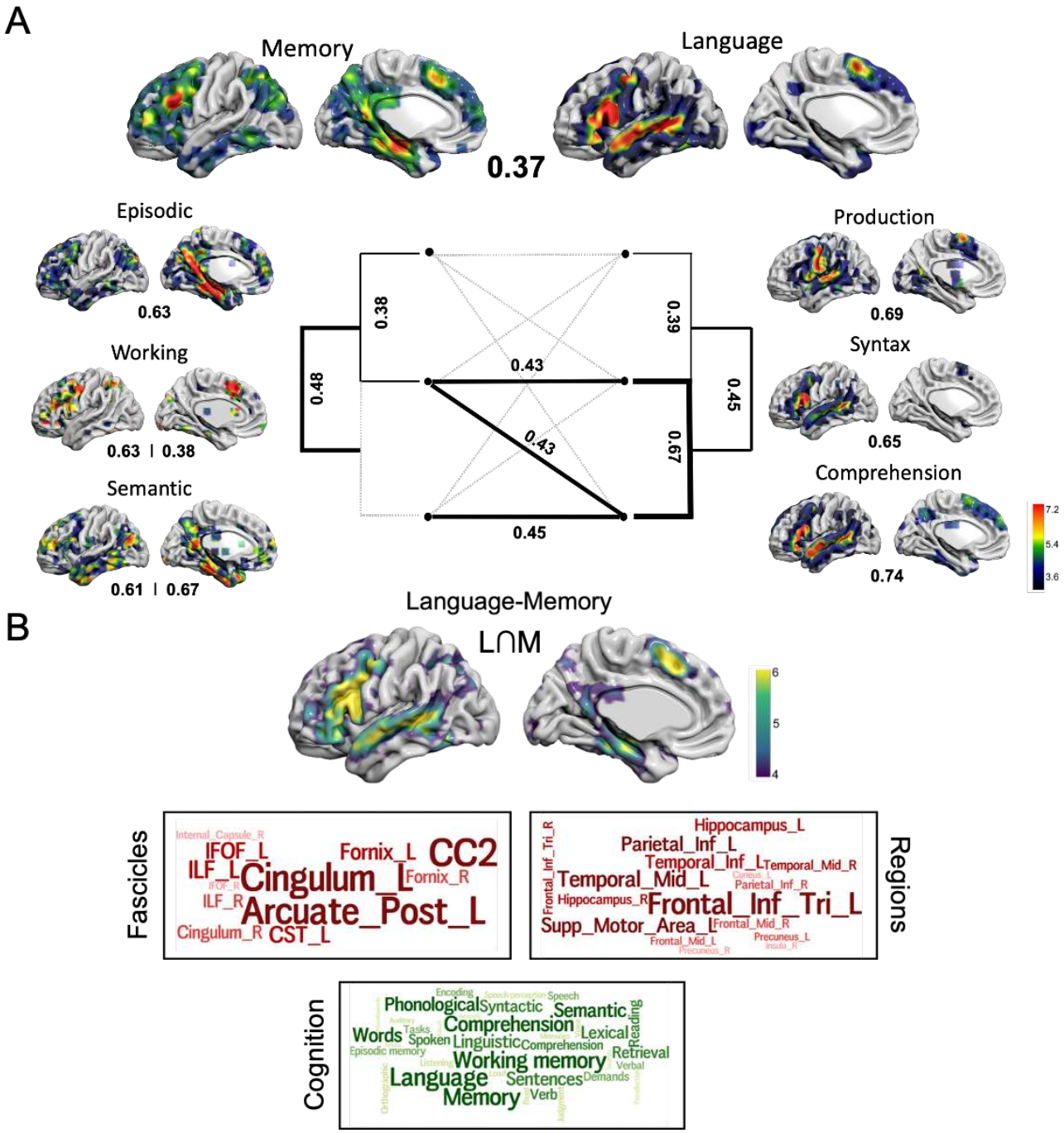


Figure 1.2: Substrat neural langage-mémoire (intersection L∩M)
A. Cartes fonctionnelles méta-analytiques issues de Neurosynth et relatives aux principaux construits associés à la mémoire déclarative et au langage. Les différents liens intra- et inter-fonctions sont estimés au travers des corrélations entre les cartes (seules les corrélations les plus élevées sont reportées). **B**. Représentations *wordcloud* des principaux faisceaux de substance blanche (Natbrainlab), régions corticales (Atlas AAL) et construits cognitifs associés aux études IRMf intégrées à Neurosynth et significativement liés à la carte fonctionnelle provenant de l'intersection langage-mémoire (carte fonctionnelle L∩M). Plus la taille des termes est importante, plus ils sont liés à la carte d'intersection langage-mémoire.

1.2 Problématique et objectifs de la thèse

Nous soutenons que le langage et la mémoire, de la production à l'internalisation d'épisodes, sont deux construits imbriqués et doivent être étudiés comme tels. Ces fonctions ont évolué conjointement et les mécanismes partagés sont sous-tendus par des régions et faisceaux communs qui pourraient faciliter la convergence des informations langagières et mnésiques. Ce sont les interactions, en particulier, qui facilitent le comportement langage-mémoire unifié et fluide tel que nous l'expérimentons au quotidien. L'identification de territoires communs est donc une première étape, mais seule l'étude de la connectivité permettra d'appréhender l'articulation inter-fonctions.

Cette relation bidirectionnelle et complexe entre la production du langage et la mémoire déclarative n'a que peu été investiguée et mérite d'être examinée davantage, notamment avec une approche basée sur la connectivité. L'étude de patients qui présentent des troubles langage-mémoire, comme dans le cas de l'épilepsie du lobe temporal, est par ailleurs une façon d'aborder ces relations - *via* la pathologie. Des troubles du langage et de la mémoire ont, en effet, été objectivés et décrits chez ces patients, mais généralement de manière indépendante et restent à préciser.

- Le 1er axe de ce travail de thèse visera donc à identifier et caractériser les troubles présentés par les patients au niveau cognitif et ce, de façon combinée et en interaction (liens inter-fonctions ; **Chapitre 2**)
- Le 2ème axe aura pour objectif d'apporter des informations complémentaires sur les réorganisations neurocognitives du réseau fonctionnel langage-mémoire. Ces informations proviendront de l'étude de la connectivité fonctionnelle, au repos comme en tâche (impliquant une composante langage-mémoire ; **Chapitre 3**)
- Le 3ème axe aura pour objectif de caractériser les principales altérations des faisceaux de substance blanche qui pourraient expliquer, sur le plan structurel, les troubles observés (**Chapitre 4**)

Dans ce cadre, l'analyse des troubles neurocognitifs présentés par les patients aura un double objectif: (1) une meilleure description et compréhension de la pathologie ainsi que de ses conséquences neurocognitives (Box 1.3) ; et (2) développer un modèle interactif des relations langage-mémoire, enrichi notamment par l'observation des dysfonctions.

Cette thèse s'inscrit dans le cadre multimodal et multidéterminé des neurosciences cognitives. En effet, nous examinons les principales composantes et dimensions constitutives du cadre d'étude neurocognitif (Cognition-Fonction-Structure ; Figure 1.3). *In fine*, nous chercherons à mettre en relation les observations issues des différentes dimensions afin de proposer une synthèse multimodale et compréhensive des troubles présentés par les patients (i.e. avec une approche cognitomique; Box 1.3). Nous proposerons également une conceptualisation neurocognitive des relations inter-fonctions et notamment langage-mémoire (**Épilogue**, Figure 5.3). Nous abordons ces différents objectifs à travers l'analyse de la connectivité qui offre une fenêtre d'exploration unique. L'étude des réseaux cognitifs

est réalisée sur la base d'indicateurs neuropsychologiques standards utilisés en routine clinique pour l'épilepsie. La connectivité cérébrale fonctionnelle et structurelle est dérivée de données IRM multimodales (IRM anatomique, IRMf de repos/de tâche et IRM de diffusion) et estimée sur une échelle méso-macroscopique (Box 1.3). L'étude des patients est réalisée en comparaison à celle de sujets contrôles appariés. Enfin, nous nous saisissons d'outils statistiques actuels tels que différentes méthodes issues de l'apprentissage statistique (ou *machine learning*; Box 2.3) et de la théorie des graphes (Box 2.4) pour réaliser les analyses.

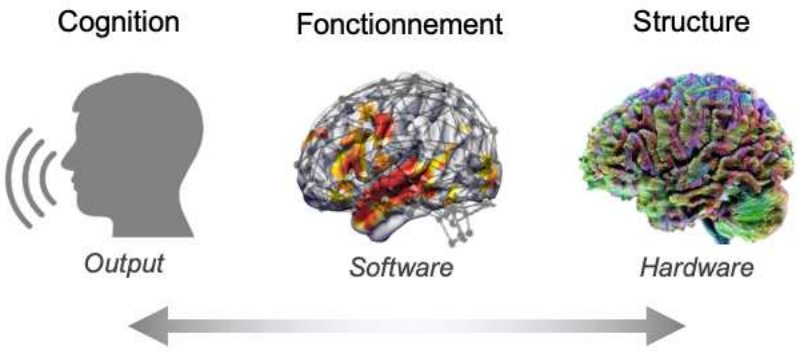


Figure 1.3: Cadre d'étude multidéterminé et cognitomique en neurosciences cognitives
Illustration des différentes dimensions neurocognitives abordées dans cette thèse : cognition (manifestations cognitives et comportementales ; *Output*), fonctionnement (traitements interactifs, notamment via des systèmes d'inhibition-excitation, feedback-feedforward, parallèles et sériels ; *Software*) et structure (tissu biologique composé principalement de matière grise et du câblage de matière blanche ; *Hardware*). Les interfaces sont complexes et bidirectionnelles, les déterminants s'influencent mutuellement.

Box 1.3 Du Connectome au Cognitome

Le **connectome** représente la **cartographie** des **connexions neurales**, qui peuvent être estimées à différentes échelles. L'échelle dite **macroscopique** représente les caractéristiques observables « à l'oeil nu », par opposition à **microscopique** (visibles uniquement au microscope). L'échelle **mésoscopique** se situe entre les échelles macro et microscopiques. L'étude du connectome s'intègre plus globalement dans la science des connexions cérébrales (**hodologie**). Le connectome cérébral peut être dérivé notamment de la connectivité fonctionnelle et/ou structurelle et diverses méthodes statistiques ont été développées pour analyser les cartes et matrices qui en résultent, comme la **théorie des graphes**. La **connectivité fonctionnelle** concerne l'enregistrement et l'analyse des connexions fonctionnelles entre différentes régions cérébrales au cours d'une **activité** ou au **repos** (mesurée *via* l'IRM fonctionnelle, par exemple). Elle peut être estimée par différentes méthodes et mesures de cohérence, le plus souvent par l'estimation des **corrélations** entre signaux temporels extraits de régions cérébrales particulières (*times series*). La **connectivité structurelle** représente l'estimation de la connectivité liée aux **fibres de matière blanche** qui connectent les différentes régions cérébrales. Elle peut être estimée à partir de l'IRM de diffusion et notamment au travers d'analyses de **tractographie** permettant de recréer et visualiser les voies neurales. Enfin, le **cognitome** constitue

une notion élargie du concept de connectome et qui ne se focalise pas uniquement sur l'identification de la topographie mais également sur les conséquences et **implications cognitives et neuropsychologiques** des caractéristiques liées à l'architecture cérébrale. Ainsi, le cognitome réfère à la notion d'**efficience cognitive** et s'intègre dans le cadre des neurosciences cognitives ou « **neurocognition** ».

Points Clés 1

- Le langage et la mémoire ont évolué conjointement (coévolution).
- Les construits neuropsychologiques associés au langage et à la mémoire déclarative se chevauchent.
- Ces fonctions partagent un substrat neurologique commun.
- Les capacités langagières et mnésiques sont par ailleurs fréquemment et conjointement altérées chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal (TLE).
- La connectivité (cérébrale et/ou cognitive) permet d'estimer les relations est ainsi un outil précieux et adapté pour préciser les liens inter-fonctions, notamment dans le cadre de la pathologie TLE.

Épilepsie temporale 2

Cognitio

L'épilepsie, considérée au départ comme une pathologie divine, n'a été reconnue comme pathologie neurologique et curable qu'à partir de la fin du XIX^{e} siècle. A cette époque, le développement de la neurologie moderne et des instruments de mesure, comme l'électroencéphalogramme (1875-1920) ont contribué à identifier et à étudier le dérèglement cérébral induit par les crises épileptiques et ainsi, au fil du temps, plusieurs maladies épileptiques ont été décrites. Une de ces formes d'épilepsies est l'épilepsie dite « focale », dont l'origine des crises n'implique initialement qu'une partie circonscrite du cerveau. Ces dernières années, et parallèlement à l'avènement des analyses de la connectivité cérébrale, l'épilepsie focale a connu une importante redéfinition de ses concepts principaux. Par exemple, le tissu cérébral dysfonctionnel et pourvoyeur de crises, traditionnellement appelée zone épileptogène, est maintenant conceptualisé comme un réseau épileptogène, certes localisé à un stade initial mais dynamique et engageant à terme une large portion du cortex. Ainsi, l'épilepsie focale est maintenant conçue comme une pathologie des réseaux cérébraux, impliquant de potentiels déséquilibres et altérations de la connectivité cérébrale fonctionnelle et structurelle. Ces perturbations peuvent être symptomatiques sur le plan cognitif et ce, à distance des crises. En effet, des troubles neuropsychologiques durables sont observés en période inter-critique et semblent être la manifestation de mécanismes d'adaptation et de reconfiguration des réseaux cérébraux sur une large échelle (i.e. mécanismes de neuroplasticité). *A fortiori*, l'épilepsie du lobe temporal, forme la plus fréquente et la plus pharmaco-résistante d'épilepsie focale, est associée à des agressions épileptiques régulières, engageant ces mécanismes de neuroplasticité de façon chronique et une reconfiguration durable du fonctionnement cognitif. Dans ce chapitre, nous évoquons les fondements cérébraux impliqués dans la genèse et le maintien des crises épileptiques, notamment temporales, dans une perspective connectomique. Nous proposons ensuite une description détaillée du phénotype cognitif associé aux patients temporaux pharmaco-résistants.

Sommaire

2.1 Épilepsies focales systémiques 19
2.1.1 Épilepsie comme pathologie des réseaux 19
2.1.2 Plasticité réactive induite 21
2.2 Épilepsie du lobe temporal 22
2.2.1 Spécificités des réseaux épileptogènes 22
2.2.2 Au-delà des réseaux épileptogènes temporaux 24
2.2.3 Épilepsie réfractaire 24
2.2.4 Évaluation neuropsychologique clinique et cognitive 26
2.3 Analyse empirique du phénotype cognitif 28
2.3.1 Étude 1 : Signatures cognitives 29
2.3.1.1 Populations et méthodologie 30
2.3.1.2 Résultats 32
2.3.2 Étude 2 : Réseaux cognitifs 34
2.3.2.1 Populations et méthodologie 35
2.3.2.2 Résultats 36
2.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives 40
2.3.3.1 Populations et méthodologie 40
2.3.3.2 Résultats 40
2.4 Discussion 42
2.4.1 Sensibilité du bilan neuropsychologique 42
2.4.2 Plusieurs symptômes typiques 43
2.4.3 Un syndrome typique ? 44
2.4.4 Variabilité des profils : au-delà du lobe temporal mésial 46
2.4.5 Influences multifactorielles 47
2.5 Conclusion 47

Concepts clés —

- Pathologie des réseaux et reconfigurations dynamiques
- Neuroplasticité réactive et chronique
- Sclérose hippocampique et atteintes structurelles
- Pharmaco-résistance et troubles persistants
- Phénotype cognitif
- Symptômes langage-mémoire et syndrome de *binding*

2.1 Épilepsies focales systémiques

Une des pathologies neurologiques les plus répandues, l'épilepsie (ou maladie épileptique), correspond à la répétition de plusieurs crises d'épilepsies sur un intervalle de temps plus ou moins court et est ainsi considérée comme une affection cérébrale chronique (World Health Organization). Une crise d'épilepsie correspond à des décharges électriques anarchiques, paroxystiques et hypersynchrones d'un groupe plus ou moins étendu de neurones (Fisher et al., 2014). Les symptômes comportementaux et cognitifs observables sont fonction des zones cérébrales atteintes ou, plus précisément, l'organisation des symptômes pendant la crise témoigne de la mise en jeu des réseaux neuronaux. Contrairement à l'épilepsie dite généralisée, pour l'épilepsie focale, les décharges paroxystiques intéressent initialement une portion limitée du cortex (Fisher et al., 2017). En effet, l'épilepsie focale ou focalisée est une forme d'épilepsie pour laquelle l'origine des crises est circonscrite, en tout cas initialement, le plus souvent au sein d'un lobe cérébral en particulier, par exemple dans le lobe temporal (*Temporal Lobe Epilepsy* : TLE) ou frontal (*Frontal Lobe Epilepsy* : FLE).

2.1.1 Épilepsie comme pathologie des réseaux

Les connaissances à propos de l'épilepsie se sont considérablement accrues ces dernières années. Initialement perçue comme une maladie du cortex, l'épilepsie commence à s'imposer comme une véritable pathologie des réseaux (Engel, 2013; Kramer & Cash, 2012; Stam & van Straaten, 2012). Si bien, qu'Avanzini et al. (2012) introduisent le concept d'« épilepsie systémique ». En effet, les crises focales sont des événements complexes et auto-terminés, qui durent généralement de 2 à 6 minutes (Jenssen et al., 2006) et qui impliquent différents réseaux cérébraux. Qu'elles soient spontanées ou évoquées et et qu'elles interviennent chez l'animal ou chez l'Homme, les crises semblent hautement stéréotypées, laissant supposer l'existence de propriétés dynamiques invariantes (Jirsa et al., 2014). Elles suivent globalement les mêmes séquences électroencéphalographiques avec principalement trois phases : (i) une phase d'initiation et de transition vers l'état de crise (phase pré-ictale), (ii) une phase « critique » impliquant la crise et la propagation de la crise (phase ictale), et (iii) une phase d'arrêt et de résolution de la crise conduisant vers un retour « à la normale » (phase post-ictale; Jiruska et De Curtis, 2014; Timofeev et Steriade, 2004).

Le concept de zone épileptogène (*Epileptogenic Zone* : EZ) tel que défini par Luders (2008) comme « l'aire du cortex nécessaire et suffisante pour initier les crises et qui, lorsqu'elle est enlevée (ou déconnectée), permet d'abolir complètement les crises » est remis en question. Plusieurs études (e.g. Kahane et al., 2006) ont montré que la zone de départ des crises (déterminée par des examens EEG, ECoG ou iEEG[1]) ne couvre pas la totalité de la région

[1] EEG = électroencéphalogramme de surface, les électrodes sont placées sur le scalp. Lorsque les électrodes sont placées directement sur la surface corticale, il s'agit de l'électrocorticographie (ou ECoG). Enfin, l'iEEG est un électroencéphalogramme intracrânien dont les signaux sont recueillis *via* des électrodes placées à l'intérieur de l'encéphale, permettant un accès direct à l'activité électrique corticale d'une

ayant en réalité le potentiel de générer des crises. Les crises dites « focales » sont parfois initiées par des aires ou microrégions éloignées des sites habituellement pourvoyeurs de crises (Bartolomei et al., 2001; Stead et al., 2010). Par ailleurs, même dans le cas des épilepsies focales dites lésionnelles – c'est-à-dire avec une atteinte corticale identifiée (e.g. dysplasie corticale focale[2], sclérose hippocampique) supposée à l'origine de l'épilepsie – il arrive que les crises soient initiées à distance des lésions et sans lésion(s) additionnelle(s) apparente(s) (Kahane & Bartolomei, 2010). Ainsi, pour de Curtis et Avoli (2015), la notion de zone épileptogène doit aujourd'hui être conçue comme un réseau épileptique certes localisé, mais également dynamique. Dans ce contexte, Bartolomei et al. (2017) ont défini différents types de réseaux en fonction de leur implication dans l'activité épileptique : réseau épileptogène à l'origine de l'initiation des crises (*Epileptogenic Zone Network* : EZN), réseau de propagation des crises (*Propagation Zone Network* : PZN) et réseaux épargnés par les crises. Le réseau épileptique EZN comprend différentes régions cérébrales ayant la capacité de générer des crises et en particulier des activités rapides (*High Frequency Oscillations*), qui se caractérisent par un pattern de synchronie-désynchronie des réseaux (Kramer et al., 2010). Le réseau de propagation PZN, quant à lui, impliquerait un set de régions moins épileptogènes et dont l'activité dérive principalement du réseau épileptogène. L'activité de ces régions de propagation serait généralement de moindre fréquence mais davantage synchronisée (Bartolomei et al., 2017; Figure 2.1).

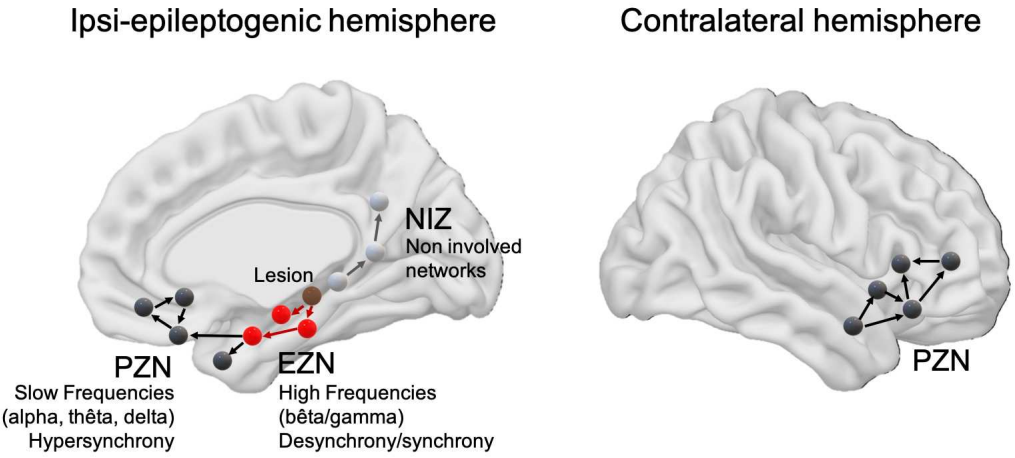


Figure 2.1: Épilepsie et réseaux impliqués dans les crises
Notions de réseau épileptogène (EZN) et de réseaux de propagation (PZN). Illustration adaptée de Bartolomei et al. (2017). L'épilepsie peut être en lien avec une lésion (épilepsie dite « lésionnelle ») ou non (Box 2.1). Les réseaux de propagation peuvent mettre en jeux différents circuits, y compris dans l'hémisphère controlatéral

Ces observations sont cohérentes avec les cascades de modifications identifiées au niveau neurobiologique. En ce qui concerne la phase d'initiation des crises, les résultats récents montrent l'implication des réseaux inhibiteurs[3] et ce, pour la plupart des formes d'épilepsie

population de neurones et avec une excellente précision spatiale et temporelle.

[2] Les dysplasies corticales focales sont des anomalies congénitales du développement cérébral pour lesquelles les cellules neuronales n'ont pas réussi à migrer vers la formation appropriée (voir Blümcke et al., 2011 pour une classification des différentes dysplasies).

[3] Par exemple, Cammarota et al. (2013) ont analysé in vitro les convulsions induites par l'application locale

(David & Topolnik, 2017). L'augmentation de l'activité du réseau inhibiteur juste avant une crise serait le reflet d'une tentative pour entraver la propagation des crises en imposant une inhibition feedforward sur les réseaux d'excitation (Trevelyan et al., 2007). L'épuisement de ces réseaux d'inhibition conduirait à une perturbation de l'homéostasie entre excitation/inhibition, entraînant alors l'hyperexcitabilité et l'hyper-synchronie des réseaux observées au stade ictal précoce. En phase critique, des dialogues EZN-PZN s'instaurent. Concernant les mécanismes de propagation des crises, Osorio et al. (2010) dans leur article intitulé « *Epileptic seizures: quakes of the brain?* » font l'analogie entre crises d'épilepsie et tremblements de terre et proposent dans les deux cas une propagation de proche en proche de l'onde mécanique. Les crises dites « Jacksoniennes » (fibrillations et spasmes qui s'étendent aux parties du corps de manière proximale; Jasper, 1969) sont un exemple parfait d'une propagation anatomo-progressive. Toutefois, les voies de propagation des crises dépendent du type de crise, de leur localisation qui, bien que « focales », peuvent comprendre à terme une large portion du cortex (Avanzini et al., 2012).

En résumé, les crises épileptiques sont stéréotypées et répondent à un schéma global constitué de plusieurs phases, impliquant différents circuits cérébraux. En dehors des crises – en période intercritique – des pics interictaux (*interictal spikes*) qui sont de brèves décharges électrographiques paroxystiques (< 250 millisecondes) sont aussi observés. Ces pointes-ondes intericales contribuent également au développement et au maintien de la pathologie épileptique (e.g. Staley et Dudek, 2006). Les processus liés à l'arrêt des crises focales ne sont pas encore bien spécifiés mais impliqueraient des réseaux inhibiteurs et excitateurs (Kramer & Cash, 2012). L'état post-critique se manifeste par une phase de « dépression thérapeutique », l'activité spontanée des réseaux est minime et les réponses monosynaptiques sont privilégiées (Boucetta et al., 2013), avant un retour à un état plus actif c'est-à-dire vers une resynchronisation des réseaux et une réactivité polysynaptique normale (Kramer & Cash, 2012).

2.1.2 Plasticité réactive induite

L'activation récurrente de synapses et de réseaux interconnectés conduit à diverses formes de plasticité neuronale (potentialisation ou encore dépression synaptique) qui constituent les principaux mécanismes de l'apprentissage (modification des réponses à l'environnement, Bliss et Collingridge, 1993). Bien que transitoires, les crises d'épilepsie (focales ou non) sont dites excitotoxiques, c'est-à-dire neurotoxiques, en raison du fort taux de libération de neurotransmetteurs excitateurs. Elles entraînent la formation de nouvelles synapses

d'un convulsivant dans le cortex entorhinal et temporal de rats. En réaction, la modification de l'activité des interneurones GABAergiques inhibiteurs a initié l'activité épileptique. L'étude de Z. J. Zhang et al. (2012) confirme également que l'apparition de crises coïncide avec (ou est précédée par) l'épuisement de la libération présynaptique de GABA. Les changements consécutifs dans la concentration extracellulaire de potassium (K+) modulant l'excitabilité corticale contribueraient alors à déclencher les crises (Avoli & de Curtis, 2011). L'amplification de la transmission neuronale liée à l'action des acides aminés excitateurs comme l'acide glutamique conduirait également à entretenir l'hyperexcitabilité et l'hypersynchronie des populations neuronales (Jiruska & De Curtis, 2014).

excitatrices et d'un *sprouting axonal* (bourgeonnement) qui facilite les réponses ultérieures (Pollard et al., 1996). Observées chez l'animal, chez l'Homme et dans divers types d'épilepsie, ces synapses nouvellement formées sont aberrantes, aussi bien anatomiquement que fonctionnellement (Ben-Ari et al., 2008; Esclapez et al., 1999) et cette forme de plasticité « réactive » (i.e. observée en réaction aux crises) ne semble pas bénéfique puisqu'elle contribue à pérenniser l'épilepsie. En ce sens, le cerveau garderait la mémoire des crises et « les crises engendrent les crises » (Ben-Ari et al., 2008).

2.2 Épilepsie du lobe temporal

2.2.1 Spécificités des réseaux épileptogènes

L'épilepsie du lobe temporal (*Temporal Lobe Epilepsy* : TLE) est la plus fréquente des épilepsies dites focales (70-80% des cas chez l'adulte ; Jaimes-Bautista et al., 2015). L'épilepsie temporale est très souvent une épilepsie lésionnelle, généralement symptomatique d'une sclérose hippocampique unilatérale (*Hippocampal Sclerosis*: HS; voir Box 2.1). En effet, plus de 3/4 des patients souffrant de TLE présentent une sclérose caractérisée par une atrophie hippocampique avec perte neuronale significative et visible à l'examen histologique (Malmgren & Thom, 2012). Le lobe temporal semble être particulièrement vulnérable à la pathologie épileptique. Avanzini et al. (2012) observent dans ce sens que l'administration intrapéritonéale de convulsifs (pilocarpine ou acide kaïnique) chez l'animal peut induire des crises chroniques et focales imitant l'épilepsie temporale. Ces observations appuient donc l'hypothèse d'une vulnérabilité spécifique du système temporal, alors même que les convulsifs administrés ont une action systémique.

L'hippocampe, en particulier, composé de réseaux hautement interconnectés et de neurones étroitement espacés est à l'origine de fortes connexions excitatrices. L'hippocampe est par ailleurs un générateur de *burst* (séries de potentiels d'action à haute fréquence) et une zone à haut potentiel de plasticité synaptique. Ces propriétés neurophysiologiques particulières expliquent que cette région soit l'une des structures les plus excitables du cerveau (D. A. McCormick & Contreras, 2001) et qu'elle soit particulièrement encline à une neurogénèse locale anarchique. Or, cette neurogénèse anarchique entraîne une modification de la structure hippocampique qui favorise l'émergence d'activités synchronisées de type épileptique (plasticité réactive ; Kuruba et al., 2009 pour une revue). Une étude récente, réalisée à partir d'IRM anatomiques haute-résolution d'un large échantillon de patients, a mis en évidence une diminution sensible du volume hippocampique (et thalamique) chez les épileptiques nouvellement diagnostiqués. Cette étude, qui souligne la présence d'anomalies structurelles à un stade précoce de la maladie, implique que ces atteintes ne sont pas nécessairement consécutives à la répétition des crises mais qu'elles peuvent également en être à l'origine (Leek et al., 2020). Enfin, et parmi les facteurs impliqués dans la genèse des crises temporales, des épisodes de crises fébriles, notamment pendant

l'enfance, sont fréquemment rapportés (Hamati-Haddad & Abou-Khalil, 1998; Kahane & Bartolomei, 2010).

Box 2.1 Sclérose hippocampique dans la TLE

La **sclérose hippocampique** (**HS**) correspond à une définition histopathologique d'un pattern de perte sélective de cellules neuronales dans la formation de l'hippocampe (Blümcke et al., 2013; *International League Against Epilepsy* : ILAE). Très fréquente chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal, la perte plus ou moins sélective de neurones hippocampiques peut également être observée dans d'autres pathologies (notamment dans la démence ou encore le vieillissement; Nelson et al., 2011). Une classification de **différents types de HS** a été proposée par l'ILAE. Le type 1 concerne une perte de cellules neuronales associée à une gliose sévère des régions CA1 et CA4 principalement. Le type 2, une prédominance des atteintes dans CA1. Le type 3, des atteintes préférentielles de CA4. La **HS de type 1** est le sous-type le plus fréquemment observé (environ 70% des cas ; Gales et al., 2017) et est le plus souvent associée à une apparition précoce des crises (petite enfance). Les autres sous-types seraient en lien avec des épilepsies plus tardives et à l'issue post-chirurgicale moins favorable. La majorité des cas de sclérose hippocampique s'accompagne d'une **dysplasie corticale focale** et, dans plus de la moitié des cas, des **phénomène de *blurring*** (anomalies de la frontière matière grise/blanche) sont observés au niveau du pôle temporal ipsilatéral à la HS (Naves et al., 2015). Ce phénomène de *blurring* est en lien avec une dégénérescence chronique des faisceaux et un remaniement des fibres restantes. Il n'apparaît pas symptomatique sur le plan cognitif (i.e. n'entraîne pas de troubles cognitifs plus sévères qu'une épilepsie sans phénomène de *blurring*; Garbelli et al., 2012). Enfin, certaines TLE sont classées comme « non-HS ». Ce sont les **formes non lésionnelles**, où aucune anomalie n'est détectée à l'IRM et/ou à l'examen histopathologique (voir Muhlhofer et al., 2017 pour une revue sur les TLE non-lésionnelles).

La TLE avec HS est souvent considérée comme un syndrome particulier, appelé sous-type mésial. Toutefois, la définition de ce sous-type mésial ne peut se limiter à la présence d'une lésion de l'hippocampe. Dans la perspective de réseaux épileptogènes multiples et non d'une zone épileptogène focale, Kahane et Bartolomei (2010) argumentent en faveur d'une origine multisite fréquente chez les patients TLE présentant une HS. Chez ces patients, les données iEEG montrent que les crises confinées dans l'hippocampe sont plutôt rares et que les sites ayant un pouvoir épileptogène élevé sont le plus souvent distribués au sein de lobe temporal (amygdale, temporales latérales, voire s'étendent aux autres lobes[4]). Le thalamus notamment semble fréquemment envahi pendant les crises de ces formes d'épilepsie, qui se propagent largement en dehors de la zone d'apparition des crises (Rosenberg et al., 2006).

[4] L'épilepsie impliquant un large réseau au pouvoir épileptogène multilobaire est nommée « temporal plus ». Cette forme implique un réseau épileptogène complexe comprenant le lobe temporal et les structures voisines telles que le cortex orbitofrontal, l'insula, l'opercule frontal et pariétal, et la jonction temporo-pariéto-occipitale Kahane et Bartolomei, 2010.

2.2.2 Au-delà des réseaux épileptogènes temporaux

Les crises temporales impliquent différents réseaux de propagation non-aléatoires. En effet, elles suivent des voies de propagation privilégiées, directement dépendantes du câblage biologique liant les différentes zones cérébrales. D'après Wieser (2004) ces réseaux de propagation associés à la TLE incluent les cortex temporaux et insulaires ipsilatéraux et, tout aussi fréquemment, les structures temporales mésiales controlatérales. Les cortex frontaux ipsilatéraux sont également très souvent envahis pendant la crise.

Au-delà des réseaux épileptogènes temporaux et de la sclérose hippocampique, des atrophies structurelles sont également observables à grande échelle et ont été largement décrites dans la littérature (e.g. Bernhardt et al., 2016; Concha et al., 2012; Rodríguez-Cruces et al., 2018). Ces atteintes structurelles s'aggraveraient avec la durée de la pathologie (Galovic et al., 2019) mais de façon progressive et modérée (Caciagli et al., 2017 pour une méta-analyse). Les méga-analyses[5] et initiatives collaboratives multicentriques telles qu'ENIGMA convergent sur la présence d'une large atrophie corticale multi-lobaire et bilatérale dans la TLE. Plus précisément, l'atrophie affecte des régions au-delà des réseaux considérés comme épileptogènes (i.e. au-delà du lobe temporal ou de l'hippocampe) et concerne également les cortex fronto-pariétaux (Whelan et al., 2018[6]; Larivière et al., 2020). Cette vaste atrophie qui implique donc une large portion du néocortex – en plus d'atteintes sous-corticales (amygdale, thalamus) et hippocampiques – semble typique de la TLE. Par contraste, l'épilepsie idiopathique généralisée montre des patterns globalement restreints aux régions sous-corticales (Larivière et al., 2020). La présence d'une HS est, en outre, un facteur aggravant (i.e. entraînant des atteintes structurelles plus sévères ; Whelan et al., 2018). Par ailleurs, les sous-groupes de TLE impliquant l'hémisphère gauche (*Left Temporal Lobe Epilepsy*: LTLE) ou l'hémisphère droit (*Right Temporal Lobe Epilepsy*: RTLE) ne présentent pas les mêmes patterns d'atrophie, avec des atteintes plus importantes et sévères pour la TLE impliquant l'hémisphère gauche (LTLE). Les modifications structurelles sont globalement corrélées aux modifications fonctionnelles, notamment au niveau de certains épicentres (Larivière et al., 2020), mais il reste à déterminer si ces changement structuraux à large échelle sont symptomatiques sur le plan cognitif.

2.2.3 Épilepsie réfractaire

La TLE est la forme focale d'épilepsie la plus pharmaco-résistante (1/3 des cas serait concerné; A. Bernasconi et al., 2011 ; dont 43% lorsqu'elle est lésionnelle; Téllez-Zenteno et al., 2014). L'épilepsie pharmaco-résistante est définie comme « l'échec des essais adéquats de deux antiépileptiques tolérés, sélectionnés et utilisés convenablement (que ce soit en monothérapie ou de manière combinée) dans le but d'atteindre une absence de crise

[5] Les analyses de données multicentriques, effectuées sur des cohortes de centaines de patients, permettent de détecter les modifications robustes et stables associées à la pathologie.

[6] Les modifications identifiées dans le cadre de cette méga-analyse ENIGMA chez les patients TLE peuvent être observées et comparées de façon interactive (ENIGMA-Viewer)

durable » (traduction française de la définition de Kwan et al., 2010 pour la Commission ILAE). Les raisons à l'origine de la pharmaco-résistance de l'épilepsie restent encore largement méconnues mais des pistes de réponse intéressantes ont récemment été apportées par certaines études en épigénétique (voir Kobow et Blümcke, 2017 pour une revue). Chez ces patients dont les crises résistent aux antiépileptiques[7], les relations sociales, scolaires/professionnelles sont impactées et la vie est, rythmée par les crises. L'épilepsie pharmaco-résistante représente donc un facteur de souffrance psychosociale[8] pour le patient. Elle est également un facteur de souffrance non négligeable pour le système nerveux central en raison de la chronicité des atteintes (neuroplasticité anatomo-fonctionnelle graduelle du cerveau ; Pitkänen et Sutula, 2002).

L'épilepsie pharmaco-résistante est donc une forme sévère d'épilepsie focale et, pour les patients concernés, la neurochirurgie représente bien souvent la meilleure option à l'heure actuelle (Kurita et al., 2016). Concernant la TLE, la neurochirurgie à visée curative consiste généralement en une exérèse des structures temporales antérieures et internes (lobectomie temporale antérieure), qui n'est pratiquée qu'après une évaluation et une identification la plus précise possible des réseaux épileptogènes et de leur accessibilité, ainsi que du rapport risque/gain post-opératoire. Afin d'estimer l'indication de la chirurgie ainsi que la balance résection *versus* fonction[9], un bilan pré-chirurgical complet est pratiqué. Ce bilan, généralement non invasif en premier lieu, comprend une évaluation du patient à différents niveaux : examens et anamnèses neurologique, neuropsychologique et/ou orthophonique; vidéo-EEG ictale/interictale; séquences IRM anatomique; tomographie par émission de positrons PETscan et/ou mono-photonique SPECT; et acquisition IRM fonctionnelle; Luders, 2008). Si les données à l'issue de cette première synthèse ne sont pas univoques, une deuxième phase consiste à utiliser des méthodes invasives pour enregistrer l'activité cérébrale spontanée ou consécutive à des stimulations, *via* des électrodes placées sur la surface corticale (EcoG) ou implantées dans le cortex (iEEG). Ces méthodes invasives permettent une cartographie spatiale fine associée à un décours temporel très précis, offrant ainsi des informations complémentaires et précieuses pour guider dans la prise de décision pré-opératoire. De façon générale, la redéfinition de l'épilepsie comme une pathologie des réseaux induisant une remise en question des concepts associés à l'épilepsie focale, conduit à une évolution des recommandations liées aux prises de décisions autour de la chirurgie (voir Zijlmans et al., 2019 pour une revue).

[7] Sur 500 000 cas prévalents d'épilepsie en France, 80 000 à 120 000 entreraient dans le cadre de la définition d'une épilepsie pharmaco-résistante (soit 1.3/1000 ou 20% des TLE ; Mann et Pons, 2008).

[8] Selon certaines estimations, chez les patients épileptiques non stabilisés, la moitié ont fait une dépression au cours de leur vie, 30% ont un trouble anxieux caractérisé. La prévalence des troubles anxieux varie en effet de 19-45% chez ces patients contre 2-7% dans la population générale (J. E. Jones et al., 2003; Kanner, 2009).

[9] La neurochirurgie est envisagée lorsque la probabilité d'observer une diminution voire un arrêt complet et durable des crises est suffisamment élevée et que le risque d'induire un trouble fonctionnel par geste chirurgical est suffisamment faible (ou acceptable). La balance résection *versus* fonction consiste à évaluer si l'intervention chirurgicale peut permettre d'enlever suffisamment de cortex épileptogène pour faire cesser les crises, tout en préservant au maximum les zones fonctionnelles.

2.2.4 Évaluation neuropsychologique clinique et cognitive

Les relations entre la neuropsychologie et l'épilepsie sont historiquement ancrées – notamment dans le contexte de la chirurgie de l'épilepsie[10]. Elles ont été, et restent à l'heure actuelle, réciproquement bénéfiques (Hermann et al., 2017). L'évaluation neuropsychologique (*Neuropsychological Evaluation*: NPE) demeure un outil essentiel dans la prise en charge clinique des patients épileptiques. Lorsque la chirurgie est envisagée, et en tant qu'indicateur de l'état cognitif avant les procédures neurochirurgicales invasives, le NPE peut permettre en effet : (i) d'aider à détecter, localiser et latéraliser les dysfonctionnements cérébraux, (ii) de formuler des hypothèses quant aux réseaux épileptogènes (EZN/PZN); (iii) de servir de témoin objectif de l'état cognitif préopératoire; (iv) d'effectuer des pronostics sur le devenir cognitif et fonctionnel post-chirurgical (v) d'engager un suivi postopératoire et une remédiation cognitive anticipée si elle s'avère nécessaire (Baxendale et al., 2019). Pour toutes ces raisons, lorsque l'épilepsie est pharmaco-résistante et que la neurochirurgie est considérée, un bilan neuropsychologique comprenant une évaluation détaillée des fonctions cognitives et des aspects psychologiques est indispensable et généralement réalisé.

En dehors même de la chirurgie, le bilan neuropsychologique fournit une image précieuse du profil cognitif des patients. En effet, le NPE peut servir à estimer de façon objective les conséquences cognitives liées l'épilepsie (directement ou indirectement). Outre les dysfonctionnements pouvant être observés avant la crise (initiation/prodrome), pendant la crise (troubles ictaux) et immédiatement en post-critique (notamment pendant la phase de « dépression »), il n'est pas rare que les patients TLE présentent des troubles cognitifs durables en période inter-critique. Les troubles cognitifs constituent, en effet, la comorbidité la plus fréquente chez les patients atteints de TLE (Reyes et al., 2020) et sont précoces[11] (Brissart & Maillard, 2018). En ce qui concerne l'intensité de ces troubles neuropsychologiques, les déficits sont généralement légers à modérés et seraient de nature progressive (Helmstaedter & Witt, 2012). En effet, les troubles cognitifs peuvent s'aggraver avec le temps, parfois sous l'effet des médicaments antiépileptiques et ont un impact négatif sur la qualité de vie (Witt et al., 2013). Taylor et al. (2011) par exemple, ont montré que les déficits cognitifs altèrent la qualité de vie de manière similaire à d'autres facteurs tels que la fréquence et la gravité des crises, les comorbidités psychiatriques ou encore les effets indésirables des traitements. Il semble donc essentiel de savoir comment diagnostiquer et identifier les profils cognitifs des patients TLE pour surveiller l'évolution et proposer une remédiation cognitive, au besoin.

Parmi les troubles cognitifs inter-critiques durables, les déficits de langage et de mémoire sont fréquemment signalés chez les patients TLE dans la littérature (Alessio et al., 2013;

[10] D'importants concepts neurocognitifs ont été développés ou confirmés par des recherches en lien avec l'épilepsie. Par exemple : l'*homonculus* de Penfield, le rôle du complexe hippocampique-lobe temporal dans la mémoire ou encore l'identification de la latéralisation fonctionnelle de certaines fonctions cognitives *via* le test de Wada ou la pratique de la callosotomie chez les patients « *split brain* » (Novelly, 1992).

[11] 70% des patients adultes avec une épilepsie nouvellement diagnostiquée présentent au moins un déficit cognitif avéré et ce, avant la mise en place d'une thérapeutique (Witt & Helmstaedter, 2012).

Jaimes-Bautista et al., 2015; McAndrews & Cohn, 2012; Metternich et al., 2014). Hoppe et al. (2007) estiment qu'en moyenne 55% des patients TLE ont un trouble de mémoire épisodique (verbale et/ou non verbale) ou encore que 43% ont un trouble du langage (scores inférieurs à -2 écart-types) et autour de 70% ont des performances limites (scores inférieurs à -1 écart-type) sur ces deux grandes fonctions. Les régions temporales, classiquement affectées chez les TLE, sont en effet connues pour soutenir les réseaux du langage et de mémoire, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces fonctions cognitives sont fortement susceptibles d'être altérées dans la TLE (Mayeux et al., 1980). Ainsi, une évaluation objective et précise des fonctions langagières et mnésiques dans l'épilepsie temporale apparaît fondamentale. Cependant, outre le langage et la mémoire, le lobe temporal est également impliqué dans d'autres processus cognitifs, pouvant ainsi induire divers déficits cognitifs (fonctionnement exécutif, cognition sociale ou encore reconnaissance des visages ; Bora et Meletti, 2016; Lomlomdjian et al., 2017). Ainsi, un bilan neuropsychologique complet doit être privilégié.

Certaines recherches soulignent une sous-estimation des déficits cognitifs lorsque leur évaluation se base uniquement sur des plaintes subjectives[12] et préconisent vivement un dépistage objectif (Brissart & Maillard, 2018). L'un des principaux problèmes, dans ce contexte, est la grande variabilité des outils à disposition pour le NPE et le manque d'information quant à la validité et la sensibilité des outils utilisés pour diagnostiquer les troubles cognitifs dans l'épilepsie. En effet, Vogt et al. (2017) ont mis en évidence une forte variabilité de l'utilisation des outils – faisant état de 186 tests différents – identifiés dans 26 centres hospitaliers européens. A ce jour, il n'existe pas encore de *guidelines* claires en France sur le choix des tests à privilégier pour l'évaluation pré-chirurgicale des patients épileptiques[13]. De manière générale, l'accent est mis sur l'utilisation de tests valides, standardisés et normés sur des échantillons suffisamment importants et représentatifs (Box 2.2).

[12] Witt et Helmstaedter (2012) ont montré que chez les patients atteints de TLE, les déficits objectifs de langage et de mémoire évalués lors de l'évaluation neuropsychologique étaient plus fréquemment observés que les plaintes subjectives (48% contre 25%, respectivement). Un résultat similaire a été observé pour les fonctions exécutives.

[13] Depuis novembre 2016 la Ligue Française Contre l'Épilepsie (LFCE) a initié un projet à large échelle ayant pour objectif l'harmonisation des pratiques d'évaluation neuropsychologique pour les patients épileptiques candidats à la neurochirurgie. Une première étape, publiée en 2019, nécessaire préalable à la publication de *guidelines*, fait un état des lieu détaillé des pratiques neuropsychologiques françaises. Parmi les principales conclusions, les outils d'évaluation du langage font consensus autour d'épreuves communes. En revanche, pour l'évaluation de la mémoire par exemple, les épreuves utilisées sont au contraire très variables. A un niveau international et européen, différentes recommandations concernant le bilan neuropsychologique ont été formulées, comme dans le cadre du projet coopératif E-pilepsy (Vogt et al., 2017), de l'Epilepsy Common Data Elements (Loring et al., 2011); ou encore très récemment des recommandation officielles de l'ILAE *Neuropsychology Task Force* (Baxendale et al., 2019).

Box 2.2 Informations sur les tests cognitifs utilisés dans l'évaluation neuropsychologique des patients TLE (CHU Grenoble Alpes)

Afin d'objectiver le fonctionnement cognitif de manière pertinente, les tests neuropsychologiques doivent être **standardisés**, **étalonnés** et doivent fournir des **indicateurs** (indices ou scores) ayant de bonnes **propriétés psychométriques** (de fidélité, de spécificité/sensibilité et de validité). Plusieurs tests ont été développés pour évaluer différentes facettes du fonctionnement cognitif[a]. Pour l'évaluation de l'**état cognitif général** (**QI**) : L'échelle d'intelligence de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale*: WAIS IV ; Wechsler, 2011) permet de calculer plusieurs scores d'indices tels que : (i) un indice de compréhension verbale (*Verbal Comprehension Index*: **VCI**) et (ii) un indice de raisonnement perceptif (*Perceptual Reasoning Index*: **PRI**). Pour la **mémoire** (**M**) : L'échelle de mémoire de Wechsler (*Wechsler Memory Scale*: WMS IV ; Wechsler, 2012) permet également de calculer plusieurs index et notamment : (i) un indice de mémoire « épisodique » et associative verbale (*Auditory Memory Index*: **AMI**); et (ii) un indice de mémoire « épisodique » et associative visuelle (*Visual Memory Index*: **VMI**). En ce qui concerne le **langage** (**L**) : la tâche de dénomination d'objets DO80 (*Naming*: **NAM**; Deloche et Hannequin, 1997), équivalent français de la Boston Naming Task (Kaplan et al., 1983), est utilisée pour évaluer la capacité de dénomination. Le subtest Vocabulaire (*Vocabulary* : **VOC**; Wechsler, 2011) est employé pour évaluer les connaissances générales verbales, sémantiques, ainsi que la qualité du lexique. Les tâches de fluence verbale sémantique (*Semantic Fluency*; **SFL**) et phonologique (*Phonological Fluency*; **PFL**) permettent d'évaluer l'accès lexical (Godefroy & GREFEX, 2008). Enfin, concernant les **fonctions exécutives** (**EF**), l'indicateur de flexibilité mentale du *Trail Making Test* (**TMT** score B-A; Godefroy et GREFEX, 2008) et l'indicateur d'inhibition des interférences cognitives du test de *Stroop* impliquant une composante verbale (**STR**; Stroop, 1935), sont classiquement employés.

[a] **NB.** Il s'agit d'une liste des principaux indicateurs utilisés dans le bilan préchirurgical de patients épileptiques et dans notre environnement clinique et expérimental (voir Annexe A.3.1 ; pour une liste plus exhaustive). Les différents indicateurs **n'évaluent pas « purement » une fonction cognitive** donnée. Par exemple, les tests de **fluences verbales** évaluent différentes composantes du **langage et** du fonctionnement **exécutif**, en particulier les fonctions de recherche/accès lexical et de flexibilité mentale.

2.3 Analyse empirique du phénotype cognitif

Les modifications cognitives observées chez les patients TLE ont précédemment fait l'objet de différentes études, revues de littérature ou encore de méta-analyses (e.g. Helmstaedter et Witt, 2012, 2017; Hoppe et al., 2007; Reyes et al., 2020). Ces dernières rapportent et décrivent un ensemble de symptômes spécifiques ou non à un domaine cognitif.

Étant donné que l'épilepsie affecte différents réseaux cérébraux, potentiellement associés à différentes fonctions cognitives, nous cherchons ici à caractériser les profils cognitifs des patients par une approche qui vise à mettre en avant les interactions entre les différents

indicateurs cognitifs. Ce type d'approche peut permettre d'appréhender, au-delà des symptômes, le facteur latent (i.e. le syndrome) sous-jacent aux troubles cognitifs typiquement présentés par les patients.

Dans ce cadre d'analyse approfondie du phénotype cognitif des patients TLE, nous présentons trois études complémentaires. La première vise à prédire les profils cognitifs typiquement associés aux patients TLE, par l'utilisation de méthodes d'apprentissages statistiques (*Machine Learning* : ML). La seconde se base sur une analyse des réseaux cognitifs des patients TLE, quantifiée *via* l'utilisation de paramètres issus de la théorie des graphes (*Graph Theory* : GT). La troisième a pour objectif d'identifier les facteurs qui ont une influence sur les profils cognitifs observés.

2.3.1 Étude 1 : Signatures cognitives

L'objectif de cette étude « Signatures cognitives » est d'estimer, à travers l'utilisation de méthodes de ML supervisées (Box 2.3), le profil typique présenté par les patients atteints d'épilepsie temporale (mésiale) pharmaco-résistante. L'étude vise à identifier - à partir des indicateurs principaux du NPE standard - la contribution des scores neuropsychologiques pour prédire (i) certaines caractéristiques associées aux patients TLE et plus particulièrement la localisation/latéralisation hémisphérique des réseaux épileptogènes EZN, et (ii) les spécificités cognitives des profils.

> **Roger, E.**, Torlay, L., Gardette, J., Mosca, C., Banjac, S., Minotti, L., ... & Baciu, M. (2020). A machine learning approach to explore cognitive signatures in patients with temporo-mesial epilepsy. *Neuropsychologia*, 107455.

Box 2.3 Notions générales sur l'apprentissage statistique ou *machine learning*

Les **algorithmes** d'apprentissages statistiques ou *machine learning* (ML) permettent d'inférer des règles pour **prédire** certaines caractéristiques (e.g. les groupes ou scores) d'un ensemble de n échantillons d'un jeu de données (*dataset*). Ces méthodes d'apprentissage se répartissent principalement en deux catégories : (i) L'**apprentissage supervisé**, dans lequel les données sont accompagnées d'attributs que nous souhaitons prédire. La prédiction peut être effectuée à partir de deux approches principales. La première approche est la **classification**, qui comprend des échantillons appartenant à plusieurs classes et pour laquelle l'apprentissage se fait à partir de données déjà étiquetées, afin de prédire la bonne classe sur les données non étiquetées. Il s'agit d'une forme d'apprentissage supervisé discrète où la sortie désirée correspond à un nombre limité de classes. La seconde approche est la **régression** et s'applique lorsque la sortie souhaitée est constituée d'une (ou de plusieurs) variable(s) continue(s); (ii) L'**apprentissage non supervisé**, s'applique à des données constituées d'un ensemble de

vecteurs d'entrée sans aucune valeur cible correspondante. L'objectif dans ce cas est, par exemple, d'identifier des groupes similaires dans les données (*clustering*) ou encore de projeter les données appartenant à un espace à haute dimension vers un espace réduit à 2 ou 3 dimensions pour les visualiser (i.e. approche par **réduction de dimension**; e.g. *manifold learning*). Le **choix** de l'**estimateur** et de l'**algorithme** d'apprentissage à utiliser dépendra principalement du problème à résoudre, du type de données en entrée ou encore du type de relations linéaires/non linéaires entre les paramètres d'entrée et de sortie[a]. L'apprentissage *machine learning* comporte 2 phases. Une phase d'**entraînement** et d'**estimation du modèle** à partir d'une fraction des observations et une phase test permettant d'observer, sur les observations restantes, si le résultat correspond à ce qui était attendu. Le **surapprentissage** (*overfitting*) est un problème qui apparaît lorsque le modèle est sur-ajusté aux données d'entraînement et qu'il s'adapte difficilement à de nouvelles données. Afin de limiter ce problème, la méthode de **validation croisée** permet d'estimer le caractère généralisable des résultats obtenus en créant plusieurs jeux d'entraînements et de tests. Par ailleurs, quand les règles d'apprentissage ne sont pas interprétables, certains d'outils permettent, par exemple, de visualiser leur comportement lorsque les valeurs des attributs du jeu de données évoluent et aident ainsi à **interpréter les modèles** (*black box versus white box*; Molnar, 2018).

[a] NB. L'organigramme proposé par Scikit fournit une vue d'ensemble des différents problèmes et estimateurs, ainsi qu'un guide pratique pour aider à sélectionner l'estimateur adéquat.

2.3.1.1 Populations et méthodologie

Populations

Cinquante-sept patients épileptiques pharmaco-résistants et présentant une TLE unilatérale mésiale selon le rapport de la commission de la ILAE (Wieser, 2004) ont été inclus. Un examen pré-chirurgical complet a été réalisé chez tous les patients, permettant d'émettre des hypothèses sur la localisation et latéralisation des réseaux épileptogènes (LTLE : n = 34; et RTLE : n = 23). Les patients inclus ne présentaient pas de comorbidités neurologiques avérées. En moyenne, les groupes de patients étaient appariés sur leurs données démographiques et cliniques, en termes d'âge, de préférence manuelle, de niveau d'éducation, d'asymétrie inter-hémisphérique du volume hippocampique, d'âge d'apparition des crises, de durée de l'épilepsie, de fréquence des crises et du nombre de médicaments antiépileptiques (Annexes A.2.1 et A.3.2).

Analyses *machine learning*

Dans l'objectif d'identifier les profils typiques présentés par les patients, nous avons appliqué une première étape de classification des patients LTLE *versus* RTLE sur un ensemble des 9 indicateurs cognitifs principaux et standards du NPE (*cognitive features of interest*). Ces indicateurs évaluent différentes facettes du fonctionnement cognitif (QI, langage, mémoire, fonctions exécutives; Box 2.2). Cette première étape de classification

permet de définir la capacité du NPE, dans son ensemble, à discriminer les différents types de patients TLE. En d'autres termes, elle permet de voir si le NPE est un outil spécifique et valide pour localiser les réseaux épileptogènes au stade pré-chirurgical.

Nous avons ensuite réalisé une étape de *feature selection*, nous permettant d'identifier la contribution relative de certains tests dans la classification. Cette deuxième étape permet d'identifier les tests ayant le plus fort pouvoir discriminant (sensibilité et spécificité) et de juger s'ils sont nécessaires et suffisants pour la prédiction[14].

Enfin, nous avons appliqué un type de modèle (modèle agnostique) pour interpréter les modèles obtenus (*white box* ML; cf. Box 2.3), le *Partial Dependance Plot* (PDP). Cette étape permet d'approfondir les résultats de classification observés (voir Ribeiro et al., 2016 pour une explication approfondie des avantages de ces méthodes en complément des analyses ML traditionnelles) et, dans notre cas, de préciser les profils présentés par les patients.

Les résultats présentés ont été ont été répliqués *via* l'utilisation de plusieurs algorithmes (*Radial Basis Function kernel of Support Vector Machines*: SVM-RBF; *eXtreme Gradient Boosting*: XGBoost). La fiabilité des résultats obtenus a été estimée à travers l'utilisation systématique d'une approche de validation croisée (*Cross Validation*: CV), de plusieurs métriques de performances (*Area Under the Curve of the Receiving Operator Curve*: AUROC ; *Balanced Accuracy*: BAcc) et d'une répétition des mesures pour évaluer la stabilité des performances (voir Annexe A.2.1). Les performances moyennes obtenues par les patients sur les 9 indicateurs cognitifs principaux sont présentés ci-dessous (Figure 2.2).

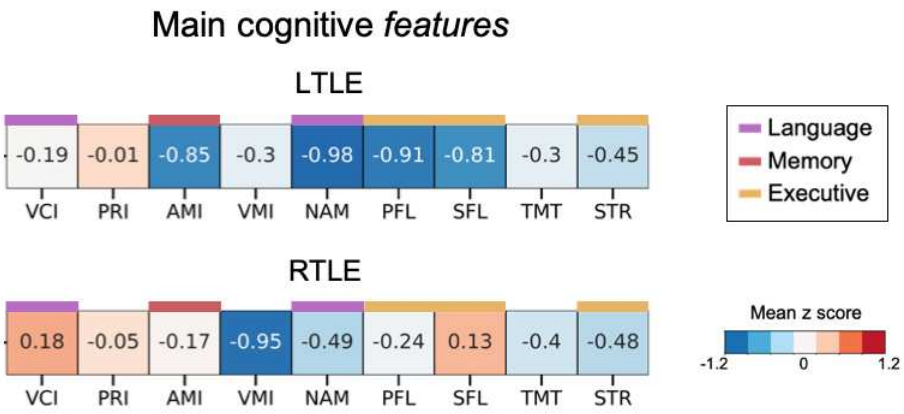


Figure 2.2: Performances moyennes des patients sur les 9 indicateurs principaux
Performances moyennes (z scores) des patients LTLE et RTLE, respectivement. Les indicateurs impliquant une composante verbale sont labélisés par un code couleur correspondant à la fonction cognitive principalement engagée (Annexe A.3.1). Le détail des indicateurs principaux ainsi que les abréviations associées sont indiqués dans la Box 2.2. Chez les LTLE et en moyenne, les scores sont limites (proches de -1 écart-type: SD) sur les différents indicateurs verbaux; chez les RTLE les scores sont limites ou faibles sur les indicateurs visuo-spatiaux.

[14] La *feature selection* ou sélection d'attributs permet d'adopter une démarche parcimonieuse et fait écho au « rasoir d'Ockham », principe philosophique proposé par le philosophe Guillaume d'Ockham (XIV^{e} siècle). Le rasoir est une métaphore traduisant l'élimination des « explications improbables d'un phénomène » afin d'éviter que « les entités [ne soient] multipliées sans nécessité ».

2.3.1.2 Résultats

Classification, *feature selection* et interprétations du modèle

Dans l'ensemble, sur les 9 *feature* ou indicateurs cognitifs d'intérêt, nous avons obtenu d'excellentes performances de classification des patients TLE, situées en moyenne autour de 80% (BAcc SVM-RBF = 76.26%; voir Figure 2.3 panel A pour un exemple de distribution des performances; AUROC SVM-RBF = 88.9%). Ce taux de prédiction élevé indique que le NPE dans son ensemble est un bon prédicteur de la latéralisation hémisphérique de l'épilepsie (LTLE *versus* RTLE) pour notre population TLE d'étude.

Quatre *features* cognitifs ont été retenus suite à l'étape de *feature selection* (k = 4 ; VMI, AMI, SFL, PFL), avec une stabilité remarquable sur les 1000 itérations ($\widehat{\Phi}$ = 93.2%; VMI = 100%, AMI = 99.5%, SFL = 98.8% et PFL = 96.4%; Figure 2.3). Les taux de classification moyens des patients TLE sur la base de ces 4 *features* sélectionnés étaient similaires (BAcc SVM-RBF = 77.68%; AUROC SVM-RBF = 86%) à ceux obtenus sur le NPE complet (composé des 9 indicateurs cognitifs d'intérêt). Les 4 scores de mémoire (indice de mémoire auditivo-verbale, indice de mémoire visuo-spatiale) et de langage (fluences verbales sémantique et phonologique) sont donc des indicateurs essentiels pour la prédiction de la latéralisation hémisphérique de l'épilepsie. Ils paraissent en outre suffisants pour classer correctement les TLE et tout aussi efficacement que le NPE au complet.

L'approche « modèle-agnostique » (PDP) – qui permet de fournir des informations supplémentaires sur la classification et une interprétation du résultat (i.e. du modèle de classification) obtenu – montre différents profils d'interaction entre les *features* cognitifs (Figure 2.3). Plus précisément, le profil typique permettant d'aboutir à une classification LTLE/RTLE optimale est représenté :

- Pour les LTLE : par un indice de mémoire verbale relativement faible (inférieur à la norme; AMI < -0.5 SD), de mauvais scores de fluences verbales (inférieur à la norme; SFL/PFL < -1 SD); associés à un indice de mémoire visuo-spatiale relativement élevé (supérieur à la norme; VMI > -0.5 SD).
- Pour les RTLE : par un indice de mémoire visuo-spatiale faible (inférieur à la norme; VMI < -1 SD) ; associé à des performances relativement élevées aux scores de mémoire et fluences verbales (supérieures à la norme; AMI/SFL/PFL > 0.5 SD).

Au-delà et en deçà des zones d'incertitude proches de $\pm$ 0.5 SD, les profils deviennent plus clairs et la classification s'améliore (Figure 2.3). Des *cut-offs* cliniquement pertinents et associés à des niveaux de certitude peuvent ainsi être identifiés à partir des PDP.

Résultats clés

- ▶ Le NPE dans son ensemble est pertinent pour prédire la latéralité de l'épilepsie des patients TLE (validité).

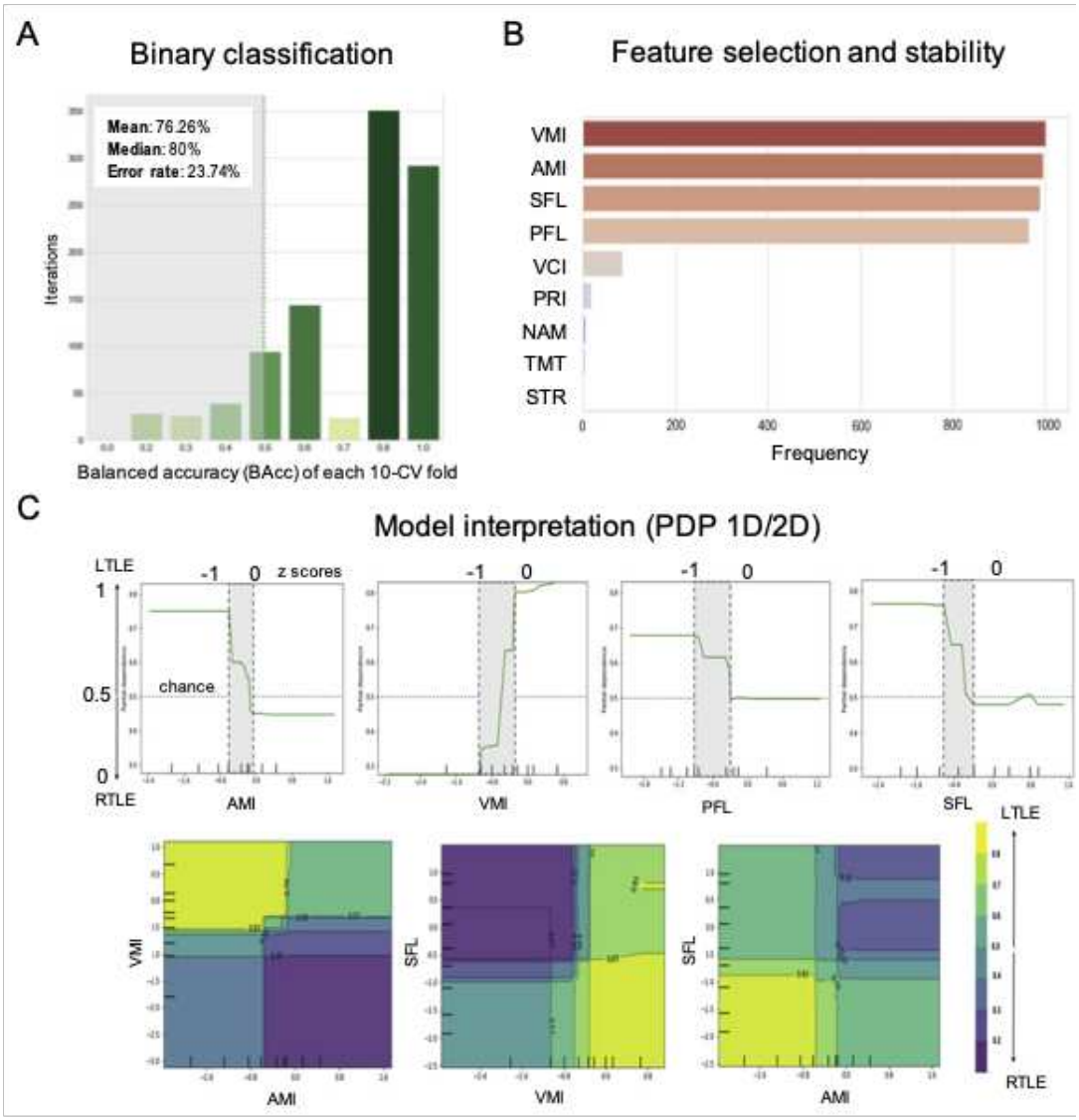


Figure 2.3: Prédiction des profils cognitifs des patients

A. Distribution des performances (*balanced accuracy*) obtenues pour la classification binaire (apprentissage supervisé; algorithme SVM-RBF) des patients LTLE *versus* RTLE sur l'ensemble des indicateurs cognitifs d'intérêt (9 *features*). La zone grisée correspond aux performances en dessous du hasard. B. Mesure de la stabilité des 4 indicateurs cognitifs retenus par l'étape de *feature selection* sur les 1000 itérations. C. En haut, représentations PDP 1D pour les 4 indicateurs sélectionnés. Les PDP permettent d'observer comment l'évolution des valeurs prises par un indicateur cognitif donné affecte la classification entre LTLE et RTLE (alors que les valeurs des autres indicateurs restent inchangées). L'axe des abscisses représente les z scores du test cognitif en question. En ordonnée, sont représentées les probabilités associées à la prédiction de classe (LTLE = 1/RTLE = 0). Plus les valeurs sont proches de 0, plus la probabilité de classer un patient RTLE lorsqu'il est effectivement RTLE est élevée. Plus les valeurs sont positives et proches de 1, plus la probabilité de classer correctement un patient LTLE est grande. Un saut de classe brutal, avec d'importants écarts sur l'axe des ordonnées et une zone grise d'incertitude limitée, indique que le *feature* sépare efficacement les deux types de population. En bas, représentations PDP 2D. Elles montrent comment les *features* cognitifs en combinaison interagissent dans la classification. En d'autres termes, elles montrent l'influence des interactions entre indicateur cognitifs sur la prédiction de classes. Plus la surface est jaune, plus le patient est susceptible d'être un LTLE. Plus la surface est violette, plus le patient est susceptible d'appartenir au groupe des RTLE. Les motifs sont globalement distincts et opposés. Par exemple, pour la combinaison VMI/AMI, les patients LTLE ont tendance à avoir de mauvais scores d'AMI (mémoire auditivo-verbale) mais de bons scores de VMI (mémoire visuo-spatiale). La tendance est inversée pour les patients RTLE.

- Quatre indicateurs cognitifs clés sont nécessaires et suffisants pour répondre à cet objectif (sensibilité et spécificité).
- Les indicateurs sélectionnés impliquent principalement le langage et la mémoire (indicateurs L-M).
- Les patients LTLE et RTLE présentent des profils cognitifs opposés sur ces indicateurs.
- La combinaison de ces indicateurs (i.e. les indicateurs en relation et non les scores isolés) permet une prédiction optimale.
- Les outils ML et notamment d'interprétation de modèle (*white box*) sont utiles pour identifier les phénotypes cognitifs et des scores seuils pouvant être utilisés en clinique.

2.3.2 Étude 2 : Réseaux cognitifs

Cette étude vise à décrire les profils neuropsychologiques présentés par les patients TLE, par une approche complémentaire à celle utilisée dans l'étude précédente. En effet, l'Étude 2.3.1 a notamment permis d'identifier les indicateurs pertinents pour l'évaluation cognitive des patients TLE et d'observer comment ces indicateurs, en combinaison, participent à décrire les signatures cognitives typiques. L'Étude 3.3.2 se focalise sur les interactions entre indicateurs cognitifs – en estimant les patterns de connectivité *via* des analyses en théorie des graphes (GT; Box 2.4) – et notamment entre les indicateurs présentant une composante verbale (i.e. indicateurs langage, mémoire, exécutifs verbaux). Ces patterns tiennent compte à la fois des liens entre les différents indicateurs et de la manière dont ces liens sont organisés au sein des réseaux associés aux différentes conditions (LTLE/RTLE).

Box 2.4 Introduction aux réseaux et à la théorie des graphes

Un **graphe** est une représentation mathématique d'objets interconnectés, composé d'un ensemble de **nœuds** et d'**arêtes** reliant certains nœuds deux à deux. Les nœuds représentent les éléments fondamentaux du système. Les arêtes représentent les connexions entre certaines paires de nœuds et peuvent être estimées à partir de mesure de **corrélation** ou encore de **distance**. La **matrice d'adjacence**, aussi appelée matrice de connexion est la représentation élémentaire du graphe. Cette matrice d'adjacence indique si certains nœuds sont adjacents (forment des paires) ou non. Les graphes peuvent être : **dirigés/non dirigés**, **pondérés/binaires**. Les arêtes d'un graphe dirigé prennent la direction d'un nœud d'origine vers un nœud de destination lorsque la temporalité ou l'influence entre les nœuds est connue. Les arrêtes d'un graphe pondéré sont associées à un ou plusieurs poids, tandis que celles d'un graphe binaire sont codées en 0-1. Généralement, seules les arêtes les plus importantes sont conservées (par exemple, les corrélations au-delà d'un certain seuil). Il n'existe cependant pas de consensus clair sur le **choix du seuil** à adopter pour effectuer le « seuillage » de la matrice de corrélation ou de distance (aussi appelé *cost* ou *sparsity*). Différentes **métriques de théorie des graphes** vont ensuite pouvoir être appliquées. Elles sont nombreuses et leur utilisation dépend principalement du type de réseau analysé (e.g. pondéré ou binarisé ou encore du nombre de nœuds ; voir Rubinov

et Sporns, 2010). Elles peuvent être calculées au niveau **nodal** (de nœuds individuels) et dépendent de la topologie locale du voisinage ; ou au niveau **global**, à l'échelle du réseau ou d'un sous-réseaux, pris dans leur ensemble. Certaines métriques de graphe reflètent des **propriétés d'intégration** et sont généralement des mesures qui représentent le degré ou la force de connexion d'un nœud ou d'un sous-réseau, au sein d'un réseau global (*degree*, *node strength*, *betweenness centrality*, *connector hub*, *clique*, *rich-club*, *etc.*). D'autres métriques évaluent à l'inverse des propriétés de **ségrégation**, c'est-à-dire la tendance au regroupement local (*clustering coefficient*, *local efficiency*, *peripheral hubs*, *modularity* ou *community detection*, *etc.*).

2.3.2.1 Populations et méthodologie

Populations

Cinquante-et-un patients TLE candidats à la neurochirurgie (LTLE; n = 28; RTLE : n = 23) ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient appariés sur les critères suivants: préférence manuelle, niveau d'éducation, asymétrie du volume hippocampique, âge d'apparition des crises, durée de l'épilepsie, fréquence des crises et nombre de médicaments antiépileptiques pris quotidiennement. Les patients étaient également également appariés sur des échelles d'anxiété et de dépression (Annexe A.3.2 pour le détail des informations cliniques et cognitives des patients).

Analyses de théorie des graphes

Les différents réseaux ont été construits à partir des matrices de corrélation entre les indicateurs cognitifs (corrélation de Spearman) *via* Igraph. Les matrices ont été binarisées sur la base du seuil significativité ($p < .005$; Benjamin et al., 2018) afin de ne sélectionner que les liens les plus pertinents. Seules les corrélations positives et significatives ont été retenues. Après avoir identifié les réseaux cognitifs propres aux patients LTLE/RTLE, nous avons appliqué différentes analyses et métriques sur les graphes pour une description détaillée des « constellations cognitives ». Afin de décrire l'architecture des réseaux, nous avons d'abord appliqué une analyse de détection de communautés (aussi appelées « modules »). Ces analyses nous ont permis d'identifier, sur l'échelle globale du réseau, différents groupes d'indicateurs cognitifs fortement inter-reliés chez les patients. Sur une échelle plus locale, des mesures de centralité ont été appliquées afin d'identifier les indicateurs cognitifs centraux et cruciaux dans l'articulation de ces différentes communautés.

Par rapport à la 1ère étude pour laquelle le nombre de *features* devait être restreint afin de respecter les conditions d'application des analyses ML, nous avons intégré dans cette seconde étude un nombre plus important d'indicateurs cognitifs (n = 32). L'ajout d'indicateurs requiert un ajustement des seuils statistiques en conséquence mais permet une description plus fine et exhaustive des réseaux cognitifs. La description des indicateurs ajoutés est fournie en Annexe (Annexe A.3.1). La Figure 2.4 ci-dessous synthétise les

performances obtenues par les patients sur les différents indicateurs cognitifs inclus dans cette étude. Comme pour l'Étude 2.3.1, nous avons cherché à adopter une démarche parcimonieuse, multi-algorithmique et intégrant des méthodes de rééchantillonnage (*bootstrap*), dans le but d'estimer la validité et le caractère généralisable des résultats observés.

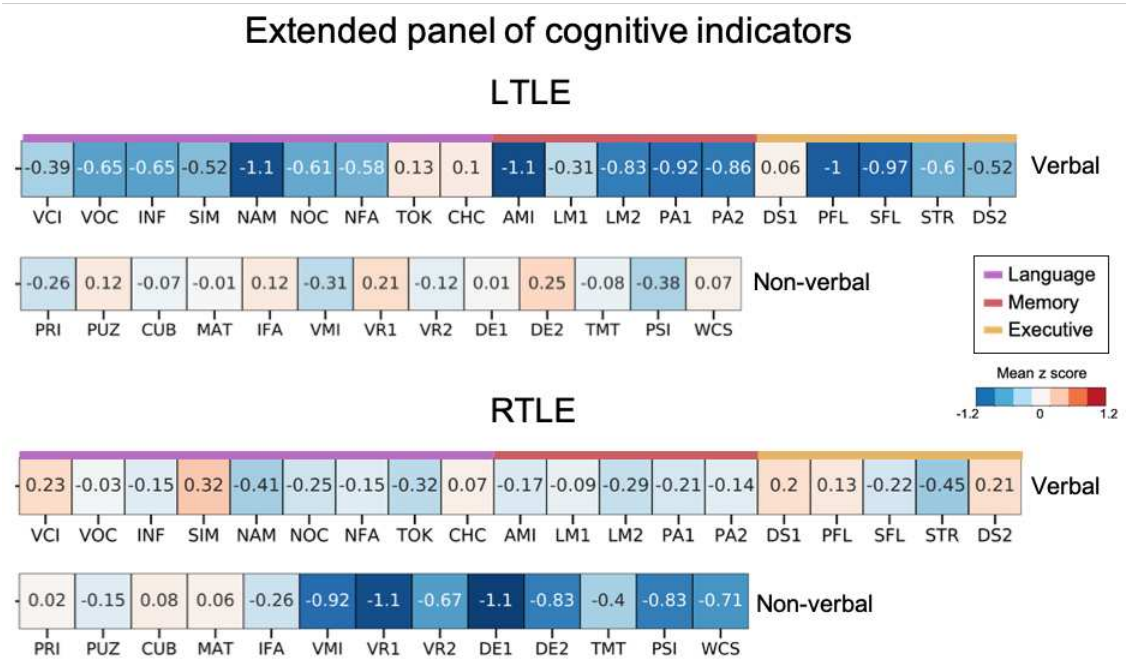


Figure 2.4: Performances moyennes des patients sur l'ensemble des indicateurs cognitifs
Performances moyennes (z scores) des patients LTLE et RTLE sur un large panel d'indicateurs cognitifs (incluant les 9 indicateurs principaux). Les indicateurs verbaux (i.e. appartenant à la composante verbale) sont labélisés par un code couleur correspondant à la fonction cognitive principalement engagée. Le détail des indicateurs et abréviations associées sont indiqués Annexe A.3.1. Cet échantillon de patients présente un profil analogue et des performances moyennes similaires à celles obtenues par les patients de l'Étude 2.3.1 sur les indicateurs principaux (Figure 2.2).

2.3.2.2 Résultats

Constellations cognitives

Le réseau cognitif global des patients RTLE est plus dense et interconnecté que celui des patients LTLE (qui est davantage modulaire). Quatre algorithmes de détection de communautés (*Louvain-Multilevel*, *Label Propagation*, *Infomap*, *Fast Greedy*) s'accordent en effet sur 5 communautés chez les LTLE et 2 communautés chez les RTLE (Figure 2.5). Un test de significativité des communautés détectées existe pour l'algorithme Louvain-Multilevel. Chez les patients RTLE la communauté composée de scores verbaux (L1) diffère significativement de la communauté composée de scores non verbaux (L2; $p < .001$). Chez les patients LTLE, seules les communautés majoritairement constituées des scores de mémoire verbale (L1) et de langage (L2) ne sont pas différentes à un seuil $p < .001$. Les autres communautés détectées sont en revanche statistiquement isolées.

Les indicateurs verbaux/non verbaux sont nettement ségrégués chez les patients TLE – y compris chez les LTLE qui conservent certains liens entre indicateurs verbaux/non verbaux (c'est-à-dire des corrélations significatives à p < .005 entre indicateurs verbaux/non verbaux; Figure 2.5). Chez ces patients LTLE, l'homophilie (i.e. tendance à s'affilier à ses semblables) verbale est significative (z = 2.97, p < .01) ; tout comme l'homophilie non verbale (z = 3.63, p < .001), allant dans le sens d'une ségrégation des scores en fonction du type de matériel.

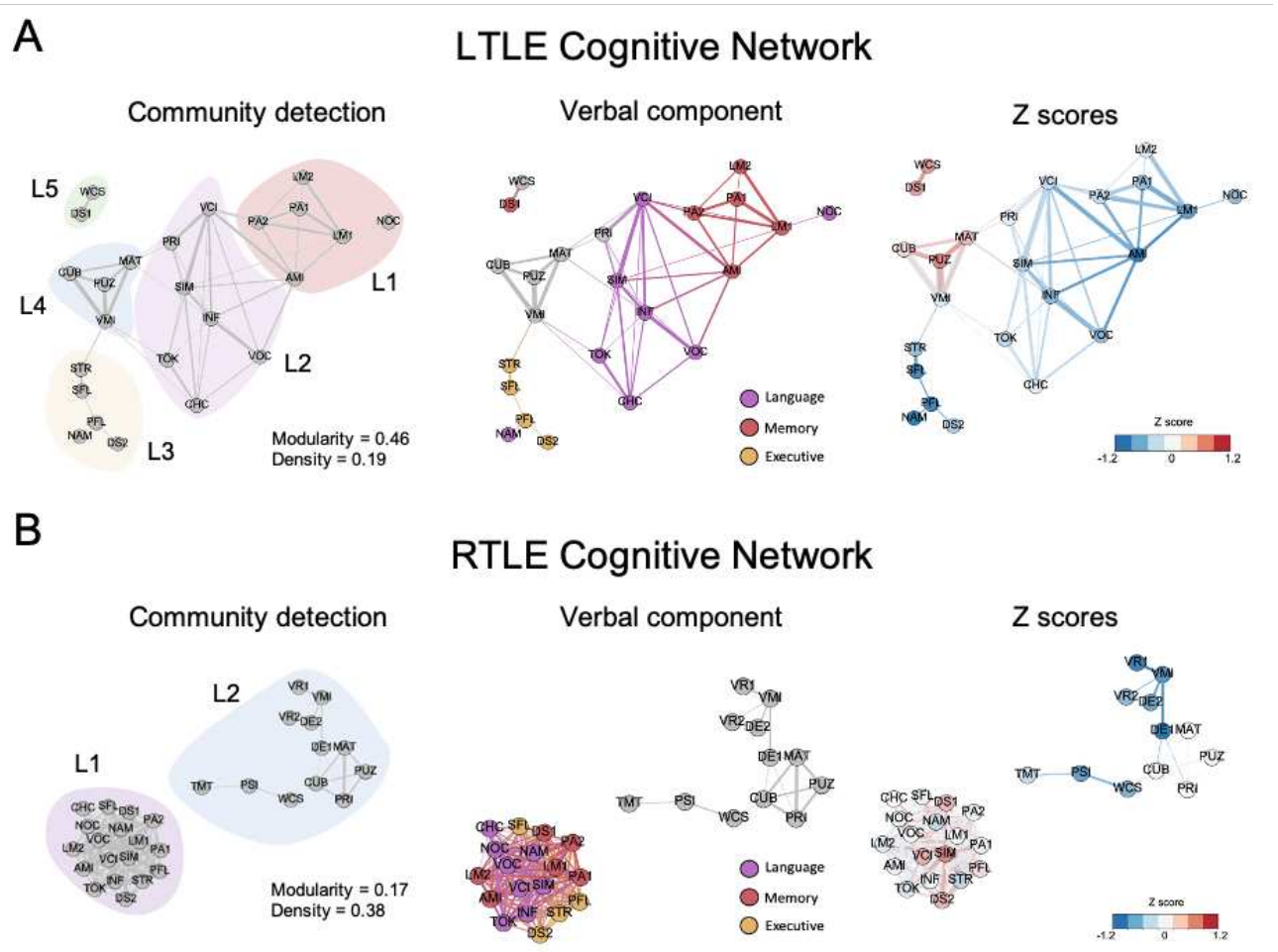


Figure 2.5: Constellations cognitives observées chez les patients
A. Réseaux cognitifs des patients LTLE (matrice de corrélations, seuillée à p <.005). A gauche, détection des communautés (n = 5), d'après l'algorithme Louvain-Multilevel (par exemple). Au centre, coloration des nœuds en fonction des sous-composantes verbales (i.e. des indicateurs « langage », « mémoire verbale » et « exécutifs verbaux »). A droite, coloration en fonction des performances (z scores moyens LTLE). B. Réseaux cognitifs présentés par les patients RTLE et obtenus par la même procédure. Détection de communautés d'après Louvain-Multilevel (n = 2), coloration des nœuds en fonction des différentes sous-composantes verbales et en fonction des performances (z scores moyens). La composante verbale est nettement inter-reliée chez les RTLE (L1), elle est ségréguée et déficitaire chez les LTLE (L1, L2, L3).

Analyse détaillée de la composante verbale

Sur la composante verbale, incluant les indicateurs langage (L), mémoire (M) et exécutifs (EF) verbaux (Annexe A.3.1), les patients LTLE présentent des modules distincts et peu intégrés. Ce pattern est associé à de faibles performances sur ces indicateurs en particulier (proche de -1SD en moyenne). A l'inverse, les RTLE présentent une composante verbale hautement intégrée. Leur performance moyenne sur ces indicateurs verbaux se situent dans la norme (Figure 2.5).

Au niveau nodal, tous les scores de la composante verbale présentent un degré de centralité plus important chez les RTLE que chez les LTLE ($p < .001$) et quelles que soient les mesures (*degree*, *node strength*, *betweenness centrality*). Au sein du réseau LTLE les nœuds les plus centraux sont des nœuds associé au langage et à la mémoire verbale (L-M) essentiellement ; tandis que pour les RTLE, la majorité des scores exécutifs verbaux (EF) sont également considérés comme centraux (Figure 2.6). Les indicateurs exécutifs verbaux sont par ailleurs des « *connector hubs* » chez les patients RTLE (i.e. nœuds qui relient les différentes communautés L, M, EF entre elles). Chez les patients LTLE, seul le score de mémoire verbale AMI a été considéré comme *connector hub* (voir classement des *hubs* inter-communautés, Figure 2.6).

Nous présentons, à titre descriptif, l'analyse qualitative des performances de rappel d'un patient LTLE sur le sous-test « Mémoire Logique » (LM, rappel d'histoires de la WMS-IV) appartenant à l'indice AMI de mémoire associative verbale. Le patient présente un score déficitaire sur cet indice AMI (< -1.65 SD) ainsi que sur le sous-test LM. Bien que les items soient présentés de façon ordonnée et structurée à l'encodage, le rappel du patient LTLE suit un ordre quasi-aléatoire avec de fréquents retours en arrière et sauts inter-items (LM1). Les performances tendent toutefois à se normaliser après un délai de 20 minutes (LM2; Figure 2.6). Par comparaison, nous rapportons également le pattern de réponse d'un patient RTLE apparié (en âge, apparition/durée et sévérité de la maladie) et qui présente quant à lui des performances normales sur ce sous-test.

Résultats clés

- La TLE se caractérise par une forte tendance à l'homophilie verbale/non verbale et une ségrégation « matériel-spécifique ».
- La composante verbale (langage, mémoire et fonction exécutives verbales) est fortement interconnectée chez les RTLE et associée à des performances normales.
- La composante verbale est, au contraire, composée de modules faiblement inter-reliés et associés à des performances inférieures à la norme chez les LTLE.
- Les indicateurs centraux faisant état des liens langage-mémoire chez les RTLE (*connector hubs*) sont les tests exécutifs et notamment de fluences verbales, situés dans la norme.
- L'indicateur central chez les LTLE est le test de mémoire associative verbale (AMI), déficitaire.

- L'analyse des réseaux cognitifs fournit des informations complémentaires pour comprendre les troubles présentés par les patients et permet d'appréhender les liens latents entre les différentes fonctions cognitives.

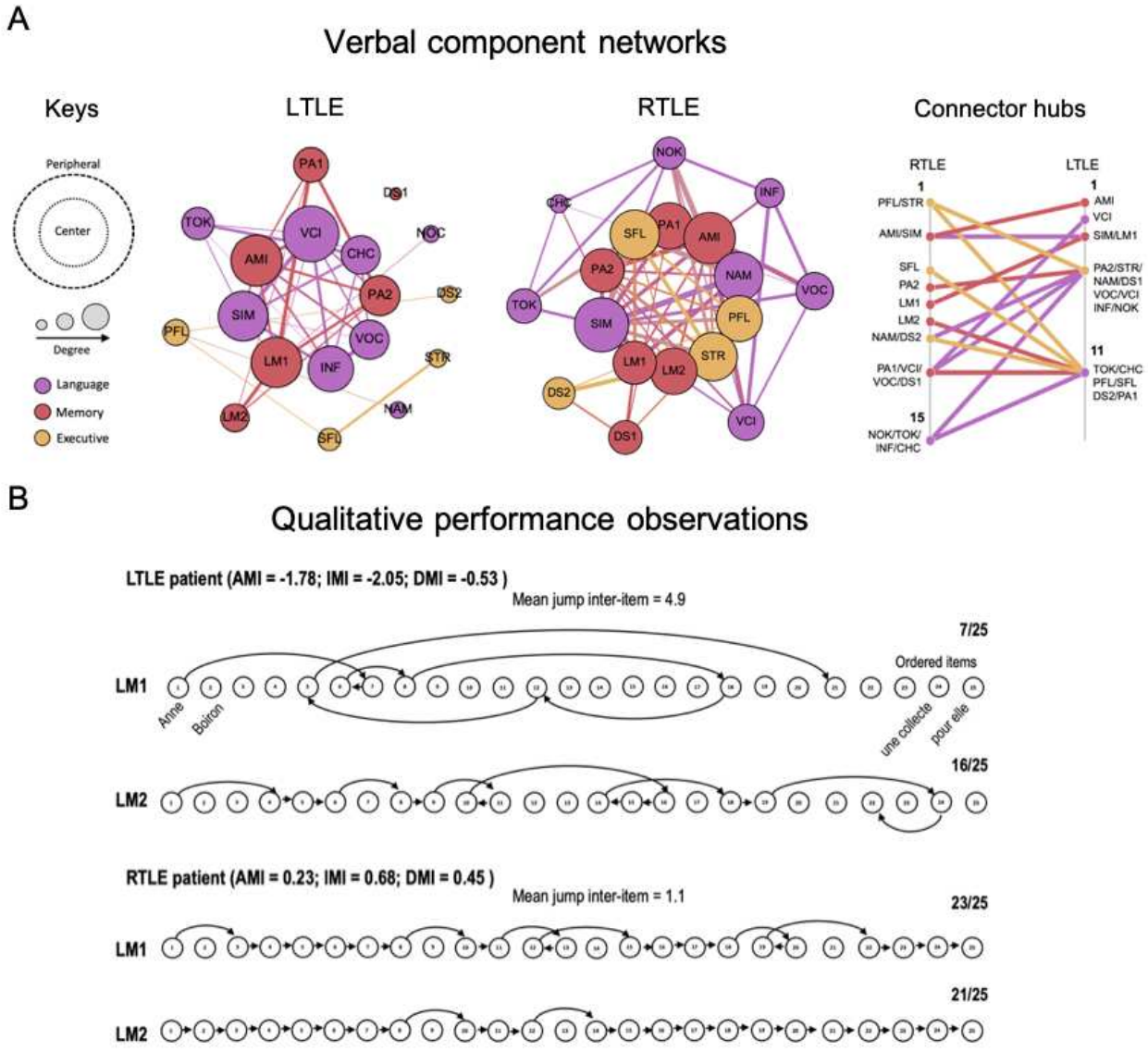


Figure 2.6: Analyse détaillée de la composante verbale
A. Analyse des réseaux associés à la composante verbale pour les différents groupes de patients TLE. Les nœuds sont projetés de manière excentrique suivant leur niveau de centralité. Au centre, les nœuds considérés comme centraux dans le réseau (*hubs*) et en périphérie les nœuds qui sont moins intégrés. La taille des nœuds représente leur degré de connexion (pondéré) et les couleurs correspondent aux différentes sous-composantes verbales. A droite, le classement des nœuds centraux qui lient les différentes sous-composantes verbales entre elles (*connector hubs*). Les indicateurs exécutifs verbaux sont considérés comme périphériques chez les LTLE. Au contraire, ces indicateurs sont centraux chez les RTLE. B. Observations qualitatives des patterns de réponse de mémoire associative verbale (mémoire logique; LM) d'un patient LTLE ayant des performances de mémoire associative déficitaires. Les patterns de réponse d'un patient RTLE, cliniquement apparié et présentant des performances de mémoire associative dans la norme, sont également présentés. L'ordre du rappel des items permet de construire un réseau dirigé et basé sur le lien temporel et logique des informations présentées à l'encodage. Le patient LTLE présente un pattern de rappel anarchique, sans liens logiques entre les items rappelés.

2.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives

Cette étude vise à identifier les facteurs cliniques et cognitifs qui influencent la relation et/ou les performances langage-mémoire.

2.3.3.1 Populations et méthodologie

Les analyses ont été réalisées sur les 57 patients présentés dans l'Étude 2.3.1, à partir de tests statistiques classiques de type régression linéaire.

2.3.3.2 Résultats

Modulation inter-cognitive

L'analyse de régression entre les scores L-M est significative à la fois pour les patients RTLE ($F(1,33) = 7.82$, $R = 0.86$, $R2 = 0.74$, $p < .001$) et LTLE ($F(1,22) = 3.2$, $R = 0.53$, $R2 = 0.28$, $p = .003$). Chez les RTLE, les relations L-EF ($F(1,22) = 6.53$, $R = 0.82$, $R2 = 0.67$, $p < .001$) et EF-M ($F(1,22) = 10.55$, $R = 0.9$, $R2 = 0.84$, $p < .001$) sont également significatives ainsi que le test de médiation de Sobel ($z = 5.62$, $p < .001$). Il existe une médiation partielle de la relation L-M par les EF verbales chez les patients RTLE (Figure 2.7). En revanche, nous n'observons pas de relations entre les composantes L-EF et EF-M, ni de médiation de la relation L-M par les EF verbales chez les patients LTLE (Figure 2.7). Par ailleurs, aucune autre régression impliquant la composante verbale avec d'autres variables (non verbales ou encore le niveau cognitif général mesuré à travers le QI) n'a été significative.

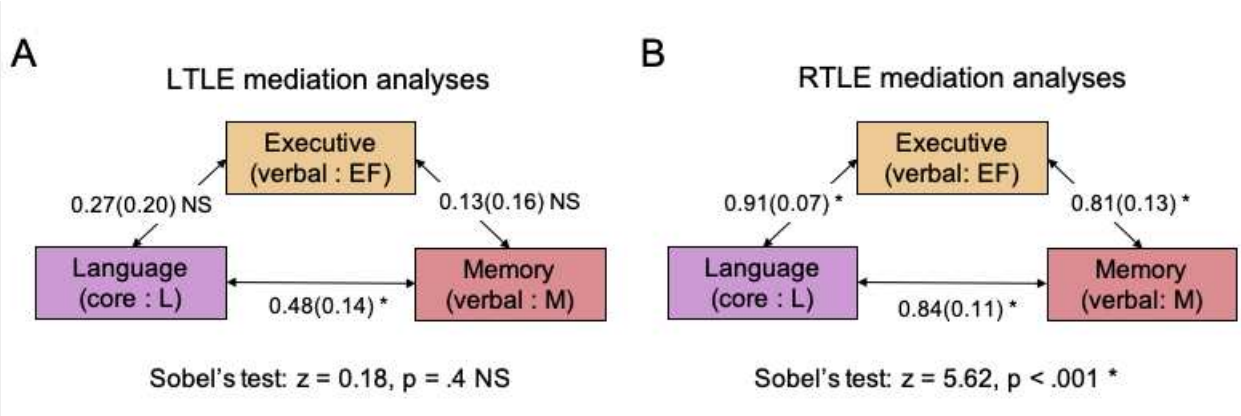


Figure 2.7: Médiation de la relation langage-mémoire par le fonctionnement exécutif verbal
A. Analyse de médiation entre les indicateurs langage, mémoire et exécutifs verbaux chez les patients LTLE. La relation langage-mémoire reste significative et n'est pas expliquée par les propriétés du fonctionnement exécutif verbal chez ces patients. B. Analyse de médiation entre les mêmes indicateurs chez les patients RTLE. La relation langage-mémoire est en partie médiée par le fonctionnement exécutif verbal.

Influence des facteurs cliniques

Nous avons observé un effet faible mais significatif de l'asymétrie de la HS sur les scores d'AMI ($F(1,52) = 12.45$, $p < .001$, $R2 = 0.19$) et de VMI ($F(1,52) = 11.95$, $p < .001$, $R2 = 0.19$). Plus l'asymétrie entre les deux hippocampes est grande, plus les scores d'AMI et de VMI sont faibles. Nous avons également constaté un effet significatif de l'âge des patients et des antiépileptiques AEDS sur SFL (respectivement : $F(1,52) = 9.82$, $p < .001$, $R2 = 0.29$; $F(1,52) = 9.8$, $p < .001$, $R2 = 0.28$). Plus l'âge du patient et le nombre d'antiépileptiques pris quotidiennement sont élevés, plus les scores de fluence phonologique sont faibles (Figure 2.8). Nous n'avons pas observé d'effet significatif des autres variables cliniques sur les indicateurs principaux.

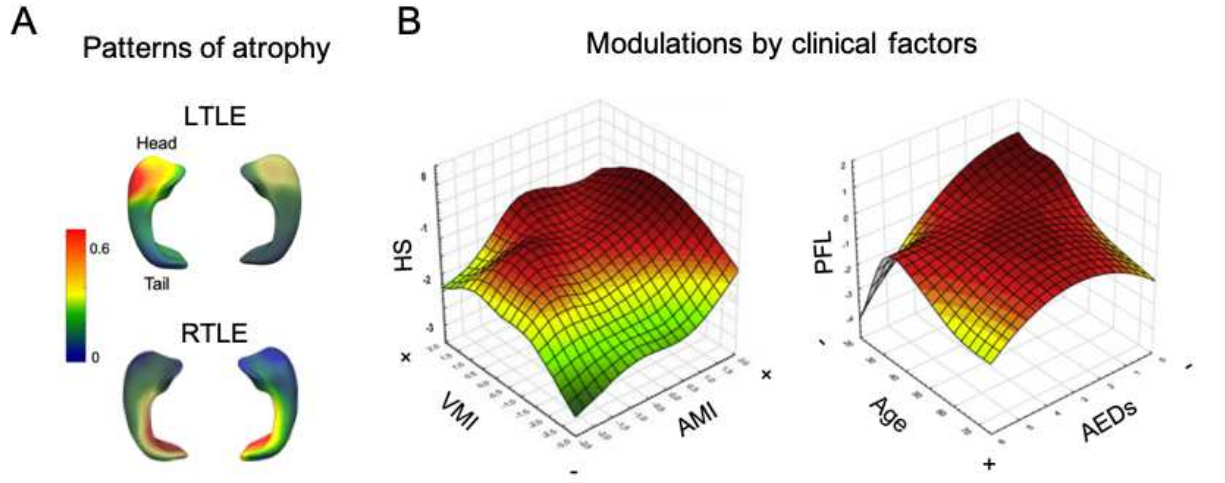


Figure 2.8: Facteurs cliniques modulatoires
A. Patterns d'atrophie moyens: cartes de probabilités d'atrophie de l'hippocampe (obtenues à partir du volume hippocampique) chez les patients LTLE (n = 34) et RTLE (n = 23) et projetées sur un template 3D moyen. B. Représentation des modulations exercées par les facteurs cliniques ayant un impact significatif sur les indicateurs cognitifs.

Résultats clés

- Les profils cognitifs sont différents selon la latéralisation hémisphérique présumée des réseaux épilèptogènes (EZN).
- Il existe une relation langage-mémoire significative pour les deux groupes de patients.
- Les relations langage-mémoire sont en partie médiées par les fonctions exécutives verbales chez les RTLE.
- Il n'y a pas de médiation de la relation langage-mémoire par les fonctions exécutives verbales chez les patients LTLE.
- Les principaux indicateurs de mémoire sont vulnérables à la sclérose hippocampique.
- L'âge et le nombre d'antiépileptiques pris quotidiennement influencent certains indicateurs exécutifs verbaux (la fluence phonologique en particulier).
- La composante langage, principalement composée d'indicateurs sémantiques et de compréhension verbale, paraît imperméable aux facteurs cliniques.

2.4 Discussion

2.4.1 Sensibilité du bilan neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique (NPE) est un élément essentiel du bilan pré-chirurgical. Des recherches antérieures ont entrepris d'évaluer la pertinence du NPE pour distinguer les patients en fonction de la localisation présumée de leur épilepsie. Les conclusions de ces études ne sont pas univoques. Certaines ont conclu à un rôle limité du NPE avec un modeste pouvoir discriminant (Dupont et al., 2002; Kim et al., 2004; Loring et al., 2008). D'autres, à l'inverse, ont démontré son utilité pour répondre à cette question précise (par exemple, Frank et al., 2018). Notre étude soutient la pertinence et la validité du NPE comme aide au diagnostic de la latéralisation de l'épilepsie chez les patients TLE. Le pouvoir diagnostic du NPE incluant d'autres types de tests cognitifs et pour d'autres formes d'épilepsie reste néanmoins à définir.

L'identification précise et objective des tests cognitifs les plus pertinents pour une sous-population donnée peut conduire à une évaluation neuropsychologique sur mesure. Pour des raisons pragmatiques, certains indicateurs cognitifs peuvent/doivent être privilégiés pour évaluer et interpréter de manière personnalisée les profils cognitifs. L'analyse de *feature selection* que nous avons menée à cette fin montre clairement que les tests de fluences verbales (PFL, SFL) et ceux de mémoire épisodique verbale (AMI) et visuelle (VMI) sont les meilleurs prédicteurs (i.e. sont les plus sensibles et spécifiques) pour localiser les réseaux épileptogènes et notamment lorsqu'ils sont considérés en combinaison (Figure 2.3)[15]. De façon surprenante, le test de dénomination (DO80, équivalent français de la *Boston Naming Task*) n'a pas été considéré comme un indicateur important pour différencier les groupes de patients et s'est révélé largement aspécifique. Les troubles de dénomination orale d'objets sont pourtant fréquemment rapportés chez les patients TLE et majoritairement chez les LTLE (e.g. Zhao et al., 2014), suggérant ainsi que la tâche de dénomination puisse être un marqueur spécifique de la LTLE. Plusieurs hypothèses sont possibles quant au manque de spécificité de cet indicateur dans notre étude. Tout d'abord, les performances de dénomination n'ont pas été – et ne sont pas – systématiquement évaluées chez les patients RTLE dans la littérature disponible. Les estimations récentes, prenant en compte ce biais, montrent un écart beaucoup moins tranché entre les groupes de patients - de 40 à 55% de patients LTLE déficitaires, contre un peu moins de 40% pour les RTLE (Bartha-Doering & Trinka, 2014). La présence de difficultés de dénomination chez les patients RTLE peut s'expliquer *a minima* par le fait que, d'un point de vue neuro-fonctionnel, le réseau sémantique est vastement représenté et distribué à travers le cortex et les hémisphères (voir Huth et al., 2016 pour une cartographie détaillée du système sémantique). Ensuite, la tâche

[15] Les patients LTLE et RTLE présentent des profils fortement opposés sur les indicateurs mnésiques verbaux et non verbaux. Ces observations rappellent la théorie matériel-spécifique de Brenda Milner soutenant une « spécialisation complémentaire des deux lobes temporaux chez l'Homme en ce qui concerne la mémoire [...] la variable la plus significative étant le caractère verbal ou non verbal du matériel à retenir » (Milner, 1970, p. 29-30; voir aussi Saling, 2009 pour une revue critique et apports actuels en lien avec la théorie matériel-spécifique dans la TLE).

la DO80 est trop peu sensible aux troubles fins d'évocation lexicale (lorsqu'ils ne sont pas liés à une altération manifeste du « stock » lexical; Rousset et Gatignol, 2014), contribuant ainsi à amoindrir son potentiel diagnostique.

2.4.2 Plusieurs symptômes typiques

Conformément aux observations précédemment rapportées dans la littérature, les patients inclus dans nos études présentent des difficultés légères à modérées. De façon intéressante et indépendamment de la latéralisation de l'épilepsie, nous avons observé une intrication des indicateurs liés au langage et à la mémoire verbale (indicateurs L-M) - y compris chez les patients LTLE qui présentent un réseau cognitif épars et fragmenté (i.e. modulaire; Figure 2.5). Nos analyses de régression ont également montré une relation statistique positive et significative entre les indicateurs langage-mémoire pour nos deux groupes de patients (Figure 2.8). Chez les LTLE, cette relation allait dans le sens d'une réduction conjointe des performances sur ces indicateurs langage et mémoire verbale et en faveur d'un profil spécifique d'atteintes langage-mémoire.

La description des difficultés langagières dans la littérature et notamment de dénomination, montre un fonctionnement sous-optimal des processus de recherche et d'accès aux informations lexicales/phonologiques chez les patients LTLE. Le traitement sémantique est, quant à lui, relativement préservé (Miozzo & Hamberger, 2015). Nos résultats supportent ces affirmations et vont dans le sens d'une certaine préservation des connaissances sémantiques *per se*, ainsi que des capacités de compréhension. En ce qui concerne les capacités mnésiques, les études s'accordent sur la présence d'un net déficit de la mémoire épisodique chez les TLE pharmaco-résistants. Ce déficit s'observe sur différents tests neuropsychologiques ainsi que dans le contexte écologique de la vie quotidienne (Rzezak et al., 2017). Les capacités de métacognition ou méta-mémoire des patients TLE (i.e. capacité à monitorer et évaluer ses propres performances) ne seraient en revanche pas impactées (Illman et al., 2016). Plus précisément, les patients sont conscients de leurs difficultés mnésiques et ont même tendance à être plus précis encore pour juger leurs performances que les sujets témoins (Howard et al., 2010). En ce qui concerne le délai de rétention des informations, les études s'accordent, là encore, sur des performances plus faibles chez les TLE, comparés aux sujets sains, à court (mémoire à court terme) et à long terme (mémoire à long terme). Certaines études ne rapportent pas de chute massive de performances avec le délai (entre un rappel à 30 minutes puis à 24 heures; Bell, 2006) ; tandis que d'autres décrivent une perte d'information sur le long terme voire le très long terme (e.g. Tramoni-Negre et al., 2017). Le NPE dans sa pratique classique ne permet pas une évaluation des capacités mnésiques sur le long terme mais, à titre indicatif, nous n'observons pas de diminution significative des performances après un (court) délai de 20 minutes.

2.4.3 Un syndrome typique ?

L'analyse détaillée des difficultés mnésiques rapportées indique une vulnérabilité particulière de la mémoire associative et relationnelle chez les patients TLE (e.g. Grewe et al., 2020; Saling, 2009). La mémoire associative, qui est la capacité à apprendre et à se rappeler des relations entre différents éléments (Suzuki, 2007), nécessite principalement des opérations de liaison (appelées *binding*). Les opérations de *binding* sous-tendent l'intégration flexible d'informations multimodales provenant de différentes sources et impliquent les capacités de mémoire de travail (Jonin et al., 2019). Concernant nos études, les patients TLE présentent, en effet, des performances limites sur les tests mnésiques qui demandent d'associer plusieurs éléments ensemble pour traiter l'information[16] (Figure 2.4).

En outre, nous avons observé des résultats cohérents avec l'hypothèse d'un trouble de la mémoire associative - et de *binding* en particulier - au travers de l'étude qualitative des patterns de réponse d'un patient LTLE. Chez ce patient, le pattern de rappel des informations est anarchique, alors même que ces informations sont présentées de façon structurée à l'encodage (Figure 2.6). Ses performances tendent à se normaliser après un délai, ce qui suggère que les informations en tant qu'items isolés sont encodées mais que l'ordonnancement ou la liaison entre ces informations (*binding* inter-items) est altéré. Bertola et al. (2014) ont utilisé de façon analogue une approche en théorie des graphes pour décrire les patterns de performances en fluence verbale de personnes âgées présentant un vieillissement cognitif sain *versus* pathologique (MCI et maladie d'Alzheimer). Les réseaux construits à partir des items rapportés par les patients étaient moins directs et associés à de nombreuses répétitions sur un court intervalle[17]. Les auteurs interprètent notamment ces résultats dans le cadre d'une altération des fonctions exécutives centrales telles que la mémoire de travail. Ces difficultés peuvent être liées à un affaiblissement des liens inter-items dans le réseau sémantique, conduisant les patients à fournir des paires de mots qui ne seraient pas préférentielles dans des circonstances normales.

Les performances de *binding* inter-items – ou *binding* relationnel – apparaissent dépendantes l'hippocampe (Jonin et al., 2019). Dans notre étude, l'asymétrie volumique entre les hippocampes était en effet liée aux performances de mémoire associative verbale (AMI) et visuelle (VMI) chez les patients. Plus l'asymétrie entre les hippocampes était élevée et moins bonnes étaient les performances. Une étude récente montre, plus précisément, que l'atrophie antéro-latérale de la tête de l'hippocampe gauche (correspondant à CA1) était associée à de mauvaises performances en mémoire verbale; tandis qu'une atrophie bilatérale

[16] Pour les LTLE, les scores moyens sont limites sur l'indicateur mnésique « Paires Associées » (PA1-2 ; WMS-IV) par exemple. Cet indicateur demande spécifiquement un apprentissage et un rappel de paires de mots (d'items reliés). Pour les RTLE, les performances sont inférieures à la norme sur l'indicateur « Dessin » (DE1-2 ; WMS-IV), pour lequel une bonne performance nécessite d'associer un contenu à localisation spatiale.

[17] Par ailleurs, cette analyse en réseaux des patterns de réponse à la tâche de fluence sémantique a permis classer avec précision les différents individus dans leurs groupes respectifs et avec de meilleures performances que le score standard utilisé classiquement (nombre total de mots produits), soulignant l'utilité de l'analyse des scores cognitifs à travers la connectivité.

et inféro-médiale de l'hippocampe (correspondant davantage au subiculum) était associée à de faibles performances en mémoire visuelle (Postma et al., 2020). Cette description correspond en effet aux patterns d'atrophie présentés par nos patients (Figure 2.8). De façon générale, plusieurs études récentes montrent que l'hippocampe a un rôle dans le suivi et la représentation des relations entre les mots (i.e. dans la mémoire associative et sémantique) et ce, de façon similaire à la manière dont il monitore et représente les relations dans l'espace physique et les évènements dans la mémoire épisodique (Duff et al., 2020). En effet, l'encodage, le maintien, l'activation et l'utilisation des informations, qu'elles soient sémantiques ou épisodiques, sont fortement corrélés à la puissance thêta mesurée dans l'hippocampe en tâche (Piai et al., 2016). Solomon et al. (2019) concluent, dans le même sens, que les oscillations thêta hippocampiques pourraient caractériser les distances sémantiques entre les mots (les similitudes ou ressemblances liées aux sens des mots), de la même manière que ces relations codent pour l'espace physique. Ainsi, l'hippocampe semble être une structure impliquée dans la création de diverses cartes mentales et cognitives (Spiers, 2020). Ces observations dépassent le cadre visuo-spatial traditionnellement décrit et étudié et impliquent que l'hippocampe peut avoir un rôle transversal sur la cognition. Une atteinte hippocampique pourrait ainsi être responsable des différents symptômes langagiers et mnésiques observés chez les patients TLE, notamment par une altération des capacités de *binding* relationnel.

Ces résultats récents complètent les observations antérieures basées sur des analyses structurelles et qui montrent que la présence d'une sclérose hippocampique affecte négativement les capacités de dénomination. En particulier, le volume de l'hippocampe gauche serait en effet un facteur prédictif des capacités de dénomination et de fluence verbale (Alessio et al., 2006). Zhao et al. (2014) rapportent, au travers d'une revue de la littérature, que la HS est aussi associée à un moins bon pronostic cognitif concernant les fonctions exécutives. L'atteinte du fonctionnement exécutif dans la TLE est en effet de plus en plus décrite, et notamment en ce qui concerne les capacités de mémoire de travail (Stretton et Thompson, 2012 pour une méta-analyse). Notre étude va également dans le sens d'un affaiblissement du fonctionnement exécutif – impliquant les capacités de mémoire de travail – chez les patients TLE (atteinte des fonctions exécutives verbales pour les LTLE et non verbales pour les RTLE, respectivement). Plus encore, l'état du fonctionnement exécutif pourrait être un facteur de vulnérabilité ou de compensation. Nous avons en effet observé chez les patients RTLE une médiation significative des performances langage-mémoire par les fonctions exécutives verbales (Figure 2.7). Chez ces patients, le fonctionnement exécutif explique en partie le lien langage-mémoire. Les performances sur ces trois sous-composantes verbales (langage, mémoire, fonctionnement exécutif verbal) sont dans la norme, suggérant que la médiation *via* les fonctions exécutives est bénéfique pour l'efficience des traitements langage-mémoire et notamment pour les opérations de *binding* relationnel. Chez les LTLE au contraire, les performances sont limites sur ces trois sous-composantes et nous n'observons pas de médiation de la relation langage-mémoire par d'autres fonctions cognitives, y compris les fonctions exécutives. L'absence de médiation, associée à un fonctionnement cognitif fragmenté, apparaît néfaste chez ces patients.

2.4.4 Variabilité des profils : au-delà du lobe temporal mésial

Le lobe temporal apparaît directement impliqué dans l'encodage et le maintien en mémoire de travail verbale. La mémoire de travail possède, en effet, une structure fonctionnelle et anatomique multi-lobaire comprenant à la fois des zones frontales et temporales. L'étude des circuits en lien avec la mémoire de travail s'est aujourd'hui étendue et révèle l'existence de processus indépendants de l'hippocampe, mais également hippocampo-dépendants (Stretton & Thompson, 2012). En ce qui concerne les circuits en lien avec l'hippocampe, Campo et al. (2012) ont démontré que la HS peut être à l'origine d'une diminution des connexions temporales postérieures et inférieures, modifiant ainsi la connectivité fonctionnelle nécessaire au maintien et à l'exécution de la mémoire de travail. Il est cependant important de considérer que les relations entre structure et fonction cérébrales sont complexes. Le fonctionnement associatif impliqué dans les fonctions cognitives dites de « haut niveau » comme la mémoire de travail, implique des interactions multi-synaptiques complexes entre réseaux structurels (Suárez et al., 2020). L'hippocampe n'est pas l'unique zone cérébrale dans laquelle le traitement des différentes informations contextuelles se produit (par exemple, Cowell et al., 2019). Il est intégré dans un vaste réseau et son rôle fonctionnel dépend notamment de ces interactions. De façon intéressante, Genon et al. (2018) proposent une conceptualisation de la spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe en tant que polyèdre, composé d'autant de facettes que de fonctions et de circuits dans lesquels il peut être impliqué. Par ailleurs, les réseaux de propagation et/ou des phénomènes de *diaschisis*[18], peuvent également être à l'origine de troubles cognitifs (Carrera & Tononi, 2014).

Dans cette optique, les déficits neuropsychologiques associés à la TLE sont potentiellement multiples. Des études récentes font en effet état de phénotypes cognitifs variés chez les patients TLE (e.g. Elverman et al., 2019; Reyes et al., 2020, incluant un profil d'atteintes langage-mémoire exclusif, mais non majoritaire (25% des TLE). D'autres profils seraient tout autant - voire davantage - représentés (profil avec un trouble généralisé: 40-45%; ou de faibles déficits: autour de 30%). Ces conclusions nuancent le profil de déficits langage-mémoire traditionnellement associé aux patients TLE. Cependant, ces études ne tiennent pas compte de la latéralité de l'épilepsie. A travers des analyses complémentaires et réalisées *a posteriori*, l'étude d'Elverman et al. (2019) pointe une nette sur-représentation des patients LTLE dans le profil d'atteintes langage-mémoire, ce qui concorde avec nos observations. Incontestablement, il n'existe pas un profil cognitif unique associé à la TLE, mais un panel de phénotypes dont l'expression dépend de nombreux facteurs. Concernant la composante verbale, la latéralisation hémisphérique de l'épilepsie est un facteur essentiel à prendre en considération.

[18] À l'origine, le terme « *diaschisis* » a été introduit par von Monakow (1914) pour décrire les changements neurophysiologiques qui se produisent à distance d'une lésion cérébrale focale. Dans sa définition initiale, il s'agit d'une diminution focale du métabolisme au repos dans des régions du cerveau pourtant anatomiquement intactes et à distance de la lésion. Aujourd'hui le *diaschisis* est revisité sous l'approche connectomique comme des modifications du connectome fonctionnel, comprenant des déconnexions de zones initialement liées à la lésion sur le plan fonctionnel (voir Carrera et Tononi, 2014 pour une revue).

2.4.5 Influences multifactorielles

Un certain nombre d'autres facteurs peuvent avoir une influence - directe ou indirecte - sur la cognition de façon générale et sur les interaction langage-mémoire en particulier. Outre la latéralisation hémisphérique de l'épilepsie, la présence (ou non) d'une HS semble avoir une influence sur le langage et la mémoire. Nous avons également trouvé une modulation de la fluence exécutive chez les patients par l'âge d'une part et le nombre d'antiépileptiques d'autre part, conformément à de précédentes études (W.-H. Wang et al., 2011). D'autres facteurs, tels que des variables psychologiques (anxiété/dépression), la gravité de la maladie, sa durée (ou l'âge de l'apparition des crises) ainsi que sa chronicité (fréquence des crises) se sont précédemment révélés être associés à de moins bonnes performances (voir Rudzinski et Meador, 2013 pour une revue). Nous n'avons pas trouvé d'influence de ces facteurs sur les scores ou relations langage-mémoire. Par ailleurs, certaines variables non étudiées directement dans nos études peuvent avoir une influence sur la cognition. Spécifiquement, les décharges antiépileptiques interictales. Par exemple, Tramoni-Negre et al. (2017) montrent que l'activité épileptiforme en dehors des crises est impliquée dans l'oubli à long terme et à très long terme. Ainsi, les décharges interictales pourraient également être délétères pour le fonctionnement langage-mémoire.

2.5 Conclusion

Des cascades de modifications peuvent être observées dans l'épilepsie temporale. Il existe des changements transitoires et brutaux avant, pendant et immédiatement après les crises. Mais également des modifications plus durables, en dehors des crises. Ces différentes phases impliquent des mécanismes d'adaptation au niveau cérébral (i.e. de neuroplasticité), dont les conséquences comportementales peuvent être observables (*Output*) et associées à des atteintes durables (i.e. neuroplasticité symptomatique sur le plan cognitif). Les profils cognitifs des patients TLE ont précédemment été étudiés sur la base de performances obtenues, mais rarement *via* des méthodologies permettant de les appréhender dans un cadre prédictif et interactif.

L'approche *machine learning* permet une analyse prédictive et *data driven* qui minimise l'influence d'*a priori* externes. Les outils permettant l'interprétation des modèles observés (approche « *white box* ») rendent l'utilisation du *machine learning* – associée à une approche précautionneuse – pertinente dans le contexte clinique. Comme « la décision est plus importante que l'incision » (Senders et al., 2018), il est essentiel de connaître les indicateurs déterminants pour l'évaluation préopératoire des patients épileptiques, afin de guider le processus de décision en lien avec la neurochirurgie. Nous avons appliqué ce type d'analyse en utilisant différents indicateurs issus du bilan neuropsychologique. Les résultats montrent que certains tests cognitifs, principalement langage-mémoire, sont plus sensibles que d'autres et permettent de caractériser avec précision le phénotype cognitif présenté par les patients TLE. Plus encore, ces analyses nous ont montré qu'il est important de prendre en

considération ces indicateurs cognitifs de façon combinée pour une prédiction optimale des profils. Dans le même sens, l'approche en réseau apporte des éléments complémentaires et précieux pour l'étude des profils cognitifs en interaction. Elle permet de caractériser l'architecture globale du réseau cognitif, d'observer et de décrire la façon dont s'intègrent les différents indicateurs au sein de ce réseau. Cette approche nous a permis d'associer certaines caractéristiques des réseaux à de bons (ou moins bons) facteurs pronostiques pour les troubles rencontrés par les patients TLE. En l'occurrence, cette étude a permis de mieux décrire les troubles langage-mémoire précédemment rapportés.

L'importance des interactions au sein du réseau cognitif a été soulignée par nos études et apporte la vision d'un fonctionnement cognitif enchevêtré, interactif et non modulaire *stricto sensu*. Il reste néanmoins important de noter qu'afin d'identifier spécifiquement les modifications exercées par la pathologie sur le réseau cognitif, une étude comparative avec le réseau cognitif du sujet sain ou « neurotypiques » comme groupe contrôle reste nécessaire. Bien que les performances des patients RTLE se situent dans la norme sur la composante verbale, la forte intégration des différents indicateurs au sein de cette composante peut être le reflet de la pathologie et/ou de ses conséquences (i.e. phénomènes compensatoires). Cependant, et malgré le manque de données sur le réseau cognitif typique du sujet sain, il semble raisonnable de supposer que le fonctionnement cognitif normal se traduit par un ensemble cohérent de communautés et sous-communautés cognitives, globalement intégrées les unes aux autres. Les analyses factorielles appliquées chez le sujets sains sur les échelles d'intelligence (WAIS-IV) et de mémoire (WMS-IV) par exemple, montrent dans ce sens que les facteurs principaux (compréhension verbale, raisonnement perceptif, mémoire de travail verbale, vitesse de traitement, *etc*.) sont à la fois distincts et fortement inter-corrélés (Holdnack et al., 2011).

Dès 1973, Luria[19] conçoit une approche non strictement modulaire du cerveau et de la cognition. Spécifiquement, il propose qu'une atteinte structurelle peut entraîner des déficits variés impliquant plusieurs fonctions et résultant en un syndrome neuropsychologique. Dans ce contexte, compte-tenu des résultats que nous avons obtenus, ainsi que des éléments émanant de la littérature, une atteinte de la mémoire associative – et plus précisément de la liaison de différentes informations entre elles (*binding* relationnel) – apparaît être le syndrome principal des patients TLE. Ce trouble semble, en effet, être le dénominateur commun et le facteur principal latent et sous-jacent aux symptômes langage-mémoire classiquement présentés par les patients. Sur le plan neuro-anatomique, ces troubles de *binding* pourraient être en lien avec la sclérose hippocampique, présentée par la majorité des patients TLE. A ce facteur principal peuvent s'ajouter d'autres troubles cognitifs. Ces troubles sont probablement fonction d'une désorganisation plus large de réseaux hippocampo-dépendants et indépendants directement ou indirectement liée aux atteintes chroniques (Chapitre 3).

[19] Dans son livre « *Principles of Neuropsychology* (*The Working Brain*) », Luria (1973) propose le concept de syndrome, constitué d'une constellation de facteurs et de symptômes. Cette conception factorielle a permis de définir divers syndromes grâce à l'identification d'un ou plusieurs processus cognitifs communs aux déficits présentés par des patients atteints de lésions cérébrales.

Points Clés 2

- L'épilepsie temporale est une pathologie des réseaux, fréquemment symptomatique sur le plan cognitif (troubles cognitifs persistants).
- Les troubles les plus marqués concernent le langage et la mémoire, notamment pour l'épilepsie temporale gauche.
- L'étude combinée des scores langage-mémoire permet de prédire la localisation de l'épilepsie (latéralisation des réseaux épileptogènes) et a un intérêt clinique.
- L'altération du fonctionnement langagier et mnésique est conjointe.
- Le fonctionnement exécutif est aussi impacté.
- Ensemble, les différents symptômes convergent vers un syndrome cognitif de *binding* relationnel, caractérisé par une difficulté à créer, mettre en ordre et/ou maintenir les associations entre différentes informations.

Connectivité Fonctionnelle 3

Processus

Au XVIII^{e} siècle, la volonté de séparer l'esprit en différentes « facultés » apparaît comme une démarche libératoire vis-à-vis du dogme selon lequel l'esprit est indivisible. Dans ce contexte, la Phrénologie voit le jour, avec Frantz Gall (1758-1828) à l'origine de la théorie. D'après lui, le crâne se modèle sur le cerveau et une cartographie fonctionnelle des facultés pourrait être établie en fonction des particularités que présente la structure anatomique du crâne. Ultérieurement, cette théorie sera critiquée et l'étude des conséquences de lésions cérébrales focales sur la cognition conduira à l'identification de liens entre certaines structures cérébrales particulières et fonctions spécifiques. Dès lors, ce ne sont plus des zones du crâne, mais des régions cérébrales localisées qui se sont vu attribuer un rôle précis dans le fonctionnement cognitif et, en ce sens, une spécialisation fonctionnelle. Cette notion de spécialisation fonctionnelle a évolué, laissant place aujourd'hui à la notion de ségrégation fonctionnelle qui renvoie non-plus à des zones particulières, mais à des sous-réseaux cérébraux impliqués dans une fonction donnée, engageant certaines régions centrales (*hubs*) et de vastes synchronisations avec d'autres réseaux. La synergie et l'intégration fonctionnelle de ces différents réseaux est à l'origine de nos comportements les plus élaborés. Une modification des interactions conduit à des reconfigurations transitoires normales - ou plus durables et pathologiques, pouvant s'observer chez les patients épileptiques. Dans ce chapitre, nous évoquons les concepts actuels qui permettent de concevoir le fonctionnement cérébral sous un nouvel angle ainsi que les troubles fonctionnels présentés par les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal. Nous identifions différents types de perturbations du connectome fonctionnel chez les patients, à l'état de repos ou lorsqu'ils sont engagés dans une tâche langage-mémoire. Enfin nous discutons de ces atteintes, à la lumière des théories et découvertes actuelles sur l'architecture du fonctionnement cérébral.

Sommaire

3.1 Évolution des conceptions et modèles neurocognitifs 55
3.1.1 Différents courants d'influence 55
3.1.1.1 Localisationnisme 55
3.1.1.2 Associationnisme-Connexionnisme 56
3.1.1.3 Systèmes hiérarchiques, multifocaux et imbriqués 57
3.1.1.4 Dynamiques des réseaux 60
3.2 Réorganisations fonctionnelles dans l'épilepsie temporale 61
3.2.1 Paradigme d'activation et principales formes de réorganisation 61
3.2.2 Réorganisation de la connectivité fonctionnelle 64
3.3 Analyse empirique des perturbations fonctionnelles 65
3.3.1 Préambule sur le réseau fonctionnel LMN 66
3.3.2 Étude 1 : Reconfigurations intrinsèques 68
3.3.2.1 Populations et méthodologie 68
3.3.2.2 Résultats 69
3.3.3 Étude 2 : Reconfigurations extrinsèques 72
3.3.3.1 Populations et méthodologie 72
3.3.3.2 Résultats 75
3.3.4 Étude 3 : Gradients fonctionnels intégrés 78
3.3.4.1 Populations et méthodologie 78
3.3.4.2 Résultats 79
3.3.5 Étude 4 : Modulations cliniques et cognitives 81
3.3.5.1 Résultats 81
3.4 Discussion 85
3.4.1 Vulnérabilité intrinsèque 85
3.4.2 Multi-réseaux évoqués par la tâche 86
3.4.3 Défaut d'intégration des réseaux dans l'épilepsie 87
3.5 Conclusion 88

Concepts clés —

- Fonctionnement interactif, parallèle et distribué
- Ségrégation et spécialisation fonctionnelle
- Intégration et synchronie inter-réseaux
- Reconfigurations *offline/online* transitoires et durables
- Perturbation des *hubs* et paradoxe hippocampique
- Fragmentation modulaire et connectivité proximale

3.1 Évolution des conceptions et modèles neurocognitifs

3.1.1 Différents courants d'influence

L'histoire des sciences informe sur les facteurs qui influencent et façonnent les différents courants scientifiques amenant à de nets changements de paradigmes ou à certaines formes de coexistences[1]. Différents courants ont marqué l'étude scientifique du fonctionnement cérébral et cognitif ces deux derniers siècles, conduisant aux neurosciences cognitives modernes et aux conceptions actuelles du fonctionnement neurocognitif (Figure 3.1).

3.1.1.1 Localisationnisme

Au début du XIX^{e} siècle, les phrénologues Gall et Spurzheim revendiquent une relation entre différentes « facultés » psychiques localisables dans le cerveau et les protubérances du crâne (Gall, 1818). Plus tard, Broca (1865) ou encore Wernicke (1874), démontrent pour la première fois que les lésions des régions circonscrites du cerveau peuvent être responsables de la perte de différentes fonctions langagières comme la production ou la compréhension de la parole. Ces découvertes, issues notamment de l'étude des lésions cérébrales, inspireront l'idée d'un cortex « éloquent » c'est-à-dire composé de zones corticales cruciales pour une fonction cognitive donnée et qui, si elles sont atteintes, conduisent à un déficit inéluctable (Duffau et al., 2014). Les études cerveau-fonction centrées autour du langage et de la mémoire et contemporaines à cette époque, s'inspirent de ce paradigme localisationniste et se focalisent sur l'identification de ces aires éloquentes (e.g. Ballet, 1890; Dejerine et Dejerine-Klumpke, 1895). De façon analogue, l'idée d'une certaine ségrégation fonctionnelle au niveau cognitif se développe (e.g. la notion de modularité fodorienne; Fodor, 1983). Elle implique différents modules spécialisés dans une forme de calcul sérielle, inconsciente et automatique du flux d'informations pour lesquels les influences et modulations endogènes sont limitées (comme en témoigne le concept d'« impénétrabilité cognitive »; Dresp, 1999). Le traitement s'effectue alors de façon largement indépendante entre les différents modules. Concernant le langage et la mémoire, différents modèles cognitifs en « boîtes » (ou *box model*) sont nés ou ont été influencés par ce paradigme. Par exemple, Seidenberg (1982) pour la compréhension du langage ou encore le modèle de production du langage de Levelt (1989) dont l'interaction entre les différentes représentations linguistiques reste relativement minime. Pour la mémoire, les modèles structuraux à composants multiples et séquentiels de la mémoire de travail de Baddeley et Hitch (1974) ou encore le modèle initial

[1] Par exemple, Thomas Kuhn, philosophe des sciences et théoricien s'intéresse aux influences sociales qui mènent aux changements de paradigme. Son ouvrage, « Structure des Révolution scientifique » (1962) développe une approche pour laquelle la science se construit par révolutions scientifiques et changements de paradigmes brutaux (paradigm shift; Kuhn, 1962). Contrairement à l'approche khunienne, d'autres prônent plutôt une cohabitation des courants impliquant coexistences et résurgences. L'histomap de Gentner (2010) illustre, par exemple, le chevauchement des différentes conceptions en Psychologie et Sciences cognitives.

de la mémoire déclarative de Tulving (1972), distinguant nettement mémoire épisodique et sémantique, en sont d'autres exemples.

3.1.1.2 Associationnisme-Connexionnisme

Les premières propositions associationnistes[2] du fonctionnement cérébral décrivent les connexions entre certains centres cruciaux (e.g. les descriptions de l'anatomiste Blinkov, 1955; les modèles de Lichtheim, 1885, de Geschwind, 1979; ou encore la notion de *diaschisis* de von Monakov, 1969) et peuvent être considérées comme une première source d'inspiration des modèles connexionnistes actuels. Plus tard, l'essor de l'électrophysiologie notamment, a contribué à renforcer les débats entre partisans du paradigme localisationniste et ceux soutenant une interprétation davantage « holistique » du fonctionnement cérébral. Par exemple, les stimulations corticales directes apportent la preuve manifeste que les zones anatomiques correspondant au classique « *eloquent cortex* » peuvent être des sites négatifs pendant la stimulation (c'est-à-dire des sites qui ne sont pas essentiels aux fonctions cognitives). A l'inverse, plusieurs régions considérées comme non indispensables à une fonction donnée se trouvent être cruciales et fonctionnelles pour certains patients (Duffau, 2008; Freyschlag & Duffau, 2014). Bien que ces stimulations soient réalisées sur cerveaux « pathologiques », l'observation de leurs conséquences force à concevoir autrement les relations anatomo-fonctionnelles cérébrales. Le phénomène de neuroplasticité - le cerveau s'adapte aux changements constants de l'environnement par une modification de sa structure et de son fonctionnement (Ramón y Cajal, 1906) - explique la complexité des relations et doit maintenant être au cœur des modèles.

Ainsi, et tenant compte de la complexité des associations structure-fonction, les modèles modernes se centrent autour d'une perspective hodologique (Box 1.3), en particulier à travers la description fonctionnelle des principaux faisceaux de substance blanche qui interconnectent les territoires cérébraux. Ces modèles conçoivent alors le fonctionnement neurocognitif comme sous-tendu par de vastes réseaux et sous-réseaux, organisés en parallèle et de manière dynamique (Duffau et al., 2014). Dans cette perspective, pour le langage comme pour la mémoire déclarative, les modèles actuels décrivent généralement une architecture à deux voies spécialisées et interconnectées (modèles double-voies). Par exemple, pour le langage, le système phonologique implique globalement une voie de traitement latérale et dorsale; le système sémantique, une voie ventrale (Dick et al., 2014; Duffau et al., 2014; Friederici, 2012). Par analogie, les modèles de la mémoire à long terme, et notamment de la mémoire épisodique, proposent aussi une architecture interactive à double flux. Le modèle PMAT (Ranganath & Ritchey, 2012) décrit un système postéro-médial (PM) impliqué dans la représentation spatiale et contextuelle des événements. Il décrit également un système antéro-temporal (AT) qui soutient les associations émotionnelles et sémantiques engagées dans la représentation des objets, l'évaluation affective et la prise de décision en lien avec la mémoire. De la même façon, et en opposition aux approches localisationnistes,

[2] Modèles cortico-centrés autours d'épicentres fonctionnels considérés comme éloquents et cruciaux, décrivant également certaines connexions inter-régionales et voies de traitement sérielles.

modulaires et compartimentées de la cognition, des modèles connexionnistes impliquant un traitement parallèle et distribué de l'information cognitive ont été développés. La mémoire de travail est alors représentée comme la partie « activée » de la mémoire à long-terme, le reflet conscient et interrogeable qui résulte de la synergie de différents systèmes (Cowan, 1998, comme alternative à Baddeley et Hitch, 1974). La mémoire sémantique, quant à elle, est perçue comme un vaste réseau parallèle et distribué, impliquant un « jeu » de poids de synaptiques plutôt qu'un stockage localisé de concepts (e.g. réseau sémantique de McClelland et Rogers, 2003).

3.1.1.3 Systèmes hiérarchiques, multifocaux et imbriqués

Très récemment, l'analyse du connectome fonctionnel (Box1.3) à diverses échelles spatio-temporelles a contribué à identifier et décrire différents réseaux imbriqués, mettant en avant le concept de hiérarchie (Hilgetag & Goulas, 2020). En effet, les descriptions modernes de l'organisation fonctionnelle corticale suggèrent que le cortex est organisé selon un continuum fonctionnel, qui s'étend principalement des régions sensorimotrices unimodales à une extrémité, en passant par des régions attentionnelles et exécutives, jusqu'aux régions d'intégration transmodales à l'extrémité opposée (gradient principal G1; décrit par Margulies et al., 2016). L'organisation macroscopique du cortex, mise en évidence par les gradients de connectivité[3], offre alors une vision de l'organisation cérébrale pour laquelle les relations entre les systèmes sont graduées plutôt que dichotomiques (continuum). Dès 1998, Mesulam décrit une hiérarchie de traitements allant de zones cérébrales unimodales distinctes à des zones transmodales intégratives. Or, les principaux gradients fonctionnels observés par Margulies et al. (2016) rendent en effet fort bien compte de l'organisation fonctionnelle hiérarchique proposée par M. Mesulam (1998) (voir Figure 3.1). Ainsi, l'architecture fonctionnelle cérébrale s'organise selon une certaine hiérarchie, impliquant différents réseaux et une séquence ordonnée de caractéristiques (comme par exemple, le degré/la nature d'intégration fonctionnelle des représentations). L'étude de la connectivité fonctionnelle utilisée en parallèle des sciences des réseaux, permet ainsi de décrire diverses caractéristiques du connectome fonctionnel, et offre de riches perspectives pour appréhender le fonctionnement neurocognitif.

[3] Les gradients de connectivité fonctionnelle sont issus de techniques visant à identifier les composantes principales, fondamentales et explicatives de l'organisation fonctionnelle cérébrale.

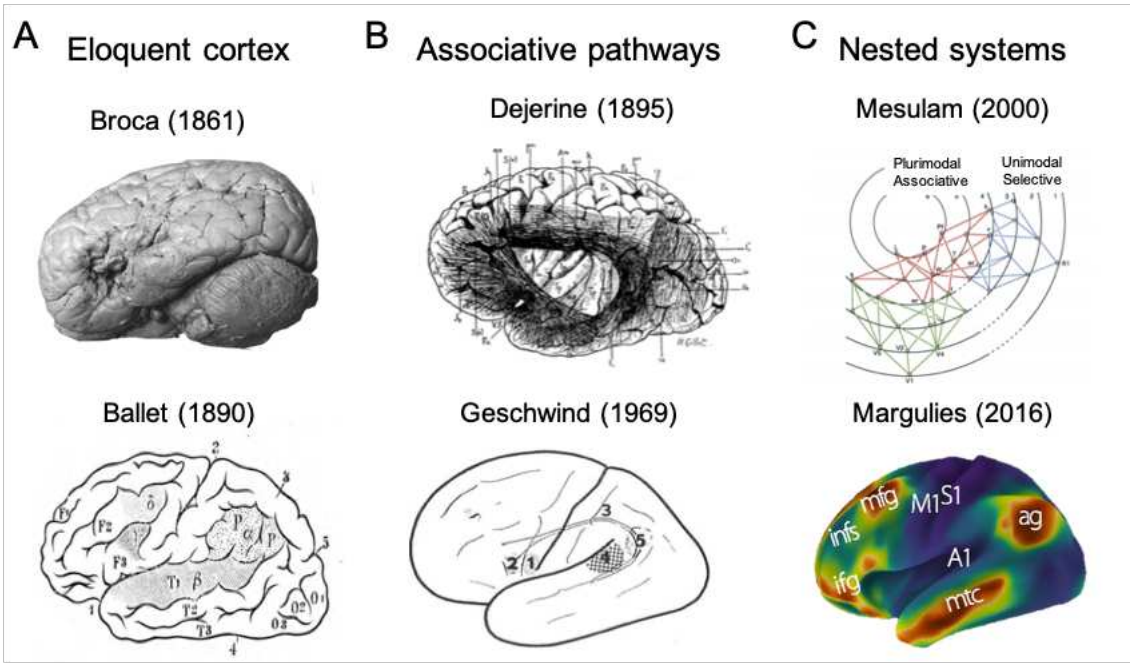


Figure 3.1: Exemples de précurseurs des différents courant ayant conduit aux conceptions neurocognitives actuelles du fonctionnement cérébral
A. Identification d'aires « éloquentes ». Photographie du cerveau du patient Louis Victor Leborgne, à l'origine de la description de l'aire de Broca (Broca, 1861). Ballet et ses « centres » du langage et de la mémoire (dans « Le langage intérieur et les diverses formes de l'aphasie », Ballet, 1890). B. Description des voies associatives. Cartographie des principales connexions structurelles dans l'aphasie d'après Dejerine et Dejerine-Klumpke (1895). Description de l'organisation des fonctions cérébrales d'après Geschwind (1969) évoquant des « coopérations entre plusieurs aires du cortex » dans le traitement linguistique. C. Systèmes imbriqués hiérarchiques. Hiérarchie des systèmes unimodaux aux systèmes plurimodaux et associatifs d'après M.-M. Mesulam (2000). Identification du gradient principal d'organisation fonctionnelle intrinsèque (Margulies et al., 2016), montrant un continuum fonctionnel hiérarchique compatible avec la conception de Mesulam (des aires sensorimotrices unimodales aux aires transmodales du *Default Mode Network*; DMN).

Le plus souvent, la connectivité fonctionnelle réfère aux fluctuations spontanées basse-fréquence et synchrones, observées au travers de corrélations entre les signaux temporels issus de séquences IRM fonctionnelles (Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle : IRMf) et provenant du signal BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*). Ces fluctuations synchrones entre régions anatomiquement distinctes sont alors interprétées comme une activité cohérente entre régions appartenant à un même réseau fonctionnel (i.e. une coopération; D. M. Cole et al., 2010). La connectivité fonctionnelle est traditionnellement estimée à travers l'état de repos (*resting state*). L'état de repos implique que les individus ne sont pas engagés dans une activité cognitive particulière et réfère à des comportements dits « *offline* » ou « *off-focus* » pour lesquels le focus attentionnel n'est pas porté sur les stimuli extérieurs. Les individus engagés dans un état *offline* sont ainsi davantage tournés vers des tâches « internes » telles que la divagation mentale, la récupération spontanée de souvenirs, ou encore l'évaluation d'autres perspectives (Buckner, 2012).

En plus du célèbre DMN (*Default Mode Network* ou réseau par défaut ; Raichle et al., 2001) dont l'activité des régions qui le composent est fortement couplée à l'état de repos, une

multitude de réseaux fonctionnels de repos, à grande échelle, ont été identifiés ces dernières années[4]. L'application de techniques de réduction de dimension sur les connectomes fonctionnels de repos ont, par exemple, permis d'identifier différentes composantes-réseaux (*Intrinsic Cognitive Networks* ; voir Box 3.1). Ces composantes-réseaux représentent et caractérisent le fonctionnement cérébral fondamental dit « intrinsèque »[5]. De façon intéressante, les régions engagées dans ces réseaux intrinsèques sont connues comme étant importantes pour certains types de traitements cognitifs (par exemple dans la perception visuelle ou encore le contrôle exécutif ; Rosazza et Minati, 2011), permettant ainsi d'attribuer une dimension « cognitive » à ces réseaux fonctionnels fondamentaux. Ces différents réseaux composés de plusieurs régions clés appuient, en outre, la conception neurocognitive « multifocale » proposée par Mesulam au début des années 90[6].

Box 3.1 Différents réseaux fonctionnels et systèmes multifocaux

Dans le cadre connectomique actuel, une multitude d'**atlas** et de **parcellisations** issues des mesures *in vivo* de connectivité fonctionnelle ont été proposés (e.g. Braga et Buckner, 2017; Doucet et al., 2019; Glasser et al., 2016; Ji et al., 2019; Power et al., 2011; Yeo et al., 2011). Ces **réseaux synchrones** ou **composantes intrinsèques** impliquent principalement : des réseaux sensori-moteurs unimodaux (*Sensori-Motor Network*: **SMN** incluant les systèmes visuel, auditif et moteur) ainsi que des réseaux « associatifs » et distribués (*Default Mode Network*: **DMN**, *Fronto-Parietal Network*: **FPN**, *Salience network*: **SAL**, *Dorso-Attentional Network*: **DAN**; *Limbic network*: **LIM**). Ces composantes mettent en jeu plusieurs régions (**systèmes multifocaux**) et sont engagées dans divers états cognitifs. Certains regroupements ont été effectués (par exemple, le réseau exécutif de contrôle *top-down* ou *Central Executive Network*: CEN, globalement composé des réseaux FPN et DAN) et certaines de ces composantes-réseaux ont aussi été décomposées en sous-composantes (e.g. 17 réseaux de Yeo et al., 2011; ou encore un fractionnement du DMN: Barnett et al., 2020; Gordon et al., 2020).

L'organisation fonctionnelle fondamentale - ou intrinsèque - comprend donc un large panel de réseaux à grande échelle chez l'Homme. Ces réseaux sont perçus comme hiérarchiques et stratifiés selon différents gradients de caractéristiques (Hilgetag & Goulas, 2020). Les réseaux unimodaux sont davantage modulaires et ségrégués. Plus précisément, l'organisation de la connectivité des réseaux sensori-moteurs, visuels et auditifs suit les représentations topographiques à travers les cortex adjacents, favorisant un traitement sériel hiérarchique de l'information (en termes de complexité). A l'inverse, les profils de connectivité des

[4] Ces réseaux intrinsèques, hautement synchrones et connectés sont observés de façon plutôt consistante entre les études, malgré les différences dans les techniques d'acquisition et d'analyse des données (Moussa et al., 2012).

[5] Forme d'organisation principalement observée en l'absence de stimulation externe particulière ou à travers différents états (Bolt et al., 2017) et qui sont, par conséquent, considérés comme traduisant l'organisation fonctionnelle fondamentale.

[6] M.-M. Mesulam (1990) présente la notion de système multifocal : « le comportement complexe est cartographié au niveau des systèmes neuronaux multifocaux plutôt qu'au niveau de sites anatomiques spécifiques, ce qui donne lieu à des relations cerveau-comportement à la fois localisées et distribuées ».

réseaux associatifs transmodaux (DMN et réseaux attentionnels et exécutifs FPN, SAL et DAN ; Box 3.1) sont plutôt de type « de longue-portée » et intégratifs, liant des régions spatialement éloignées (et non les proches voisins). Ces réseaux d'association participent à un traitement de l'information de façon largement distribuée et parallèle, tout en restant interconnectés (Yeo et al., 2011). Dans l'ensemble, le fonctionnement neurocognitif général est décrit comme relevant d'une architecture hybride, impliquant une certaine modularité et inter-connectivité. Cette conception moderne du fonctionnement neurocognitif est en accord avec l'organisation cérébrale « petit monde » décrite par Achard et Bullmore (2007) et qui comprend une balance optimale entre intégration et ségrégation des réseaux (voir Box 3.2); ou encore avec le concept d'encapsulation hiérarchique proposé notamment par Hilgetag et Goulas (2020) impliquant des modules imbriqués dans des modules.

Box 3.2 Architecture modulaire imbriquée

Achard et Bullmore (2007) ont introduit la notion de **réseau petit-monde** (*smallword*; voir également Bassett et Bullmore, 2017 pour une rétrospective et revisite) qui décrit la configuration fonctionnelle cérébrale et biologiquement plausible comme se situant entre un réseau aléatoire (c'est-à-dire un réseau complètement désordonné) et un réseau régulier (composé d'interconnections régionales massives). Cette architecture cérébrale *smallworld* entretient une **balance** entre les propriétés de **ségrégation** et d'**intégration**, permettant un **transfert efficient des informations**. En effet, dans le contexte de l'étude de la connectivité cérébrale, les notions de ségrégation et d'intégration renvoient à deux formes différentes de traitement de l'information. La **ségrégation** permet un **transfert local** de l'information. Il s'agit de groupes de régions hautement interconnectées rendant possible la réalisation de plusieurs tâches en parallèle (communautés et modules). L'**intégration** permet un **transfert global** de l'information à travers des régions dites « *hubs* » ou des réseaux qui ont la capacité de maintenir une connectivité élevée entre différents groupes de régions, dans le but d'intégrer rapidement l'information. L'architecture fonctionnelle cérébrale à grande échelle forme un équilibre entre intégration et ségrégation, entretenant ainsi un motif général de connectivité sous forme de **réseaux imbriqués** (ou modules enchevêtrés ; encapsulation hiérarchique). Au sein de ces réseaux ou à l'interface entre ces réseaux, certaines régions cérébrales peuvent prendre différents rôles : *connector hubs* (régions qui ont un fort pouvoir d'inter-connection entre différents réseaux) ou encore *peripheral hubs* (régions qui entretiennent de fortes connections intra-réseaux). La configuration des réseaux et des rôles s'arrange selon la **dynamique temporelle** et l'engagement (ou non) dans une tâche cognitive particulière (**reconfiguration *online* ou extrinsèque**).

3.1.1.4 Dynamiques des réseaux

La notion de temporalité est également au cœur des conceptions neurocognitives actuelles. Les différentes composantes spatiales s'intègrent dans une large dynamique temporelle composée d'états « transitoires » ou d'« états d'équilibre » pendant lesquels les réseaux

dialoguent et se synchronisent pour former des systèmes multi-réseaux (ou *meta-system*: Cocchi et al., 2013; Herbet et Duffau, 2020). Ces modifications de connectivité dynamiques peuvent s'appréhender lorsque l'individu s'engage dans une tâche cognitive particulière. En effet, il existe des composantes ou interactions spatiales entre réseaux qui sont flexibles et spécifiquement évoquées par l'activité cérébrale (reconfigurations *online* et extrinsèques[7]). L'accent est alors mis sur la manière dont les connexions fonctionnelles s'articulent et se reconfigurent dans une large dynamique spatio-temporelle et en fonction des propriétés spécifiques à chacun des réseaux. Ces formes d'interactions spatio-temporelles entre systèmes sont à la base d'une cognition de haut-niveau unifiée et impliquant des relations inter-fonctions comme dans le cas des interactions langage-mémoire[8]. Par ailleurs, Herbet et Duffau (2020) étendent la notion de « *meta-system* » (transitoire et flexible; Cocchi et al., 2013) à une notion de « *meta-networking* », rendant compte des modifications de connectivité durables, en lien avec la plasticité cérébrale à long terme et/ou la pathologie. Ainsi et dans ce cadre, l'évaluation des troubles neurologiques ou neuropsychiatriques peut également s'appréhender sous cette perspective dynamique, plus intégrative et unifiée.

3.2 Réorganisations fonctionnelles dans l'épilepsie temporale

3.2.1 Paradigme d'activation et principales formes de réorganisation

L'accent initialement placé sur les régions de Broca et de Wernicke a été progressivement remplacé par une représentation plus nuancée du langage, en particulier grâce à l'utilisation de l'IRMf de tâche (Box 3.3). Dans ce contexte, diverses régions largement distribuées à travers le cortex ont été décrites[9] (e.g. Binder, 2012; Price, 2012; Vigneau et al., 2006)

[7] Motif d'organisation spécifique et directement en lien avec la tâche, impliquant un traitement conscient et dans l'immédiat des stimuli liés à la tâche en cours (*online*). Si le fonctionnement *offline* est majoritairement soutenu par une activité dite « intrinsèque » et spontanée, le fonctionnement *online* engage une forme d'activité extrinsèque dont les interactions fonctionnelles sont propres à la tâche à effectuer (Mennes et al., 2013)

[8] Une proposition sur la manière dont peuvent s'articuler les différents réseaux en lien avec les processus langage-mémoire est proposée dans l'Épilogue (modèle L∪M).

[9] De façon typique et à côté du gyrus frontal inférieur gauche (traditionnellement BA 44/45, impliqué dans la sélection lexico-phonologique, le traitement syntaxique, l'articulation et plus largement dans la production du langage; e.g. Price, 2012), l'aire motrice supplémentaire (BA 6) et l'insula (BA 16) sont associés à l'articulation de la parole et au prétraitement moteur (Alario et al., 2006). Les gyri temporaux supérieurs (BA 22), angulaires et supramarginaux (cortex pariétal infero-latéral, BA 39/40) sont impliqués dans le traitement phonologique et la compréhension verbale (Cousin et al., 2007). La partie médiane du gyrus temporal supérieur semble être impliquée dans le traitement sémantique, tandis que son segment antérieur semble être impliqué dans le traitement syntaxique (Friederici et al., 2003). En termes de processus, le traitement sémantique impliquerait également le cortex temporal moyen et fusiforme, ainsi que le gyrus para-hippocampique (pour une revue, voir Binder et al., 2009) par exemple. L'accès lexico-sémantique impliqué dans la dénomination recruterait les gyri temporaux inférieurs et moyens (Price, 2012). La conversion de l'information lexicale en une représentation amodale, nécessiterait la partie antérieure du gyrus temporal inférieur (Lau et al., 2013).

et intégrées aux modèles neurocognitifs actuels, notamment aux modèles double-voies précédemment évoqués. L'implication de l'hémisphère gauche dans l'organisation typique du langage a été largement soulignée (Mazoyer et al., 2014) au point d'évoquer une spécialisation hémisphérique gauche pour le langage[10], même si l'hémisphère droit apparaît aussi impliqué dans différents types de traitements liés au langage, comme la reconnaissance de la parole (Hickok & Poeppel, 2007) ou encore le traitement prosodique (e.g. Friederici, 2011 ; et Vigneau et al., 2011 pour une revue). De la même manière, pour la mémoire déclarative - au-delà de l'hippocampe (Squire, 1984) - un vaste panel de régions fronto-temporo-pariétales ont été identifiées[11], pour lesquelles la spécialisation hémisphérique est globalement moins tranchée.

Box 3.3 Principes généraux de l'IRM fonctionnelle

L'**IRM fonctionnelle** (IRMf) permet une **cartographie cérébrale** des fonctions cognitives. Elle s'appuie sur des séquences IRM bien spécifiques dont l'objectif *in fine* est de détecter et de localiser l'activité cérébrale lors de la réalisation de différentes **tâches** (de langage, motrices, émotionnelles, etc.) et/ou au **repos**. Ces séquences IRMf permettent d'appréhender le fonctionnement cérébral en condition typique ou encore chez le patient atteint de troubles neurologiques. Elles mettent en avant l'**effet BOLD** (*Blood Oxygenation Level Dependent*) pour détecter l'activité cérébrale, à partir de la diminution locale de la concentration sanguine en désoxyhémoglobine. L'IRMf d'activation s'appuie sur un **paradigme soustractif** (un contraste d'images) de différentes conditions d'intérêt et de non intérêt supposées engager des processus fonctionnels distincts (tâches cognitives *versus* tâche contrôles ou ligne de base). Le **design expérimental** des stimuli appartenant à chacune des conditions peut être varié (paradigme en bloc, événementiel ou mixte). Les signaux temporels issus des différentes conditions peuvent être extraits, statistiquement contrastés et localisés sous forme de **cartes d'activation** correspondant aux réponses BOLD positives (de la condition d'intérêt) ou négatives (liées à la ligne de base ou à une condition de non intérêt). L'IRMf peut ainsi permettre de localiser des **clusters de voxels** correspondant à des régions cérébrales actives au cours de la tâche. Ces signaux peuvent aussi, en tâche comme au repos, être mis en corrélation afin d'estimer la **connectivité fonctionnelle** entre différentes aires cérébrales ou voxels (et donc estimer le connectome fonctionnel).

[10] Le terme de spécialisation hémisphérique reflète une asymétrie fonctionnelle dans le traitement, c'est-à-dire une prédominance hémisphérique pour un processus cognitif donné et non une dichotomie hémisphérique pure (Perrone-Bertolotti et al., 2011). La spécialisation hémisphérique réduit la duplication des fonctions entre les hémisphères (Gazzaniga & Bizzi, 2009) et ainsi, les deux hémisphères cérébraux sont des systèmes semi-indépendants et parallèles de traitement de l'information. Il existe une certaine variabilité des profils mais les processus langagiers sont communément latéralisées dans l'hémisphère gauche chez les sujets sains (pour environ 95% des droitiers et 80% des gauchers, Hervé et al., 2013.

[11] Au-delà de l'hippocampe, un réseau fonctionnel plus large impliquant le lobe temporal mésial (MTL composé du complexe hippocampique et gyrus para-hippocampique), les cortex temporaux, (pré)frontaux, pariétaux et cingulaire ont été décrits (Danker & Anderson, 2010). L'implication de ces différentes régions dépendrait alors de la nature du processus (encodage ou récupération) ou encore de la « coloration » sémantique et/ou épisodique du souvenir.

Les études IRMf de tâche de ces deux dernières décennies ont permis d'identifier la présence de représentations atypiques du langage chez les patients TLE et à distance des crises (e.g. Baciu et Perrone-Bertolotti, 2015, pour une revue). Trois patterns atypiques principaux ont traditionnellement été décrits : une réorganisation inter-hémisphérique totale; inter-hémisphérique partielle (ou croisée), ou encore intra-hémisphérique (Figure 3.2)

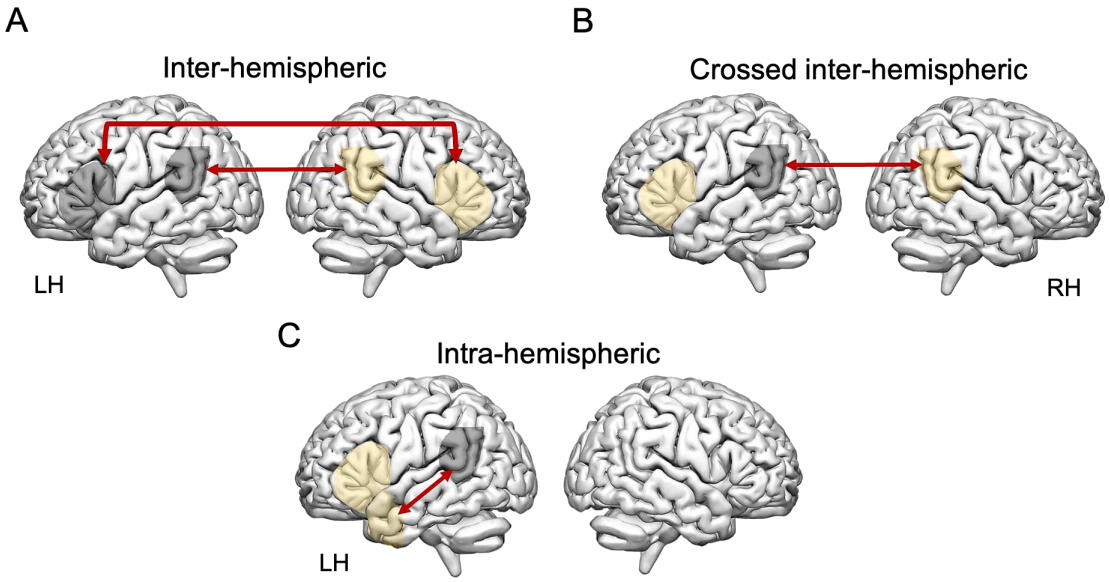


Figure 3.2: Description des principales formes de réorganisations fonctionnelles observées dans la TLE
A. Au niveau inter-hémisphérique : implication ou déplacement de l'activité des régions traditionnellement considérées comme impliquées dans une fonction cognitive donnée, ici le langage, vers l'hémisphère contro-latéral (le plus souvent vers les aires homologues). B. Le transfert peut être complet (A) ou partiel (B). C. Au niveau intra-hémisphérique : recrutement additionnel ou déplacement de l'activité au-delà des zones traditionnellement considérées comme importantes pour la fonction donnée. Illustration adaptée de Baciu et Perrone-Bertolotti (2015).

Ces études ont notamment permis de montrer que, si elles sont présentes pour une minorité d'individus dans la population générale, les reconfigurations inter- et intra-hémisphériques sont bien plus fréquentes chez les patients épileptiques. En effet, le ratio de patients atteints de TLE et présentant une représentation langagière atypique[12] serait au moins deux fois plus important que celui des sujets neurotypiques (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015). Pour la mémoire déclarative les observations sont analogues à celles obtenues dans les études IRMf basées sur des paradigmes impliquant des tâches de langage. Par exemple,

[12] L'organisation et la réorganisation des réseaux cérébraux (et plus spécifiquement langagiers) ont été classiquement étudiées par des méthodes d'investigation invasives (comme la procédure de Wada : Wada, 1949; ou encore l'EEG intracrânien ou stéréoélectroencéphalographie; Bancaud et Talairach, 1973) ou non invasives comme l'IRMf de tâche. Les techniques invasives sont des techniques dites négatives (ou « lésion-type »). De ce fait, elles ont l'avantage d'exposer les régions fonctionnelles essentielles à un instant t pour réaliser la tâche cognitive. L'IRMf – technique positive et basée sur les activations – souligne les régions qui participent au processus cognitif, mais qui ne sont pas forcément essentielles. Toutefois, le fait que l'IRMf possède une bien meilleure balance résultats/coûts (Medina et al., 2007), qu'elle soit capable d'examiner la localisation intra-hémisphérique des régions fonctionnelles et qu'elle permette une mesure continue de la latéralisation des fonctions cognitives (Duncan, 2010) a contribué à rendre prédominant l'utilisation de cet outil d'investigation.

Richardson et al. (2004) ou encore Haag et Bonelli (2013) observent un transfert des fonctions mnésiques vers les régions homologues de l'hémisphère controlatéral (réorganisation inter-hémisphérique) ainsi qu'un recrutement additionnel des régions frontales ipsilatérales ou encore extra-temporales (au niveau intra-hémisphérique) chez les patients TLE. Quelle que soit la fonction étudiée (langage ou mémoire), les patterns atypiques et notamment ceux impliquant des régions frontales sont généralement reliés à de moins bonnes performances chez les patients TLE. Par exemple et sur une tâche de dénomination d'objets, les gyri frontaux inférieurs et moyens apparaissent sur-recrutés chez les patients TLE comparés aux sujets contrôles (Bonelli et al., 2012). Cette « stratégie » frontale est liée à de moins bonnes performances chez les patients et ne semble donc pas efficiente. Comme pour le langage, le sur-recrutement de régions frontales au cours de tâches de mémoire est corrélé à de plus mauvaises performances et, selon Alessio et al. (2013), les patients TLE présentent plus fréquemment une réduction de l'asymétrie frontale gauche-droite (i.e. une sous-spécialisation hémisphérique) similaire à celle observée au cours du vieillissement (voir modèle HAROLD dans le vieillissement ; Cabeza, 2002).

3.2.2 Réorganisation de la connectivité fonctionnelle

L'analyse de la connectivité fonctionnelle et la description du connectome présentent un intérêt particulier dans l'étude de la pathologie. En effet, les informations issues de la connectivité fonctionnelle viennent compléter celles précédemment observées par l'utilisation du paradigme d'activation traditionnel. Elles pourraient même se montrer plus sensibles que les données issues de l'IRMf d'activation dans la détection des anomalies des réseaux langagiers (Balter et al., 2019; Doucet et al., 2015). Ces informations de connectivité fonctionnelles sont ainsi importantes, *a fortiori* dans la TLE, pathologie des réseaux et pour laquelle les fonction langagières et mnésiques sont souvent impactées (Liao et al., 2016).

Les études explorant la connectivité fonctionnelle chez les TLE ont montré des changements à la fois à l'état de repos (e.g. Liao et al., 2010; Trimmel et al., 2018), en tâche (Pravatà et al., 2011; Vlooswijk et al., 2011) ou les deux (e.g. Doucet et al., 2017). Ces modifications des réseaux fonctionnels chez les patients peuvent concerner tant une diminution qu'une augmentation de la connectivité (Bernhardt et al., 2011; Horstmann et al., 2010). Au repos, les perturbations de la connectivité fonctionnelle chez les TLE ont été observées au sein du DMN (Bettus et al., 2010), des réseaux d'attention contrôlée (Z. Zhang et al., 2010) ou encore du réseau périsylvien classiquement associé au langage (e.g. Waites et al., 2006). En tâche cognitive (génération de verbes), Pravatà et al. (2011) ont observé une réduction globale de la connectivité entre différentes aires liées au réseau du langage. De manière analogue, Vlooswijk et al. (2011) ont également constaté une diminution de la connectivité fonctionnelle sur des tâches de dénomination ou encore de lecture de phrases. Cette réduction de la connectivité fonctionnelle concernait principalement les réseaux frontaux et préfrontaux allant, là encore, dans le sens d'une vulnérabilité du réseau langagier frontal dans l'épilepsie.

3.3 Analyse empirique des perturbations fonctionnelles

Les différents faisceaux de preuves convergent vers un fonctionnement langagier et mnésique atypique chez les patients TLE. Comme pour le versant cognitif, l'organisation et la réorganisation fonctionnelle cérébrale du réseau langage-mémoire n'ont pas été étudiées dans une perspective conjointe, tout du moins pas spécialement et spécifiquement. Or, l'évolution des paradigmes et méthodes d'estimation de la connectivité cérébrale permettent maintenant d'appréhender les relations inter-fonctions, en condition normale ou à travers la pathologie (reconfigurations durables ou meta-neworking, Herbet et Duffau, 2020). Ces relations peuvent être estimées au repos *via* l'étude de la connectivité intrinsèque (ou *offline*; état par ailleurs étroitement lié à la mémoire et composé de « *Random Episodic Silent Thinking* »: REST; Andreasen, 2011). Elles peuvent également être étudiées par l'évaluation de la connectivité évoquée par des tâches impliquant spécifiquement les fonctions langage-mémoire (connectivité extrinsèque, reconfigurations flexibles et *online*).

En comparant la connectivité observée au repos et les réseaux révélés par une variété de paradigmes d'activation IRMf typiques, Smith et al. (2009) ont montré qu'il existe une forte similarité spatiale tâche-repos. Cette découverte suggère qu'un large réseau reste intrinsèquement et fonctionnellement actif au cours d'un ensemble divers de processus mentaux et cognitifs. Ces résultats vont également dans le sens de ceux obtenus par Cole et collègues qui ont comparé statistiquement les activations en lien avec l'état de repos et celles en lien avec différentes tâches cognitives. Ils ont notamment montré qu'il existe une large portion de variance partagée et que le pattern d'activation en tâche peut globalement être prédit par l'activité au repos [13] (M. W. Cole et al., 2014; M. W. Cole et al., 2016). Toutefois, s'il existe une forte similarité spatiale entre les patterns de connectivité observés en repos ou en tâche, il existe également des composantes « flexibles » et associées à une reconfiguration spécifique à la tâche (Mill et al., 2017). Des différences tangibles ont, par exemple, été observées entre le repos et la mémoire de travail (Rzucidlo et al., 2013), la prise de décision sémantique (DeSalvo et al., 2014), ou encore la récupération active en mémoire qui repose sur une reconfiguration dynamique des patterns de connectivité fonctionnelle (Schedlbauer & Ekstrom, 2019). Par ailleurs, les variations de connectivité fonctionnelle du repos à la tâche, identifiées chez les individus neurotypiques, peuvent également être impactée par la pathologie. Cette reconfiguration flexible repos-tâche mérite donc d'être étudiée davantage en condition typique mais également chez les patients TLE et notamment sur des tâches impliquant une composante langage-mémoire, particulièrement impactée (Chapitre 2).

[13] En effet, au niveau spatial, les auteurs ont mis en évidence une base commune entre CF de repos et de tâche (80% de variance partagée) contre une minorité flexible (20% de variance non expliquée; M. W. Cole et al., 2014). Dans une autre étude de la même équipe (M. W. Cole et al., 2016), les auteurs ont même réussi à prédire de façon convenable le modèle d'activation au cours d'une tâche, à partir de l'activité au repos; et ce, en multipliant la carte d'activation (excluant la région à prédire) avec la carte de connectivité fonctionnelle au repos. Ces prédictions ont été réalisées à deux niveaux, sur une région particulière du cerveau ainsi que sur le cerveau entier, avec des corrélations de plus de .90 entre cartes prédites et cartes observées, et reproduites sur deux tâches de nature différente (une tâche motrice et une tâche de raisonnement).

Par conséquent, les études présentées dans ce chapitre viseront principalement à décrire : (1) les principales modifications de connectivité fonctionnelle au repos comme en tâche langage-mémoire chez les patients TLE ; et (2) leur caractère efficient/non efficient sur le plan cognitif, afin d'identifier les patterns de réorganisation peu adaptatifs et/ou compensatoires. Ces changements seront principalement évalués à travers quatre études. Les deux premières sont réalisées sur un réseau langage-mémoire (*Language and Memory Network*: LMN; Figure 3.3) défini *a priori*. Pour l'Étude 3.3.2 « Reconfigurations intrinsèques » les modifications de connectivité fonctionnelle du LMN sont estimées pendant l'état de repos. Pour l'Étude 3.3.3 « Reconfigurations extrinsèques » les modifications du LMN sont estimées sur une tâche de génération de phrases impliquant un encodage incident (tâche langage-mémoire) et par rapport à l'état de repos (étude conjointe). Une troisième étude « Intégration fonctionnelle » (Étude 3.3.4) complète les observations des deux premières études. Elle vise à intégrer les patterns d'activation observés sur la tâche langage-mémoire, dans un espace commun et sans *a priori* sur un réseau particulier. Enfin, une quatrième étude « Modulations cliniques et cognitives » (Étude 3.3.5) évalue les relations entre les différents indicateurs cliniques/cognitifs et les modifications fonctionnelles identifiées dans les études précédentes.

3.3.1 Préambule sur le réseau fonctionnel LMN

Le réseau fonctionnel langage-mémoire (*Language and Memory Network*: LMN), utilisé pour estimer l'organisation et la réorganisation de la connectivité fonctionnelle chez les sujets sains et patients TLE (pour les Études 3.3.2 et 3.3.3) a été construit sur la base d'une conjonction de méta-analyses et d'études transversales IRMf de tâche langage-mémoire (L∪M; Labache et al., 2019; Spaniol et al., 2009; pour le langage et la mémoire déclarative, respectivement). Les régions correspondant aux pics d'activations (espace MNI) ont été converties dans l'atlas fonctionnel homotopique AICHA (Joliot et al., 2015). Au total, le réseau LMN est composé de 36 régions cérébrales centrales et homologues[14] (72 *regions of interest*: ROIs dans les deux hémisphères), certaines étant plus spécifiques au langage (n = 10), d'autres à la mémoire (n = 20), ou impliquées dans le langage et la mémoire (n = 6 ; Figure 3.3 et Annexe A.3.3 pour une description détaillée des ROIs).

Afin d'évaluer la robustesse du réseau choisi, nous avons effectué une analyse approfondie de la correspondance et du chevauchement entre le LMN et les cartes dérivées de Neurosynth (Yarkoni et al., 2011) pour le langage (1101 études) et la mémoire (2744 études). 67 des 72 régions LMN ont un chevauchement fonctionnel avec les cartes dérivées de Neurosynth et couvrant au minimum 10% de la surface de la région (Annexe A.3.3). Les 5 régions qui ne partagent pas de voxels communs avec les cartes *Neurosynth* sont des régions hémisphériques droites. Le LMN est un réseau représentant donc l'union

[14] Les homotopes ou homologues (régions cérébrales controlatérales correspondantes, fournies par l'atlas AICHA - *Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas* - dont la parcellisation est volontairement homotopique) ont été incluses dans le réseau, afin de rendre compte des potentielles réorganisations inter-hémisphériques fréquemment rapportées chez les patients TLE (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015)

langage-mémoire mais également de « haut niveau ». Il est en effet issu de contrastes IRMf de tâche, propres aux études de références, qui minimisent l'influence de certains processus de bas niveaux tels que les processus visuels primaires ou encore articulatoires. La Figure 3.7 (Étude 3.3.3), illustre les régions LMN en fonction de leur appartenance principale aux différentes composantes-réseaux (telles que décrites par Yeo et al., 2011) principalement: DMN, FPN, SAL, DAN et LIM.

NB. A la différence des sujets contrôles et étant donné le fort taux de scléroses et/ou malformations hippocampiques chez les patients TLE, les ROIs hippocampiques LMN des patients n'ont pas été extraites d'AICHA. En effet, et afin d'éviter de biaiser les estimations de la connectivité fonctionnelle, les ROIs hippocampiques qui ont été implémentées pour les patients sont des régions sujet-spécifiques et issues de l'IRM anatomique propre à chacun des patients, segmentée *via* Volbrain; Annexe A.3.3).

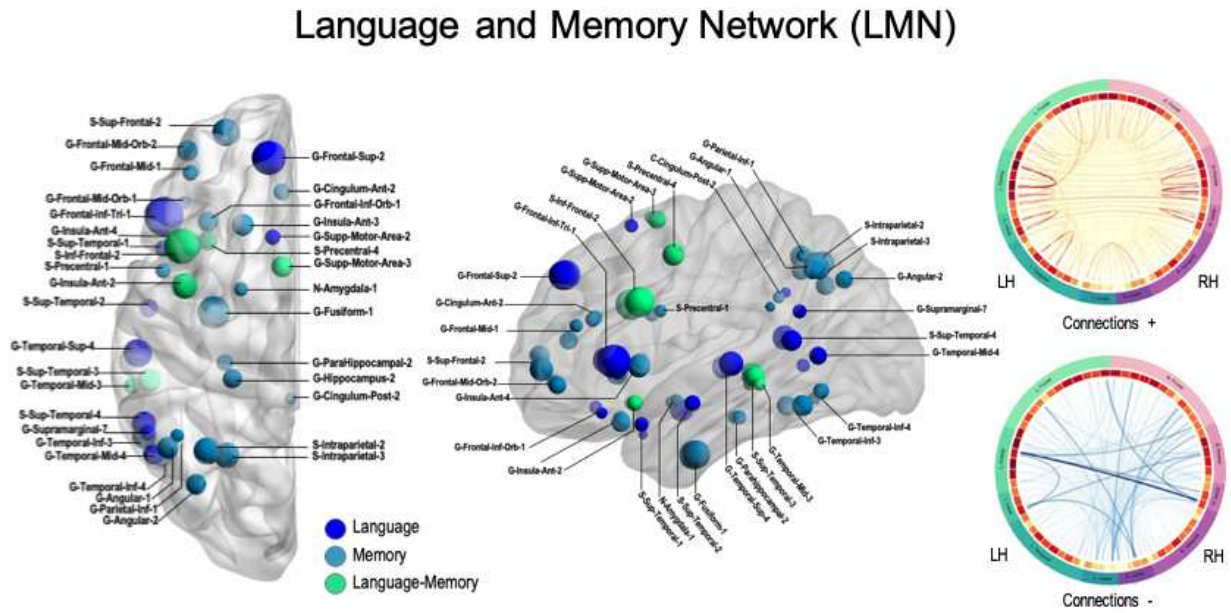


Figure 3.3: Réseau fonctionnel langage-mémoire (LMN)
A gauche, illustration du *Language and Memory Network* (LMN) sur *template* 3D (voir Annexe A.3.3 pour une description des régions LMN). Les régions sont projetées sous forme de sphères et la taille des sphères reflète le volume de la région AICHA. A droite, connectogramme des valeurs de corrélations moyennes obtenues chez les contrôles entre chacune des régions LMN triées par lobes (voir Annexe A.2.2 pour une version labelisée). Les corrélations positives sont représentées en orange-rouge. Les corrélations négatives sont représentées en bleu. Au repos et globalement sur le réseau LMN, il existe une forte synchronie intra-hémisphérique. Par ailleurs, et conformément aux observations d'études antérieures (e.g. Stark et al., 2008), les connexions interhémisphériques positives au repos concernent davantage les régions homologues, indiquant une certaine symétrie de l'activité cérébrale spontanée. Les connexions négatives (i.e. présentant une faible synchronie voire une anti-synchronie) étaient majoritairement inter-hémisphériques et entre régions non-homotopes.

3.3.2 Étude 1 : Reconfigurations intrinsèques

L'objectif de cette première étude est d'estimer, chez les patients TLE, les réorganisations de connectivité fonctionnelle mesurées par l'IRMf de repos sur le LMN.

Deux analyses complémentaires ont été appliquées : (i) des analyses ROI-to-ROI pour obtenir des informations précises en termes de connexions individuelles ; (ii) des analyses en théorie des graphes (GT) pour estimer les changements topologiques de ségrégation et d'intégration des réseaux. Les analyses sur les graphes ont été réalisées à deux niveaux : au niveau global (du réseau LMN dans son ensemble) et à un niveau nodal (individuellement, sur chacun des nœuds du LMN).

Roger, E., Pichat, C., Torlay, L., David, O., Renard, F., Banjac, S., Attyé, A., Minotti, L., Lamalle, L., Kahane, P. & Baciu, M. Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network. (2020). *Human Brain Mapping*, 41:779–796.

3.3.2.1 Populations et méthodologie

Populations

Trente-sept patients présentant un diagnostic de TLE pharmaco-résistante, ainsi que quarante-huit sujets sains ont été inclus dans cette étude. Les patients ont été divisés en deux groupes en accord avec la latéralisation de leur EZN (19 LTLE; 18 RTLE). Tous les patients ont subi une évaluation cognitive complète (effectuée par une neuropsychologue et une orthophoniste du service de neurologie du CHU de Grenoble). En moyenne, les deux groupes de patients ne présentaient pas de différences significatives en ce qui concerne les données cliniques : âge, niveau de scolarité, volume hippocampique droit et gauche, durée de l'épilepsie et nombre d'antiépileptiques (Annexe A.3.2).

Acquisitions

Les séquences IRMf de repos ont été acquises *via* un imageur Philips 3T (Achieva 3.0T TX Philips, Philips Medical Systems, Best, NL) avec une antenne-tête 32 canaux à la plateforme IRMaGe au CHU de Grenoble. Le protocole de resting state consistait à rester allongé, les yeux ouverts et fixer passivement une croix de fixation centrale, pendant une durée totale de 13'20 secondes. Quatre cents volumes IRMf de repos ont été acquis (FEEPI, 36 coupes axiales, épaisseur 3.5 mm, TR = 2.0 s, TE = 30 ms, angle de bascule = 75°, champ visuel = 192 x 192 mm, taille du voxel = 3 × 3 mm). De plus, un volume anatomique haute résolution a été acquis pour chaque participant (T1 TFE 3D, 128 coupes sagittales, épaisseur 1.37 mm, champ visuel = 224 x 256 mm, voxel isotropes = 0.89×0.89 mm).

Matrices de connectivité fonctionnelle de repos

Les données de repos ont d'abord été prétraitées *via* SPM12 (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) implémenté dans MATLAB 8.6 (R2015b; Mathworks Inc., Natick, MA, USA). Les étapes classiques de pré-traitements ont été réalisées (Annexe A.2.2). La boîte à outil ART (*Artifact Detection Tool*) a également été utilisée pour détecter les scans outliers et exclure les participants qui présentaient trop de mouvements. Les données prétraitées[15] de chacun des participants ont ensuite été implémentées dans la Conn Toolbox (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) afin d'obtenir les matrices de connectivité fonctionnelle individuelles et de groupes, basées sur les régions du LMN.

Statistiques

Une fois les matrices de connectivité obtenues, des analyses statistiques ont été réalisées entre patients et sujets sains, au niveau des arrêtes (analyses ROI-to-ROI), au niveau des nœuds et au niveau global du réseau (analyses GT) à partir de graphes binarisés. Les matrices de graphes ont été seuillées en accord avec le paramètre de petit-monde (« *smallworld organization* »; voir Achard and Bullmore, 2007) sur différents seuils allant de 5 à 20% par pas de 5, dans le but de vérifier la stabilité des résultats obtenus. Deux paramètres de GT ont été mesurés au niveau global et nodal : l'efficience globale (mesure d'intégration: Eglob ; appelé Enod au niveau nodal) et l'efficience locale (mesure de ségrégation: Eloc). Les analyses statistiques ont été réalisées sur R-studio et le seuil de significativité a été corrigé pour comparaisons multiples. Les caractéristiques précises des populations, les détails méthodologiques et scripts utilisés sont disponible en Annexe (Annexe A.2.2).

3.3.2.2 Résultats

Analyses au niveau des arrêtes (ROI-to-ROI)

Comparés aux témoins et par rapport aux RTLE, les LTLE présentent une plus large diminution de la connectivité fonctionnelle de repos sur le réseau LMN. Ces modifications de connectivité fonctionnelle concernent essentiellement les connections entre régions néocorticales et à distance de réseaux EZN problématiques ($p < .05$ corrigé FDR; voir Figure 3.4). Les patients LTLE comme les patients RTLE présentent en revanche une connectivité accrue par rapport aux sujets contrôles ($p < .05$ corrigé FDR) entre les régions temporales mésiales (amygdales bilatérales, hippocampes et gyri para-hippocampiques), spatialement proches des réseaux épileptogènes présumés (Figure 3.4).

[15] Les étapes de débruitage sous Conn ont consisté à régresser du signal BOLD, les informations issues des masques de substance blanche, grise, du liquide céphalo-rachidien ainsi que les paramètres de mouvements obtenus par ART et SPM. Les séries temporelles BOLD résultantes ont été filtrées en passe-bande (0.008-0.09 Hz) pour réduire le bruit et augmenter la sensibilité des mesures.

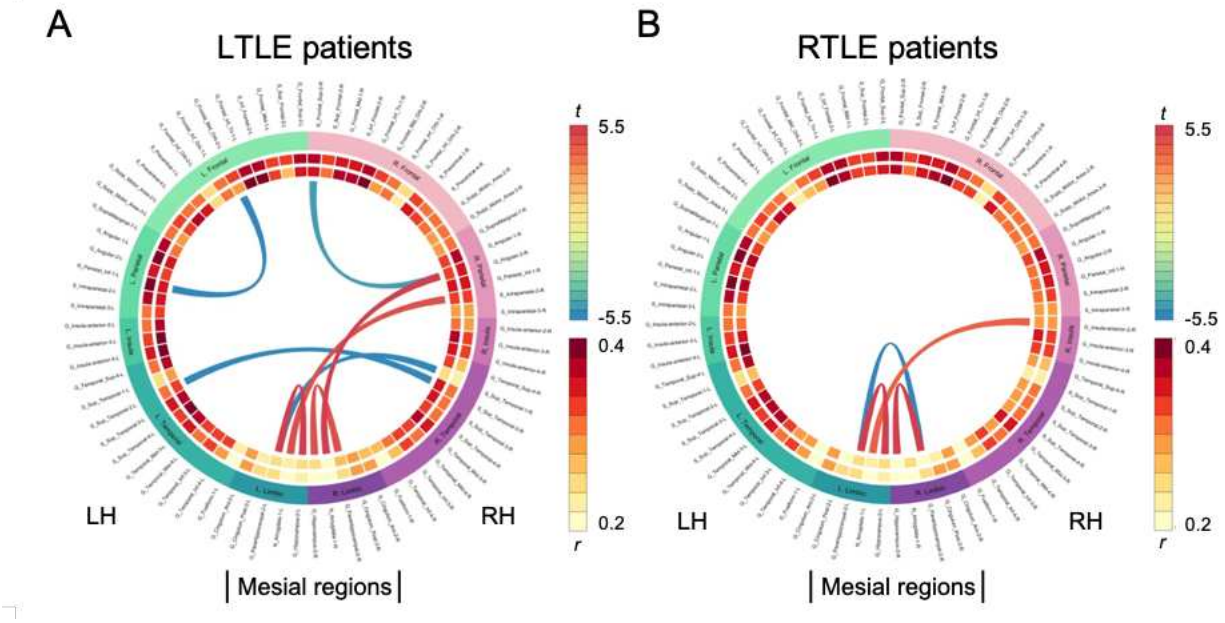


Figure 3.4: Connectogramme des différences significatives de connectivité fonctionnelle par paires (ROI-to-ROI) obtenues chez les patients TLE
A. Comparativement aux contrôles (n = 48), les LTLE (n = 19) présentent une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les gyri pariétaux inférieurs et orbitaux moyens de l'hémisphère gauche, le gyrus supérieur frontal et angulaire dans l'hémisphère droit et entre les gyri bilatéraux temporaux supérieurs ($p < .05$ corrigé FDR). De plus, les LTLE présentent une connectivité accrue ($p < .05$ corrigé FDR) entre les régions sous-corticales (amygdales bilatérales, hippocampes et gyri para-hippocampiques). B. Comparativement aux témoins, les RTLE (n=18) présentent une diminution significative de la connectivité fonctionnelle entre les gyri para-hippocampiques gauches et droits et une augmentation significative de la connectivité fonctionnelle mésiale également ($p < .05$ corrigée FWE). Une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale gauche et la partie antérieure droite de l'insula a été observée à un seuil moins restrictif ($p < .05$ corrigé par FDR).

Analyses globales et nodales (analyses GT)

Nous n'avons pas trouvé de modifications significatives de la connectivité globale du LMN chez les patients ($p < .05$), que ce soit pour l'indicateur Eglob ou Eloc (reflétant les propriétés d'intégration et de ségrégation fonctionnelle, respectivement). Les capacités globales d'intégration et de ségrégation du réseau LMN des patients TLE au repos sont donc similaires à celle des sujets contrôles. En revanche, l'indice de perturbation des *hubs* (*Hub Disruption Index* : HDI, noté κ; Termenon et al., 2016) – qui permet de calculer un indice global reflétant la façon dont les différents *hubs* se réarrangent entre patients et sujets sains – est significativement différent chez les patients *versus* contrôles (pour les LTLE et RTLE, $\kappa \neq 0$, $p < .05$). Les valeurs d'intégration des différents *hubs* au niveau nodal (Enod) augmentent et/ou diminuent de façon inversement proportionnelle à celles des sujets contrôles. Le réseau LMN des patients TLE n'est donc pas globalement moins intégré ou ségrégué, mais il existe chez les patients une perturbation certaine des différents *hubs* langage-mémoire, observable à une échelle globale.

Au niveau nodal, en ce qui concerne le paramètre Enod (intégration nodale), nous avons obtenu des résultats significatifs et stables à travers les seuils (Annexe A.2.2). Les analyses

de *clustering* basées sur la distance euclidienne et réalisées sur Enod montrent une certaine homogénéité intra-groupe chez les patients, et rapportent 2 *clusters* de modifications chez les patients LTLE et 4 chez les patients RTLE (Figure 3.5).

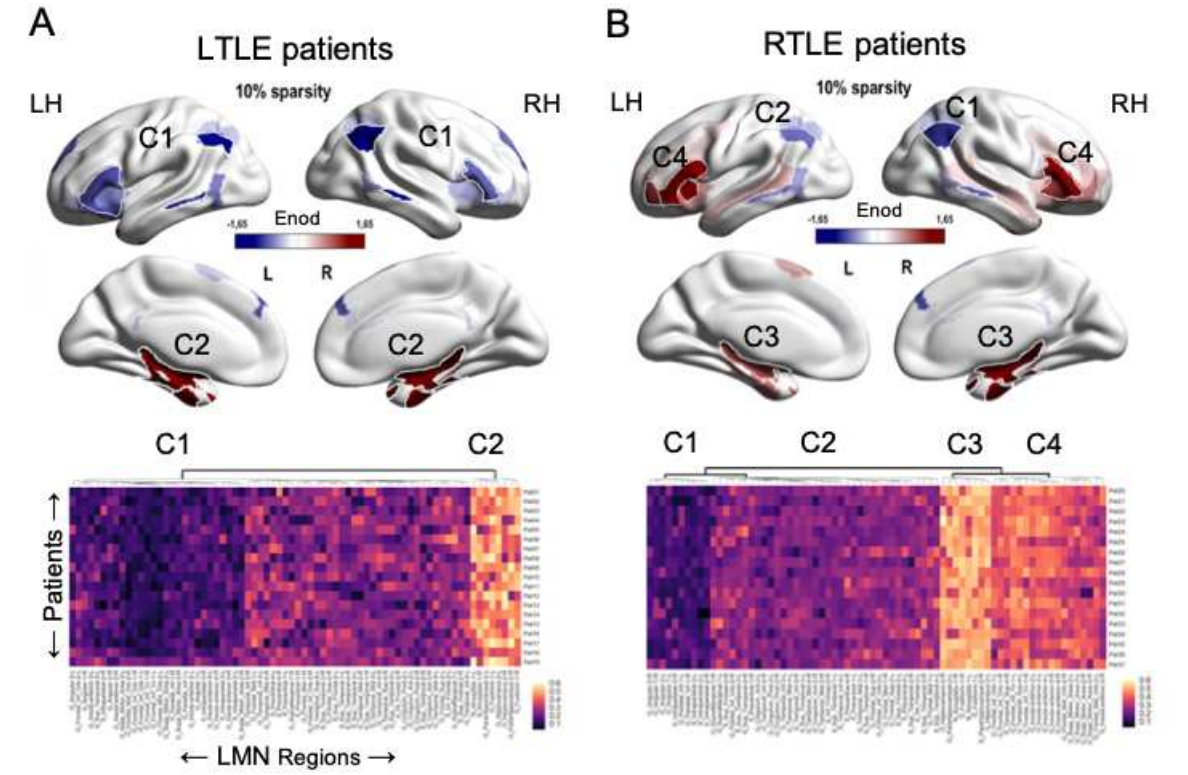


Figure 3.5: Perturbation globale et nodale des *hubs* LMN chez les patients
A. Illustration des différents *clusters* d'anomalies des *hubs* du réseau LMN chez les patients TLE. Les régions bleues correspondent à un z score Enod inférieur à -1.65 SD ; rouges, à un z score Enod supérieur à +1.65 SD. Les régions présentant des différences significatives par rapport aux contrôles après correction pour comparaisons multiples sont entourées en blanc et sont détaillées en Annexe A.2.2. B. Dendrogrammes hiérarchiques (*clustermaps*) montrant la variabilité inter-individuelle chez les patients. 2 *clusters* différents de perturbation des *hubs* ont été observés chez les LTLE (C1 et C2), 4 clusters, chez les RTLE (C1-4). NB. Les résultats sont présentés à un seuil de sparsity de 10%, mais ont été répliqués sur différents seuils.

Chez les patients LTLE (comparés aux sujets sains) le 1er *cluster* comprend une diminution significative d'Enod et implique des nœuds corticaux fronto-temporo-pariétaux bilatéraux (C1 : SFG, IFG, insula, AMS, MTG, ITG, IPG et SMG et gyri angulaires (z scores Enod < -1,65 SD; $p < .05$; Figure 3.5). Le 2e *cluster* identifié correspond à une augmentation significative d'Enod sur les régions temporo-mésiales bilatérales (C2 : complexe amygdalo-hippocampique bilatéral) (Figure 3.5). Ce résultat est compatible avec les résultats ROI-to-ROI observés chez ces mêmes patients.

Par ailleurs, nous observons également une augmentation significative de la connectivité temporo-mésiale et hippocampique bilatérale (C3) chez les patients RTLE (Figure 3.5). Outre ce cluster d'hyper-connectivité mésiale (C3), un cluster frontal (C4 : SFG, IFG, MFG, SMA et insula antérieur) présente aussi une augmentation de la connectivité avec les autres régions LMN. Deux autres clusters (C1 et C2) limités aux régions temporales latérales et pariétales postérieures sont quant à eux, hypo-connectés avec le reste du réseau.

Résultats clés

- La TLE entraîne une large perturbation des régions LMN centrales au repos (*hubs disruption*).
- L'ensemble des TLE présente une hyper-connectivité temporo-mésiale bilatérale, à proximité des réseaux épileptogènes respectifs (EZN).
- A distance des réseaux épileptogènes, les modifications de connectivité sont plus variables entre les deux groupes de patients.
- Les LTLE présentent une vaste diminution de connectivité (i.e. une hypo-connectivité) des principaux *hubs* fronto-temporo-pariétaux bilatéraux.
- Les RTLE présentent également une hypo-connectivité mais restreinte à certains *hubs* postérieurs (temporo-pariétaux postérieurs) et une augmentation de la connectivité frontale bilatérale.

3.3.3 Étude 2 : Reconfigurations extrinsèques

Cette étude vise à identifier les mécanismes liés à la reconfiguration flexible et *online* pour une tâche impliquant une composante langage-mémoire et en particulier comment ces communications flexibles peuvent être affectées dans la TLE. Nous avons ici contrasté l'état lié à la tâche à celui lié au repos pour estimer la connectivité évoquée par la tâche (connectivité extrinsèque). Deux approches ont principalement été réalisées : (i) une approche basée sur les composantes-réseaux engagées dans le LMN et définies *a priori*; et (ii) une approche basée sur la modularité au sein du LMN, sans *a priori* sur les composantes engagées (*data driven*). Cette dernière analyse apporte des informations complémentaires, notamment sur l'organisation spatiale des communications inter-réseaux.

3.3.3.1 Populations et méthodologie

Populations

Vingt-et-un sujets contrôles (âge moyen = 21, ET= 3.3 ; 19 droitiers) et seize patients souffrants de TLE (11 LTLE, 5 RTLE, âge moyen = 34, ET= 10.7 ; 14 droitiers – les caractéristiques des patients sont disponibles en Annexe A.3.2) ont participé à cette étude. Les sujets contrôles comme les patients TLE étaient appariés en ce qui concerne les valeurs globales de l'index de latéralisation fonctionnelle frontale (U = 196.5, p = 0.145)[16]. Les participants étaient de langue maternelle française et avaient une vision normale ou corrigée à la normale.

[16] Pour une plus grande homogénéité des groupes, l'index de latéralisation fonctionnelle (IL) frontal a été utilisé comme critère d'inclusion pour les patients et sujets sains. En effet, la latéralisation du langage se reflète dans la connectivité fonctionnelle (Wang et al., 2019). Etant donné que l'objectif premier de cette étude n'était pas d'étudier l'impact de la latéralisation fonctionnelle sur la connectivité, nous n'avons inclus que les participants et les patients ayant une latéralisation gauche typique des activations frontales sur la tâche GE.

Acquisitions

Les données IRM multimodales ont été acquises par un imageur Philips 3T (Achieva 3.0T TX Philips, Philips Medical Systems, Best, NL) avec une antenne-tête 32 canaux à la plateforme IRMaGe du CHU de Grenoble. Les participants ont d'abord réalisé le protocole GE2REC de cartographie interactive et mixte du langage et de la mémoire (Banjac et al., 2020). Les résultats présentés ici ne concernent que la 1re tâche du protocole GE2REC[17] : la tâche GE (GEneration) qui implique une génération spontanée de phrases à partir de stimuli auditifs (phrases sémantiques et/ou épisodiques) ainsi qu'un encodage incident de ces mêmes stimuli et phrases (tâche langage-mémoire de génération-encodage verbal).

> Banjac, S., **Roger, E.**, Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Haldin, C., Pichat, C., ... & Baciu, M. (2020). Interactive mapping of language and memory with the GE2REC protocol. *Brain Imaging and Behavior*, 1-18.

Pour les données IRMf de tâche, les acquisitions EPI T2* comprennent 42 coupes axiales adjacentes, parallèles au plan bicommissural et acquises en mode séquentiel (épaisseur de 3 mm, TR = 2,5 s, TE = 30 ms, angle de basculement = 82°, taille du voxel dans le plan = 3 × 3 mm ; champ de vision = 240 × 240 × 126 mm ; matrice de données et de reconstruction = 80 × 80 pixels). Le paradigme de la tâche GE est de type *block-design*. Les blocs de tâche sont entrecoupés de périodes de repos (croix de fixation) et de blocs de stimuli contrôles (écoute passive d'un pseudo-mot), pour une durée totale de 7'03''(Annexe A.2.3). Les paramètres d'acquisition IRMf de repos et de l'image anatomique T1 sont les mêmes que ceux décrits dans l'étude précédente (Étude 3.3.2).

Le pré-traitement des données IRMf de tâche et de repos a été réalisé *via* SPM12 sous Matlab R2015b suivant une procédure classique décrite en Annexe (Annexes A.2.3 et A.2.2). Les scans présentant d'importants mouvements de translation/rotation ont été identifiés en utilisant ART puis exclus des analyses.

Matrices de connectivité fonctionnelle de repos et de tâche

Les données IRMf de repos et de tâche ont été débruitées sous Conn et selon la même procédure que pour l'étude précédente (Étude 3.3.2). Pour la tâche IRMf GE, en accord avec un certain nombre d'études précédentes (e.g. Cao et al., 2014; Mohr et al., 2016), nous avons ajouté un régresseur distinct correspondant aux conditions expérimentales de GE[18].

[17] GE2REC comprend également une tâche de reconnaissance des stimuli présentés auditivement pendant la tâche GE (RECognition) ainsi qu'un rappel des phrases énoncée dans la tâche GE (RECall). Par rapport à GE, les autres tâches comprennent une plus forte demande mnésique et notamment de récupération explicite (Annexe A.2.3). Les données de connectivité fonctionnelle pour ces tâches ne sont pas présentées.

[18] Il existe un débat quant à la régression du signal global en connectivité fonctionnelle de tâche (Hearne et al., 2017). En effet, les *time series* liées aux paradigmes IRMf de tâche sont affectées par la structure temporelle de la tâche en question. Lors de l'utilisation d'une méthode de régression du signal telle qu'appliquée dans notre étude, une question importante reste de savoir si la régression de la principale caractéristique qui définit le paradigme de la tâche rapproche ou non d'une configuration type « état

Les séries temporelles ont ensuite été filtrées pour éliminer les dérives du scanner et/ou le bruit physiologique en utilisant un filtre passe-bande (0.008-0.09 Hz) pour l'état de repos et un filtre passe-haut (0.008 Hz) pour les tâches. Les matrices de connectivité fonctionnelle de tâche et repos ont ensuite été obtenues pour chacun des individus et des groupes sur l'ensemble du LMN.

Approche en composantes-réseaux

Nous avons analysé la connectivité intra- et inter-composantes (telles que définie par Yeo et al. (2011)) au repos (REST) comme en tâche (GE). Pour cela, les régions LMN ont été labélisées *a priori* en fonction de leur appartenance principale aux 7 composantes-réseaux (Figure 3.7). Ces analyses nous ont ensuite permis d'évaluer l'importance des communications à l'intérieur des composantes intrinsèques (intra-composantes) ainsi qu'entre les composantes (synchronisations inter-composantes), sur le réseau LMN. Ces communications ont été estimées au moyen de corrélations entre les signaux moyens des régions qui composent ces réseaux, puis nous avons réalisé un contraste entre les conditions REST et GE. Le seuil statistique corrigé a été fixé à $p < .01$. Les différences moyennes entre les sujets sains et patients sur GE *versus* REST ont ensuite été estimées.

Approche modulaire

Les analyses de modularité ont été réalisées en utilisant l'algorithme de Louvain fourni par la Brain Connectivity Toolbox (*Louvain greedy algorithm*; Rubinov et Sporns, 2010). Ces analyses de modularité permettent de diviser un réseau (ici le LMN) en modules, en fonction des données (*data driven* ; Fornito et al., 2012). Afin de tester si la partition des modules varie entre la tâche (GE) et le repos (REST), nous avons utilisé la variation d'information (VIn) qui quantifie l'information spécifique à chacune des deux partitions, corrigée par l'information qu'elles ont en commun (Meilă, 2007). Plus les valeurs sont proches de 1 et plus les partitions sont considérées comme similaires, plus elles s'approchent de 0 et plus les partitions sont différentes. Les différences statistiques entre les partitions REST et GE ont été estimées suivant une procédure de permutations et de comparaison à une distribution aléatoire. Les partitions et la composition des différents modules identifiés pour REST et GE ont été analysées séparément pour les sujets sains et les patients.

Afin d'estimer plus précisément les caractéristiques topologiques spatiales des modules (i.e. la façon dont ils se situent spatialement à travers le LMN), nous avons calculé la distance euclidienne entre les régions au sein d'un module (intra-module) et entre les modules (inter-module) *via* la coordonnée spatiales des régions. Nous avons comparé ces mesures de distances physiques intra- et inter-modules entre sujets contrôles et patients au moyen de tests t traditionnels.

---

de repos » plutôt que de l'état actif supposé être engagé pour résoudre la tâche. L'étude réalisée par Cao et al. (2014) montre que la distance entre les matrices de connectivité de repos et celles liées au paradigme de tâche – et estimées avec la méthode de régression – était significativement plus importante que la distance entre les matrices de connectivité de tâche avec et sans méthode de régression. Leurs observations suggèrent donc que les caractéristiques liées à la tâche restent préservées.

3.3.3.2 Résultats

Composantes-réseaux évoquées par la tâche

Les matrices de connectivité globales des sujets contrôles corrèlent fortement entre elles (REST → GE : 0.93, p < .001; TLE : REST → GE : 0.92, p < .001) confirmant la forte similarité rapportée précédemment entre la connectivité fonctionnelle de tâche et celle de repos (M. W. Cole et al., 2016). Toutefois, il existe des différences de connectivité paires-à-paires (ROI-to-ROI) entre tâche et repos chez les contrôles, notamment au niveau des connections dorsales (fronto-pariétales latérales et mésiales). Ces connexions sont en effet renforcées pendant la tâche par rapport au repos (Figure 3.6; correction fdr). De manière compatible avec ces résultats ROI-to-ROI, les analyses en « composantes-réseaux » réalisées chez les sujets contrôles montrent une plus forte connectivité inter-réseau DMN-DAN pendant la tâche comparée au repos (connectivité extrinsèque ; t = 2.83, p < .05; Figure 3.6).

Perturbation des dialogues réseaux chez les patients

La comparaison des patients TLE aux sujets contrôles sur GE-REST montre que la connectivité intra-réseau DMN-DMN est davantage synchronisée au repos chez les contrôles (*mean dist* = 22). Dans le même sens et en tâche, la connectivité inter-réseau entre les réseaux exécutifs et le DMN est plus importante chez les sujets contrôles que chez les patients (DMN-FPN: *mean dist* = 19; DAN-DMN: *mean dist* = 14; Figure 3.6).

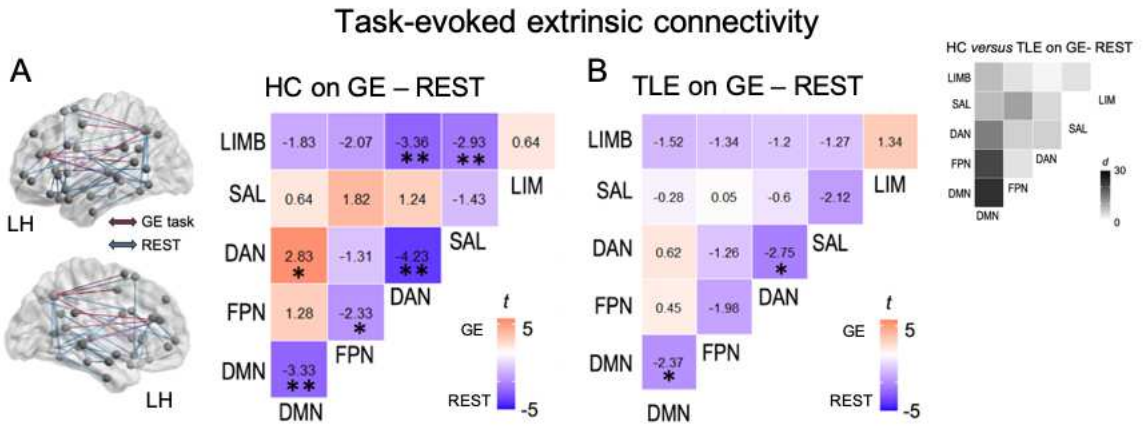


Figure 3.6: Reconfiguration des composantes-réseaux sur GE versus REST
A. Résultats ROI-to-ROI observés chez les sujets contrôles, représentant les connexions LMN significativement plus fortes pour GE (en rouge) et pour REST (en bleu). Les *heatmap* des valeurs de t associées à GE-REST sur les différentes composantes-réseaux chez les sujets contrôles sont également présentées. En rouge : la connectivité est supérieure en tâche GE ; en bleu : elle est supérieure au repos (REST) ; * p < .05; ** p < .01. B. *Heatmap* des valeurs de t associées à GE-REST observées chez les patients TLE. Dans le coin supérieur droit se trouve la matrice des différences, indiquant les principales différences (ou *mean dist*) observées entre les contrôles et patients sur GE-REST (mesurées en terme de nombre d'arêtes).

Fragmentation modulaire en tâche

Chez les TLE, GE compte un module supplémentaire par rapport à REST (Fmod5, se traduisant par une différence significative sur l'indice de modularité Q (GE-REST : $\Delta Q = 0.08$, $p < .05$). Ainsi la connectivité sur la tâche de génération entraîne une reconfiguration des modules avec une fragmentation modulaire plus importante pour GE que pour REST (Figure 3.7). Les partitions au sein des modules GE et REST sont significativement différentes (GE-REST : VIn = 0.28, $p < .001$). Les régions qui composent les modules se regroupent donc différemment entre REST et GE. Spécifiquement, des régions FPN (Fmod1), ainsi que du DMN (antérieur ; Fmod2) en REST ont tendance à se fragmenter en tâche GE pour s'unir et composer un module préfrontal supplémentaire (Fmod5) ou encore s'affilier à d'autres modules préexistants (e.g. module temporal latéral ; Fmod4).

Sur la tâche GE chez les patients et par rapport aux sujets contrôles, les modules sont moins distribués et se regroupent selon la proximité spatiale. Ils sont également spatialement plus éloignés les uns des autres chez les patients (Figure 3.7). En effet, la distance spatiale physique intra-module est significativement plus faible chez les patients que chez les contrôles (GE : $t = 7.917$, $p < .001$; moyenne contrôles = 73.45 ; moyenne TLE = 56.9). La distance physique inter-modules est au contraire plus grande chez les patients ($t = -4.323$, $p < .001$; moyenne contrôles = 82.8 ; moyenne TLE = 86.5).

Résultats clés

- Chez les contrôles et au repos, le pattern de connectivité du LMN se caractérise par une forte connectivité intra-réseau, notamment DMN-DMN.
- Les reconfigurations *online* sur la tâche de génération (connectivité extrinsèque) impliquent, au sein du LMN, un dialogue entre les réseaux exécutifs et le DMN.
- Chez les patients TLE, au repos et contrairement aux sujets contrôles, le réseau DMN est moins fortement connecté (baisse de la connectivité intra-réseau).
- Le DMN est également moins fortement synchronisé avec les réseaux exécutifs en tâche langage-mémoire (diminution de la synchronisation multi-réseaux).
- Les réseaux d'association FPN et DMN se fragmentent et s'unissent selon une logique spatiale proximale (contiguïté anatomique) plutôt que fonctionnelle chez les patients.

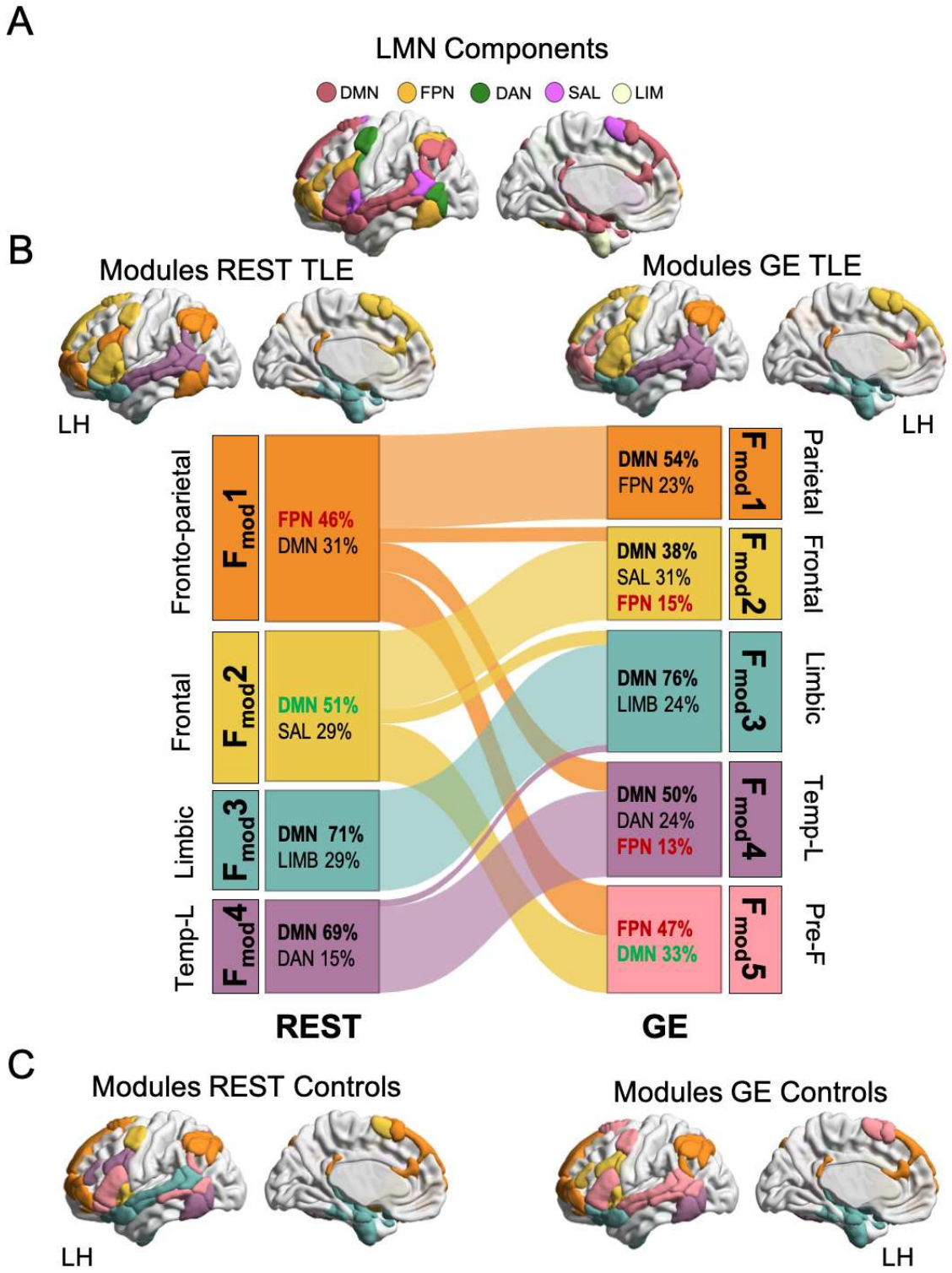


Figure 3.7: Organisation et partition modulaire repos-tâche
A. LMN labélisé par les principales composantes-réseaux décrites par Yeo et al. (2011). B. Modules et diagramme de flux des partitions modulaires observés pour GE et REST chez les patients TLE. C. Partition modulaire observée chez les sujets contrôles à titre indicatif.

3.3.4 Étude 3 : Gradients fonctionnels intégrés

L'objectif de cette étude « Gradients intégratifs » est de tirer profit du cadre émergent des gradients connectomiques (Margulies et al., 2016) pour identifier une empreinte ciblée des processus langage-mémoire. L'identification de ces signatures connectomiques chez les sujets neurotypiques et chez les patients TLE fournit des informations additionnelles. En effet, cette étude ne se base pas sur un réseau fonctionnel *a priori* comme les deux études précédentes. Elle repose sur une approche cerveau-entier et basée sur le voxel (vertex). En complément des études précédentes, elle intègre les deux types de modalités IRMf repos-tâche, dans un même espace.

Plus précisément, les activations/désactivations liées à la tâche langage-mémoire GE de GE2REC ont été intégrées dans l'espace réduit issu de la matrice de connectivité fonctionnelle de repos et correspondant aux gradients intrinsèques principaux (G1 et G2; Margulies et al., 2016). Les signatures liées à l'IRMf de tâche chez les sujets neurotypiques comme chez les patients TLE ont ainsi pu être caractérisées par rapport aux propriétés de cet espace fonctionnel intrinsèque.

3.3.4.1 Populations et méthodologie

Populations

Les populations contrôles et TLE de cette étude sont les mêmes que celles incluses dans l'Étude 3.3.3 précédente. Les paramètres d'acquisition de l'IRMf de repos sont décrits dans l'Étude 3.3.2. Ceux pour l'IRMf de tâche GE ainsi que le protocole GE2REC sont décrit dans l'Étude 3.3.3.

Cartes d'activation fonctionnelles

Les analyses IRMf ont été réalisées en utilisant SPM12 implémenté sous Matlab R2015b. Après un prétraitement standard des données (Annexe A.2.3), les cartes d'activation IRMf de GE ont été obtenues par contraste statistique entre les régresseurs correspondant à la tâche *versus* la ligne de base (*baseline*) et en tenant compte des différents régresseurs de mouvements. Les réponses BOLD négatives ou « désactivations »[19] provenant du contraste inverse (i.e. voxels significativement plus liés à la ligne de base) ont été utilisées en comparaison aux réponses BOLD positives ou « activations » évoquées par la tâche.

[19] La nature et les mécanismes des réponses BOLD négatives ou désactivations (NBR) restent encore largement inconnus. Pour certains, il s'agit d'une réduction locale du débit sanguin cérébral qui sert à « compenser » l'augmentation du débit dans les régions cérébrales activées (hypothèse du « *vascular steal* » entraînant, en conséquence, une diminution de l'activité). Pour d'autres, il s'agit d'une inhibition exercée par les processus neuronaux liés à la stimulation, sur des régions non centrales pour la tâche. Cette inhibition permettrait de limiter les processus neuronaux potentiellement distrayants et d'accroître l'efficacité du réseau activé par la tâche (Tomasi et al., 2006). L'étude de ces NBR mériterait d'être davantage réalisée afin d'en comprendre les mécanismes (pour une revue: Hayes et Huxtable, 2012).

Gradients intrinsèques de repos

Les principaux gradients (G1 et G2) sont issus des matrices de connectivité fonctionnelle de repos des sujets contrôles (connectome *vertex-wise*). Ces gradients fonctionnels ont été obtenus à l'aide de BrainSpace (Vos de Wael et al., 2020). L'espace *manifold* qui en résulte (espace réduit 2D) permet de créer un nouveau système de coordonnées de référence, directement lié à l'architecture fonctionnelle principale (organisation intrinsèque ; voir Figure 3.8).

Cartographie intégrée

Les patterns d'activations/désactivations liés à GE (valeurs t seuillées à $p < .05$, correction FWE; $k > 5$) ont été projetés dans l'espace *manifold* des gradients fonctionnels (espace réduit). De cette façon, et chez le sujet sain dans un premier temps, une cartographie de la topologie des activations et désactivations liées à GE - intégrée au sein de l'organisation fonctionnelle principale - a pu être réalisée. Nous avons ensuite appliqué la même procédure avec la carte IRMf issue du contraste statistique entre les patients TLE et les sujets sains (analyse de second niveau) et réalisé avec SPM12.

Analyses statistiques

Afin de caractériser les signatures de GE, nous avons calculé la proportion de vertex au dessus du seuil et appartenant à chaque composante fonctionnelle définies par Yeo et al. (2011). Afin de caractériser les signatures activations/désactivations de GE dans l'espace réduit intrinsèque, nous avons effectué des comparaisons intra (activations/désactivations) et intergroupes sur les dimensions latentes des gradients principaux G1-G2. Des tests de permutation ont été effectués et le seuil statistique a été fixé à $p < .001$.

3.3.4.2 Résultats

Langage-mémoire hautement intégré

Chez les sujets contrôles, les activations IRMf liées à la tâche langage-mémoire GE sont réparties le long des extrémités de l'espace fonctionnel principal. Elles combinent les extrémités (apex) des deux axes de l'espace *manifold* 2D, allant des cortex sensoriels primaires vers le DMN, avec une transition caractéristique des zones unimodales vers les réseaux d'association (interaction G1-G2). Les activations GE impliquent globalement tous les réseaux principaux et majoritairement – mais pas exclusivement – les réseaux exécutifs. Les désactivations GE se situent essentiellement dans le réseau DMN et LIM (Figure 3.8).

Signatures atypiques dans la TLE

Comparé aux contrôles, les activations des patients sur la tâche GE se situent davantage aux extrémités unimodales de G1 (t = 9.8, p < .001) et de G2 (t = 6.78, p < .001). Les désactivations GE sont principalement centrées sur l'extrémité transmodale de G1 (t = 10.44, p < .001). En effet, les activations impliquent principalement les réseaux SMN, VIS, LIM, tandis que les désactivations concernent les réseaux dits « de haut niveau », le DMN, mais également les réseaux exécutifs contrôlés FPN et DAN (Figure 3.8).

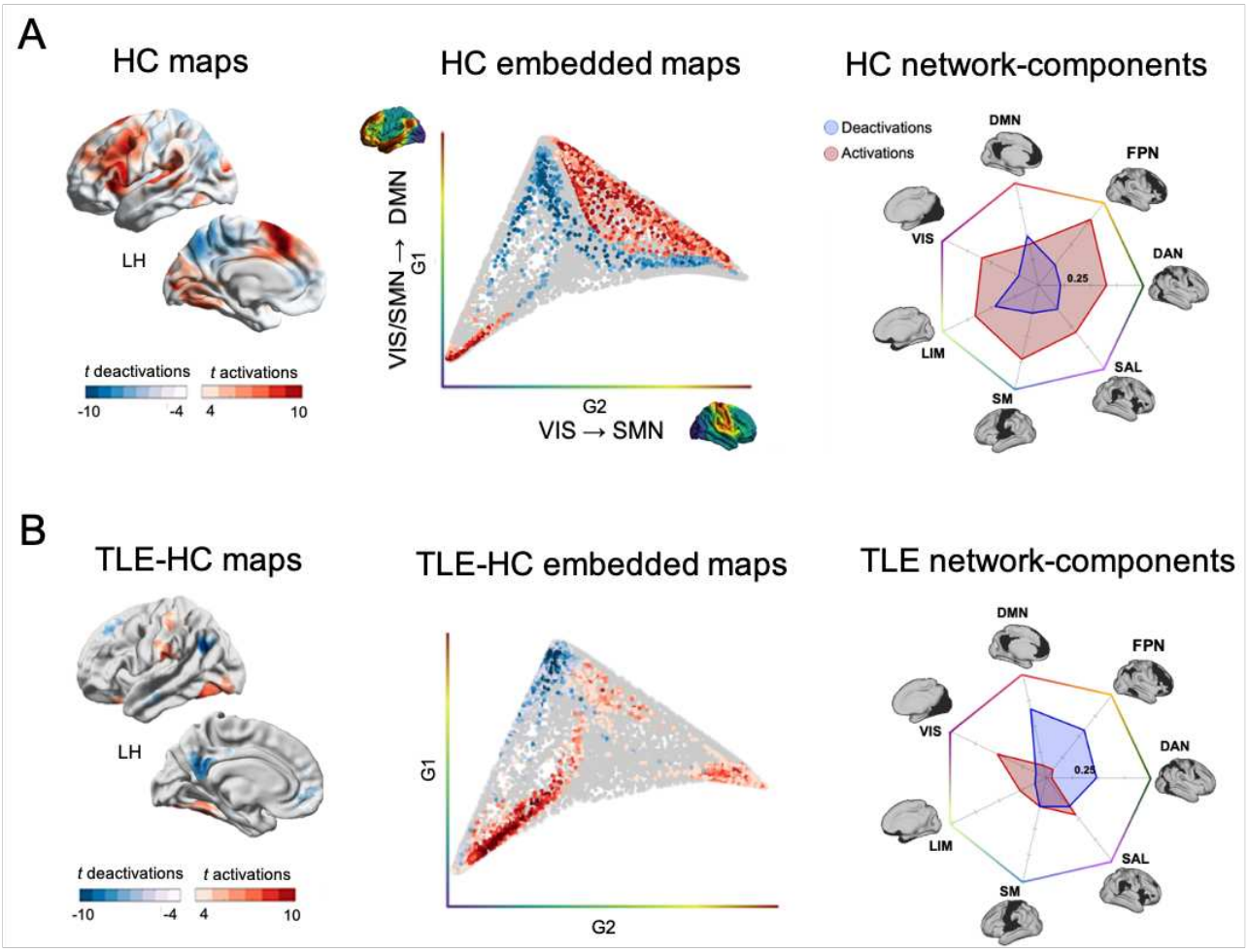


Figure 3.8: Activations/désactivation langage-mémoire (GE) intégrées dans l'espace intrinsèque de référence

A. Cartes statistiques GE d'activations et de désactivations du groupe de sujets contrôles (p < .05 FWE corr.; k > 5). Intégration et projection des patterns d'activations (rouge) / désactivations (bleu) dans l'espace intrinsèque G1-G2. Identification de la proportion de vertex des activations et désactivations GE au dessus du seuil appartenant aux différentes composantes-réseaux (7-networks ; Yeo et al., 2011). Les activations GE sont plus excentriques et décentralisées dans l'espace intrinsèques G1-G2 que les désactivations (i.e. activations langage-mémoire situées aux apex ; t = 16.8, p < .001, après test de permutation). B. Cartes statistiques GE d'activations/désactivations issues des contrastes entre les patients TLE et contrôles (p < .05 FWE corr.; k > 5). Projection des contrastes dans l'espace intrinsèque G1-G2. Identification de la proportion de vertex au dessus du seuil pour chacune des composantes-réseaux, pour les activations comme les désactivations issues du contraste TLE - contrôles.

Résultats clés

- Le fonctionnement langage-mémoire typique (génération et encodage implicite) se situe au carrefour de l'architecture fonctionnelle principale, reflétant son caractère hautement intégratif et qui lie les systèmes sensoriels aux systèmes de niveau supérieur.
- Les activations langage-mémoire se situent aux extrémités (apex) des gradients principaux et impliquent principalement les réseaux d'association et de contrôle exécutif (transmodaux).
- A l'inverse, les désactivations se situent au cœur de l'espace intrinsèque et impliquent majoritairement le DMN et le réseau limbique.
- Chez les patients TLE et par rapport aux sujets contrôles, les activations langage-mémoire sont majoritairement localisées au sein des réseaux unimodaux, sans implication des réseaux exécutifs.
- Les désactivations chez les patients impliquent les principaux réseaux transmodaux et sont associées à un fort désengagement du DMN et des réseaux exécutifs.
- Cette étude, réalisée sans *a priori* réseau, confirme le fonctionnement atypique des réseaux d'association et exécutifs intégratifs chez les patients TLE.

3.3.5 Étude 4 : Modulations cliniques et cognitives

Les populations de patients étudiées sont celles respectivement décrites dans chacune des études précédentes et correspondantes. Les modulations cliniques et cognitives ont été estimées *via* des analyses statistiques classiques de corrélations et/ou régressions. L'efficience cognitive des réorganisations cérébrales a été estimée en utilisant les indicateurs cognitifs principaux (décrits en Box 2.2 et étudiés dans l'Étude 2.3.1 du Chapitre 2) avec une emphase sur les indicateurs langage-mémoire ainsi que les réponses comportementales extraites du protocole IRMf (performances d'encodage).

3.3.5.1 Résultats

Influence des scores cliniques

Nous observons au repos, une corrélation positive de la synchronisation DMN-FPN avec la durée de la maladie ($r = 0.66$, $p < .01$) et négative avec l'âge de début des crises ASO ($r = -0.72$, $p < .001$). Plus la pathologie épileptique a débuté précocement et dure dans le temps, plus la connectivité entre le FPN et le DMN au repos est élevée chez les patients. Au niveau régional, les valeurs d'intégration fonctionnelle de l'hippocampe au repos (Enod) corrèlent négativement avec la sclérose hippocampique, chez les LTLE (volume hippocampique gauche, $r = -0.79$, $p < .05$) comme chez les RTLE (volume hippocampique droit, $r = -0.8$, $p < .05$). Ainsi, plus le volume hippocampique est réduit et plus l'hippocampe

est hyper-connecté au sein du réseau LMN (Figure 3.9). Nous n'avons pas observé d'autres corrélations significatives entre l'intégration régionale au repos et les variables cliniques, ni même de corrélations entre les propriétés de connectivité évoquées par la tâche GE et ces mêmes variables.

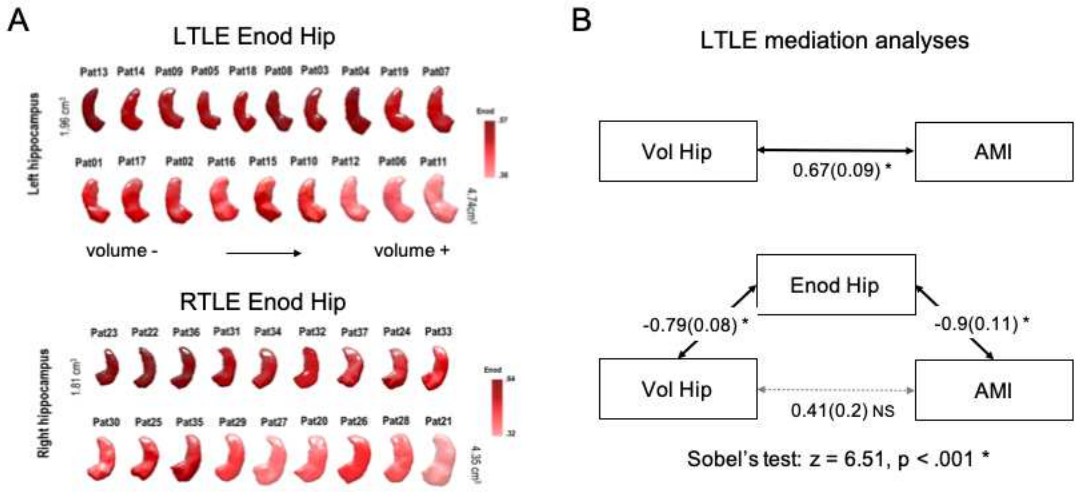


Figure 3.9: Influences cliniques sur la connectivité fonctionnelle
A. Valeurs d'Enod au repos de l'hippocampe gauche pour les LTLE et de l'hippocampe droit pour les RTLE, projetées sur une reconstruction 3D de l'hippocampe gauche propre à chacun des patients. La reconstruction 3D de l'hippocampe a été réalisée à l'aide des masques de segmentation fournis par Volbrain). B. Test de médiation entre le volume hippocampique, la valeur Enod d'intégration fonctionnelle de l'hippocampe au sein du LMN et le score de mémoire associative verbale (AMI), chez les LTLE. Le lien entre le volume structurel de l'hippocampe et les scores de mémoire associative s'explique par le degré d'intégration fonctionnelle de l'hippocampe au sein du réseau langage-mémoire.

Efficience langage-mémoire

Le paramètre d'intégration régionale (Enod) corrèle remarquablement avec les scores cognitifs (Figure 3.10 ; pour le détail et un focus sur les scores langage-mémoire). De façon intéressante, l'hyper-connectivité mésiale au repos présentée par les patients LTLE (*cluster* temporo-mésial C2) est négativement corrélée à la mémoire verbale (hippocampe gauche-AMI ; r = -0.95, p < .001). Cette hyperconnectivité mésiale n'est pas efficiente. En outre, il existe chez les LTLE une médiation complète de la relation entre le volume hippocampique et les performances d'AMI observée au Chapitre 2 (Étude 2.3.3) par les valeurs d'intégration fonctionnelle de l'hippocampe (Enod). Ainsi, plus que le volume hippocampique en lui-même, son degré d'intégration fonctionnelle au sein du réseau LMN explique les performances de mémoire associative verbale obtenues par les patients (Figure 3.9).

A distance des réseaux épileptogènes, les patterns de corrélations des LTLE et RTLE avec les scores langage-mémoire sont différents (allant dans le sens des résultats que nous avons observé sur les scores cognitifs au Chapitre 2). Chez les LTLE, les corrélations sont globalement négatives ; tandis qu'elles sont globalement positives pour les RTLE (Figure 3.10). Le *cluster* frontal hypo-connecté au réseau LMN (C1) chez les LTLE corrèle en

effet négativement avec les scores de fluences verbales impliquant une dimension exécutive. Ce même *cluster* frontal – hyper-connecté (C4) chez les RTLE – corrèle positivement sur ces mêmes indicateurs (voir Figure 3.10 pour le détail des corrélations). Chez les RTLE, l'hyper-connectivité frontale au repos est donc efficiente.

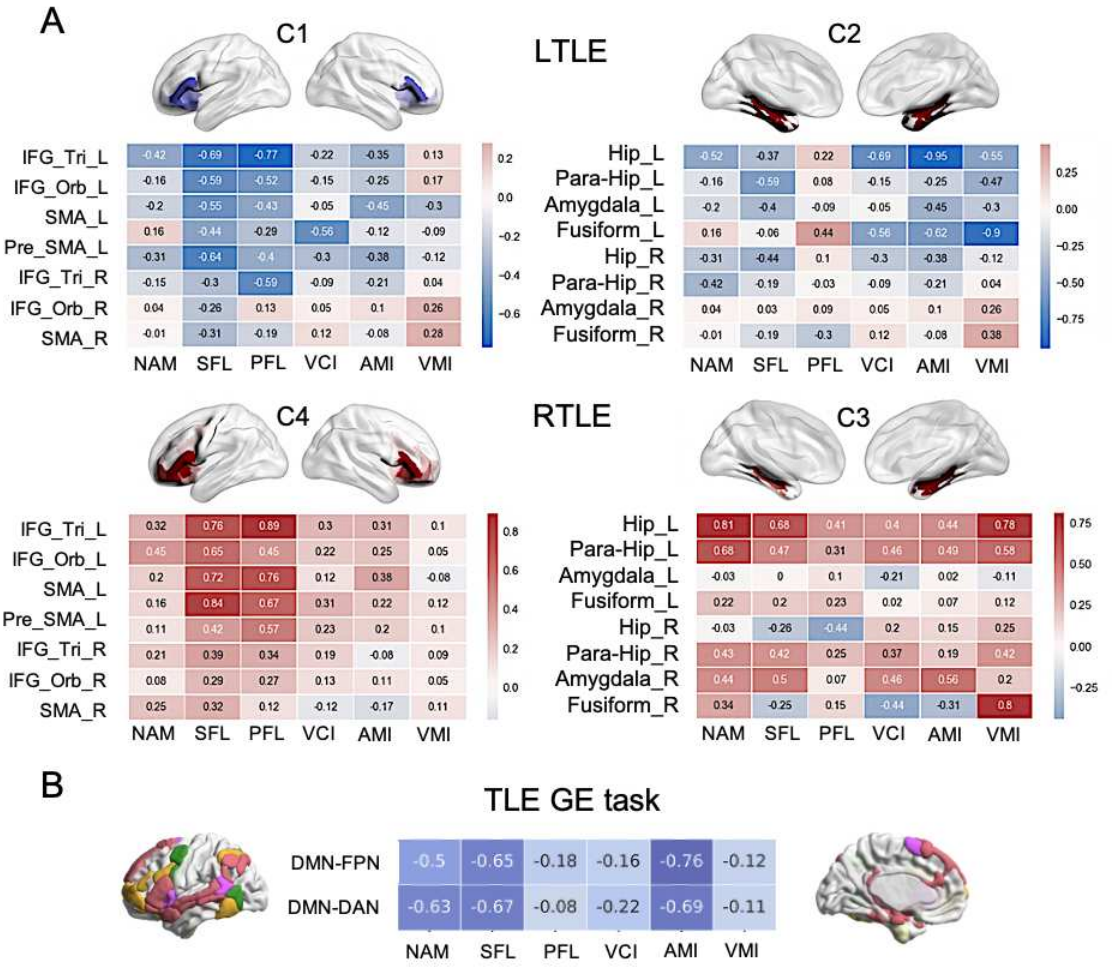


Figure 3.10: Modulations fonctionnelles de l'efficience cognitive
A. *Heatmap* des corrélations entre indicateurs cognitifs langage-mémoire et les valeurs Enod au repos. Chez les LTLE, le *cluster* frontal (C1) hypo-connecté au réseau LMN corrèle négativement avec les scores de fluences verbales impliquant une dimension exécutive (IFG gauche-PFL: r = -0.69; p < .05; IFG gauche-SFL: r = -0.77; p < .05). Nous avons, au contraire et chez les RTLE, observé des corrélations positives entre les valeurs Enod du *cluster* frontal (C4) hyper-connecté et ces mêmes indicateurs (IFG gauche et SPL; r = .89, p < .001; AMS gauche et SFL; r = 0.84, p < .01). De même, l'hyper-connectivité mésiale présentée par les patients LTLE (*cluster* temporo-mésial C2) est négativement corrélée à la mémoire associative verbale (hippocampe gauche-AMI; r = -0.95, p < .001) ; tandis que l'hyper-connectivité mésiale présentée par les patients RTLE (*cluster* C3) tend à être positivement corrélée avec les scores langage-mémoire (e.g. hippocampe gauche et NAM ; r = 0.81, p < .01). B. Valeurs de corrélations significatives (p < .01) entre la connectivité inter-composantes en tâche GE et les principaux indicateurs cognitifs. Les corrélations sont négatives, indiquant ici que la synchronisation entre les réseaux est en lien avec une faible efficience langage-mémoire chez les patients.

En ce qui concerne la connectivité extrinsèque (i.e. connectivité évoquée par la tâche GE), nous retrouvons essentiellement une corrélation négative de la synchronisation entre les réseaux exécutifs et le réseau DMN, avec l'indice de mémoire associative verbale et la fluence sémantique (FPN-DMN et AMI: r = -0,76, p < .01 ; DAN-DMN et AMI: r = -0.69, p < .01 ; DAN-DMN et SFL : r = -0.67, p < .01). Plus la communication inter-réseaux est forte et moins bonnes sont les performances langage-mémoire chez ces patients (Figure 3.10). Ces résultats sont concordants avec ceux observées *via* l'approche modulaire, montrant, là encore, une relation négative avec ces mêmes indicateurs (connectivité intra-module et AMI : r = -0.69, p < .01 ; inter-module et AMI : r = -0.67, p < .01 ; inter-module et SFL : r = -0.64, p < .01).

Enfin, chez les sujets contrôles, le nombre de vertex activés et appartenant aux réseaux FPN et DMN corrèle positivement avec les performances d'encodage[20] pendant la tâche GE (r = 0.77, p < .001). Un bon encodage nécessite donc l'activation conjointe de régions appartenant à ces deux réseaux. Nous ne retrouvons pas cette corrélation chez les patients TLE (r = -43, p < .1). En revanche, nous retrouvons chez les patients une corrélation entre le nombre de vertex FPN désactivés et les performances d'encodage (r = -0.71, p < .001). Plus les désactivations du FPN sont importantes en tâche GE et moins bon est l'encodage. Nous n'observons pas de corrélation avec les principaux indicateurs langage-mémoire.

Résultats clés

- Plus l'hippocampe est atrophié, plus son intégration fonctionnelle dans le réseau LMN est importante (paradoxe hippocampique).
- Cette hyper-connectivité hippocampique est associée à de mauvaise performances langage-mémoire et explique la relation observée entre l'atteinte structurelle de l'hippocampe et les troubles de mémoire associative.
- A distance des réseaux épileptogènes, la latéralisation hémisphérique présumée de l'EZN (LTLE/RTLE) conduit à différents profils de réorganisations de la connectivité fonctionnelle et de l'efficience cognitive associée.
- La connectivité atypique entre le DMN et les réseaux exécutifs est liée à la sévérité de la pathologie et est délétère sur le plan cognitif pour les patients. Plus ces dialogues atypiques sont entretenus et moins bonnes sont les performances langage-mémoire, notamment de mémoire verbale associative.
- Les activations conjointes DMN-FPN en tâche langage-mémoire permettent un encodage verbal efficient. Chez les patients, les désactivations massives du FPN observées sur cette même tâche sont liées à de faibles performances d'encodage.

[20] Les performances d'encodage ont été obtenues à partir des réponses (correctes/incorrectes) fournies par les sujets sur la tâche de reconnaissance des stimuli entendus qui suit la phase GE (la tâche REC de GE2REC; voir Annexe A.2.3 pour le calcul des performances d'encodage).

3.4 Discussion

3.4.1 Vulnérabilité intrinsèque

Conformément aux observations antérieures, notre étude en connectivité fonctionnelle de repos (Étude 3.3.2) confirme que les régions *hubs* sont particulièrement vulnérables à la pathologie (Achard et al., 2012 chez des patients comateux ; Crossley et al., 2014 pour une méta-analyse ; Fornito et al., 2015 pour une revue). Nous avons en effet observé une large modification des *hubs* LMN néocorticaux, principalement sous-connectés avec le reste du réseau. Ces perturbations semblent liées à des déconnexions distales, pouvant correspondre à un phénomène de « *diaschisis* » focal au repos[21] ou à ce que Campo et al. (2012) appellent un « *connectional diaschisis* », qui concerne des changements sélectifs dans le couplage inter-régional dus à la perte d'afférents en provenance d'une région affectée (ici, l'hippocampe).

En comparant les patterns de connectivité de patients TLE au repos et en tâche, Doucet et al. (2017) avancent l'hypothèse d'un réseau du langage prépotent et observable dès l'état de repos. Ce réseau préparerait à répondre de manière sélective à la tâche, par un phénomène d'élagage permettant la sélection des régions les plus spécialisées pour le traitement. Si ce phénomène d'élagage s'opère sur la base d'un recrutement préférentiel de régions centrales et de convergence – de régions *hubs* au repos – alors une vaste perturbation de ces *hubs* pourrait conduire à un élagage moins sélectif et à l'observation de patterns atypiques en conséquence (comme par exemple la dé-différenciation frontale rapportée chez les patients en tâche langage-mémoire ; Alessio et al., 2013). Dès l'état de repos, nous avons observé une réduction globale de la connectivité des *hubs* du LMN chez les patients LTLE. Cette vaste réduction de la connectivité de différents *hubs* à l'état de repos pourrait être directement liée aux patterns d'activation et de connectivité fonctionnelle atypiques que nous avons identifiés en tâche langage-mémoire. Une réduction de l'efficacité de ce phénomène d'élagage, basée sur une perturbation de l'état intrinsèque, paraît être un mécanisme explicatif plausible des différents résultats que nous avons observé sur le plan fonctionnel chez les patients. Dans cette perspective, le cluster frontal par exemple et, plus spécifiquement, le niveau d'intégration au repos du gyrus frontal inférieur (IFG) gauche semble jouer un rôle important. Chez les LTLE, l'IFG gauche apparaît sous-connecté au reste du réseau LMN et corrèle négativement avec les scores cognitifs de fluence verbale (SFL et PFL). Chez les RTLE, à l'inverse, l'IFG gauche est plus fortement connecté au sein du LMN et corrèle positivement avec ces mêmes indicateurs. Certaines formes de neuroplasticité sont donc « positives » (i.e. adaptatives) et d'autres « négatives » et délétères (i.e. maladaptative) et s'observent dès l'état de repos, sur les régions centrales du réseau LMN (*hubs*).

[21] Diminution focale du métabolisme énergétique au repos sans stimulation ni activation, pour des régions du cerveau anatomiquement intactes et éloignées de la lésion (Carrera & Tononi, 2014).

De façon intéressante et proche des réseaux épileptogènes EZN, nous avons également identifié une connectivité exacerbée de l'hippocampe au repos chez les patients. Des études antérieures (e.g. Besson et al., 2017; Bonilha et al., 2012) ont également décrit une augmentation spécifique de la connectivité fonctionnelle de l'hippocampe avec le reste du cerveau chez les patients TLE, associée à une réduction de la connectivité structurelle et/ou du nombre de fibres mésio-limbiques à proximité de l'hippocampe. Dans le même sens, nous avons observé que cette hyper-connectivité hippocampique est liée à une réduction du volume hippocampique (sclérose hippocampique). Nous avons alors proposé que ce « paradoxe hippocampique » (i.e. *hub* fonctionnel malgré les atteintes structurelles ; Roger, Pichat, Torlay, et al., 2019) puisse être directement en lien avec les crises épileptiques (plasticité réactive) et néfaste sur le plan cognitif (maladaptatif). En effet, nous avons observé que les performances de mémoire associative dépendent de la connectivité entretenue par l'hippocampe dans le réseau LMN (et non du volume hippocampique en tant que tel ; Figure 3.9). Plus l'hippocampe est intégré dans le réseau langage-mémoire (hyper-connectivité) et plus les performances sont déficitaires.

L'hyper-connectivité hippocampique présentée par les patients est principalement entretenue entre des régions limbiques proximales (l'Étude 3.3.2). Comme nous l'avons évoqué dans le Chapitre précédent (Chapitre 2), l'hippocampe semble être une structure hautement associative et intégrative, probablement impliqué dans différentes opérations de *binding*, permettant la création de « cartes » cognitives multimodales (Spiers, 2020). Il est fort probable que cette structure, située au cœur de plusieurs réseaux (Duff & Brown-Schmidt, 2012; Ranganath & Ritchey, 2012) entretient une communication distribuée avec une vaste part du cortex et notamment du réseau langage-mémoire. Il est alors possible que, chez les patients, l'hyperconnectivité de l'hippocampe avec les régions limbiques soit à l'origine d'un dialogue non efficient avec les autres régions nécessaires à l'élaboration des associations verbales – comme par exemple le DMN étroitement lié au lobe temporal mésial (e.g. Barnett et al., 2020). Or, nous avons effectivement identifié à l'état de repos, une diminution de la connectivité intra-DMN chez les patients TLE (Étude 3.3.3). Des perturbations de connectivité fonctionnelle entre le lobe temporal mésial et les régions du DMN (e.g. Bettus et al., 2010; Pittau et al., 2012) ou entre différents sous-réseaux du DMN (Haneef et al., 2014) ont également été rapportées précédemment chez les patients TLE et en lien avec des troubles mnésiques.

3.4.2 Multi-réseaux évoqués par la tâche

Le DMN a initialement été perçu comme un réseau *off-task* (Raichle et al., 2001) et uniquement synchrone à l'état de repos. Plus tard, certaines études ont identifié une synchronisation du DMN en tâche (M. W. Cole et al., 2013; Fornito et al., 2012). Cette synchronisation en tâche était notamment parallèle à celle d'autres réseaux traditionnellement décrits comme antagonistes au DMN (e.g. les réseaux de contrôle exécutifs ; Kelly et al., 2008). Nous avons en effet observé que la connectivité entre les régions appartenant au DMN et celles appartenant au FPN s'accroît sur une tâche langage-mémoire impliquant une génération

de phrase et un encodage incident. Ces observations sont compatibles avec les propositions émises par Cocchi et al. (2013) concernant l'implication d'états multi-réseaux intégrés (*meta-states*) impliqués dans diverses tâches cognitives de façon flexibles et transitoires. Plusieurs états multi-réseaux ont été proposés et notamment un état multi-réseaux « exécutif », engagé de façon privilégiée en tâche active (état *online*) et responsable du focus attentionnel permettant de répondre aux demandes liées à la tâche. Dans cet état, les réseaux exécutifs contrôlés et notamment le FPN peuvent s'associer au DMN pour former des systèmes capables de répondre activement aux besoins (implication phasique ; J. Shine et al., 2018). Ce méta-système en particulier pourrait rendre compte de la co-occurrence (Étude 3.3.4) et de la synchronisation (Étude 3.3.3) FPN-DMN que nous avons observées chez les sujets contrôles en tâche.

En termes de mécanismes sous-jacents, plusieurs auteurs ont proposé qu'une modulation du « gain neural[22] » puisse être à l'origine de ces intégrations multi-réseaux (e.g. Mittner et al., 2017; J. Shine et al., 2018). En effet, la modulation du gain neural - médiée par le système noradrénergique ascendant - a été montrée comme facilitant la transition et l'intégration entre des systèmes fonctionnels autrement ségrégués (DMN-FPN au repos, par exemple ; J. Shine et al., 2018). Ces états intégrés, facilités par les modulations phasiques, sont essentiels à la cognition de « haut niveau » et sont considérés comme étant à la base de l'efficience cognitive (J. M. Shine et al., 2016). L'importance de ces systèmes neuromodulateurs *top-down* a été mise en évidence dans différents processus tels que la récupération en mémoire épisodique (Westphal et al., 2017), les états conscients, ou encore la mémoire de travail (Barttfeld et al., 2015; Godwin et al., 2015).

3.4.3 Défaut d'intégration des réseaux dans l'épilepsie

Ce cadre dynamique et multi-réseaux offre la possibilité de penser différemment certaines pathologies neuropsychiatriques et notamment dans une perspective étendue et impliquant une modification plus durable de ces états, en lien avec la neuroplasticité à long terme (voir concept de « *meta-networking* » proposée par Herbet et Duffau, 2020). L'épilepsie, à l'origine d'états transitoires hautement variables mais également de troubles persistants liés à une atteinte chronique, s'intègre dans ce cadre d'altérations profondes et durables de la dynamique des réseaux. Récemment, une étude d'Englot et al. (2017) a mis en évidence une perturbation de la connectivité entre les systèmes réticulaires *top-down* (incluant le *locus coeruleus*) et plusieurs régions néocorticales notamment frontales latérales dans la TLE (voir Englot et al., 2015 pour une étude MEG). Ainsi, il est possible qu'il existe une altération de la modulation du gain neural chez les patients TLE et par conséquent une

[22] Le « gain neural » est une modulation de la communication neuronale. Lorsqu'il est élevé seules les régions neurales fortement connectées communiquent. Lorsque le gain est faible, les connexions moins importantes ont une plus forte probabilité de devenir des liens actifs. Des noyaux neuromodulateurs ascendants, tels que le *locus coeruleus*, modifient le gain neural sur un large panel de régions corticales et sous-corticales (Mittner et al., 2017). D'autres systèmes fonctionnels, tels que le thalamus (Hwang et al., 2017) peuvent jouer un rôle important dans la médiation du gain neural et, par conséquent, dans l'équilibre entre intégration et ségrégation.

modification des états multi-réseaux exécutifs. En mesurant la connectivité évoquée par la tâche langage-mémoire chez les patients comparés aux sujets contrôles, nous avons en effet observé – comme caractéristique principale – un désengagement, une réduction et un pattern atypique de la connectivité entre les réseaux de contrôles exécutifs et le DMN (Études 3.3.3 et 3.3.4).

De manière paradoxale là encore, nous avons observé chez les patients que plus les connexions FPN et DMN – supposées être adaptatives et efficientes – sont entretenues sur la tâche et moins bonnes sont leurs performances langage-mémoire (Étude 3.3.5). Une explication possible réside dans la partition modulaire observée sur la tâche chez les patients et qui implique une fragmentation anatomo-centrée plutôt que fonctionnelle (Étude 3.3.3, Figure 3.7; compatible avec la contraction du connectome fonctionnel évoquée par Larivière et al., 2020 chez les patients TLE). Les regroupements inter-réseaux, faiblement distribués et impliquant un traitement sériel de l'information, n'apparaissent donc pas optimaux pour sous-tendre les capacités exécutives et de *binding* relationnel nécessaires à l'exécution des tâches de recherche lexico-sémantiques et de mémoire associative. Si certaines études ont montré qu'un fonctionnement ségrégué et modulaire peut s'avérer utile dans certaines formes d'apprentissage et qu'il présente l'avantage d'être métaboliquement moins coûteux (Bullmore & Sporns, 2012; Zalesky et al., 2014) d'autres ont montré, qu'en tâche, l'intégration multi-réseaux et distribuée est directement en lien avec l'efficience cognitive. Westphal et al. (2017) par exemple, soulignent qu'une récupération épisodique efficace nécessite une collaboration étroite et ainsi une moindre modularité des réseaux entre les processus de contrôle *top-down* FPN et le traitement interne soutenu par le DMN.

3.5 Conclusion

Les neurosciences cognitives contemporaines connaissent d'importants changements de perspectives et de paradigmes. Les modèles neurocognitifs traditionnels sont supplantés par des modèles connectomiques et dynamiques, prenant en compte non seulement les régions cérébrales impliquées dans une fonction cognitive donnée, mais surtout la connectivité anatomo-fonctionnelle entre ces régions. L'investigation des liens fonctionnels, leur caractéristiques et leur topologie permet de conceptualiser et de modéliser la nature des interactions entre de vastes réseaux cérébraux distribués. Dans ce cadre, l'étude du cerveau et de son fonctionnement, sous le prisme des réseaux, ouvre le champ des possibles pour une compréhension plus fine des états cérébraux (*Software*). Elle permet également de concevoir et d'appréhender autrement les différents mécanismes sous-jacents aux troubles neurocognitifs, ainsi que la neuroplasticité induite par les pathologies.

Dans le cas de l'épilepsie, nous avons identifié différentes caractéristiques fonctionnelles qui peuvent rendre compte des troubles présentés par les patients. Nous avons mis en évidence, dès le repos, une perturbation de nombreuses régions centrales pour le fonctionnement langage-mémoire (*hubs* et défaut de synchronisation du DMN). En tâche, nous avons

principalement identifié un défaut de synchronisation multi-réseaux et notamment des réseaux exécutifs de contrôles avec le DMN. Ces troubles pourraient s'expliquer par une augmentation de la connectivité locale, de proche en proche, et en particulier pour les régions mésio-limbiques et fronto-temporales. Ces régions et réseaux, peu intégrés et davantage ségrégués, peuvent fournir une explication neuro-fonctionnelle plausible aux troubles exécutifs verbaux et de mémoire associative présentés par les patients TLE – autrement dit, au syndrome de *binding* relationnel. L'étude de la connectivité structurelle, en lien avec les différents indicateurs langage-mémoire permettra, en outre, d'apporter des éléments de réponse complémentaires sur le substrat sous-jacents aux troubles fonctionnels et cognitifs identifiés (Chapitre 4).

Points Clés 3

- Les patients TLE présentent des troubles durables de connectivité fonctionnelle sur le réseau langage-mémoire (LMN).
- Au repos, les régions du lobe temporal mésial sont hyper-synchrones, tandis que celles appartenant au réseau par défaut (DMN) sont moins connectées.
- En tâche langage-mémoire, le DMN est moins synchronisé aux réseaux de contrôle exécutifs (trouble de l'état « multi-réseaux exécutif »).
- Dans l'ensemble, le motif de connectivité évoque une contraction du connectome fonctionnel (connectivité moins distribuée, connexions de proche en proche) laissant supposer un traitement davantage sériel des informations.
- Ces perturbations fonctionnelles sont en lien avec le syndrome de *binding* relationnel.

Connectivité Structurelle 4

Materia

Après la découverte des liens unissant cerveau et esprit et l'amélioration d'outils d'exploration comme le microscope à la fin du XVII^{e} siècle, le corps cellulaire ou *soma* a rapidement été considéré comme la partie noble du neurone, le lieu de l'activité cérébrale. Ainsi, le cortex a fait l'objet de nombreuses études et a régulièrement été mis en avant. La notion même d'« *eloquent cortex* », classiquement employée en neurologie et neurochirurgie, traduit directement cette idée que le cortex contrôle – voire détermine – la fonction. S'il apparaît clairement dans de nombreuses études lésionnelles ou d'imagerie que certaines aires jouent un rôle fondamental dans le fonctionnement cognitif normal, le cas des pathologies chroniques (les tumeurs de bas grade ou encore l'épilepsie) fournit la preuve que ces aires ne sont pas pour autant indispensables et met à mal leur caractère hiératique. Avec ces découvertes, l'étude de la connectivité entre les aires corticales prend un essor considérable. La substance blanche, perçue au départ comme peu intéressante, parce que composée d'axones et de gaines de myéline considérés comme des voies de transport passives entourées d'un simple isolant, commence à intéresser. Le développement de l'imagerie de diffusion a alors permis aux neuroscientifiques d'être en mesure d'appréhender la connectivité anatomique *in vivo*. Ils observent, par exemple, que la microstructure de la matière blanche est plastique ou encore que son intégrité est fondamentale pour l'ensemble des fonctions qui permettent d'interagir avec l'environnement. Dans ce cadre, l'étude de la connectivité permet d'outrepasser la vision localisationniste et délivre de nouvelles données sur la manière dont le cerveau traite les informations ainsi que sur les mécanismes de neuroplasticité mis en place lorsqu'une atteinte du système nerveux central intervient. En complément de la connectivité fonctionnelle, l'étude de la connectivité structurelle dans l'épilepsie temporale – pathologie des réseaux – prend tout son sens. Dans ce chapitre, nous évoquons les différents faisceaux de matière blanche qui structurent l'organisation des fonctions langage-mémoire. Nous décrivons ensuite les profils de modifications structurelles de la substance blanche, en lien avec l'épilepsie et les troubles langage-mémoire présentés par les patients. Enfin, nous concluons sur l'importance clinique de l'étude de la connectivité structurelle chez les patients.

Sommaire

4.1 Voies de communication 95
4.1.1 Organisation en faisceaux 95
4.1.2 Modèles hodologiques langage-mémoire 96
4.1.2.1 Modèle double-voie du langage 97
4.1.2.2 Modèle double-voie de la mémoire déclarative 98
4.1.2.3 Fibres inter-hémisphériques 99
4.1.3 Potentiel plastique de la matière blanche cérébrale 100
4.2 Réorganisations structurelles dans l'épilepsie temporale 103
4.2.1 Pathologie des réseaux structuraux ? 103
4.2.2 Atteintes structurelles généralisées 103
4.3 Analyse empirique des modifications structurelles 104
4.3.1 Étude 1 : Altérations structurelles typiques 106
4.3.1.1 Populations et méthodologie 107
4.3.1.2 Résultats 108
4.3.2 Étude 2 : Variabilité et approche individuelle (*manifold*) 111
4.3.2.1 Populations et méthodologie 111
4.3.2.2 Résultats 112
4.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives 115
4.3.3.1 Populations et méthodologie 115
4.3.3.2 Résultats 115
4.4 Discussion 118
4.4.1 Modifications micro-structurelles massives 118
4.4.2 Diminution centrifuge des atteintes 119
4.4.3 Influence multidéterminée 120
4.4.4 Liens structure-fonction-cognition 121
4.4.5 Connectome structurel : tractométrie versus connectométrie 123
4.5 Conclusion 124

Concepts clés —

- Architecture structurelle et support fonctionnel
- *Minimal common brain*
- Plasticité micro-structurelle
- Gradient centrifuge des atteintes
- Hétérogénéité inter- et intra-individuelle
- Médecine de précision

4.1 Voies de communication

4.1.1 Organisation en faisceaux

En 1669, Nicolaus Steno, scientifique Danois et pionnier en anatomie, souligne le besoin de méthodes de dissection permettant l'observation de la substance blanche dont l'étude a été largement délaissée à l'époque (cité dans Catani et Thiebaut de Schotten, 2012). Les fibres se regroupent pour former de larges voies qui favorisent l'inter-communication. Le développement de différentes techniques de dissection[1] a en effet permis de mettre en exergue l'anatomie et la disposition de plusieurs faisceaux de fibres indépendants. Ainsi, en 1885, sur la base de ces observations, Theodor Meynert propose une classification des faisceaux en fonction des trois grands types de connexions qu'ils assurent. Les fibres de projection (*corona radiata*, capsule interne, faisceaux cortico-spinaux, entre autres) raccordent le cortex cérébral aux noyaux gris centraux, au tronc cérébral ou encore à la moelle épinière. Les fibres commissurales (corps calleux, commissures blanches antérieures et postérieures, corps du fornix) servent de connexions inter-hémisphériques entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Enfin, les fibres d'association sont en charge des connexions intra-hémisphériques et relient, au sein d'un hémisphère, différents territoires corticaux. Les fibres courtes (fibres en U) connectent les gyri adjacents, tandis que les longs faisceaux relient les différents lobes dans le même hémisphère. Ces faisceaux d'association sont présents en double dans chacun des hémisphères (Figure 4.1).

Avec la description du phénomène de *diaschisis* (von Monakow, 1914), c'est-à-dire des effets engendrés par une lésion sur d'autres régions situées à distance *via* des déconnexions, un courant néo-associationniste se développe (e.g. Ludwig Lichtheim [1845-1928], Paul Emil Flechsig [1847-1929]). Les neurochirurgiens du début du XX^{e} siècle commencent à se saisir de ces modèles associationnistes pour proposer de nouveaux traitements chirurgicaux par section des fibres de substance blanche. Ainsi, en 1935, les premières opérations de déconnexion sont réalisées chez des patients psychotiques sévères (Moniz & Lima, 1936). Toutefois, les effets sont très mitigés, avec une amélioration modeste de certains symptômes psychiatriques accompagnée d'effets secondaires délétères et sévères sur la cognition. La réalisation de déconnexions chirurgicales sur le corps calleux de patients atteints d'une épilepsie réfractaire et sévère (patients *split brain*) amène aux mêmes conclusions. En effet, si l'épilepsie est maintenant confinée et restreinte à un hémisphère, les callosotomies ne sont pas sans conséquences sur le plan cognitif (Glickstein & Berlucchi, 2008). L'observation

[1] Vieussens (1684) distingue les fibres calleuses des autres fibres en faisant bouillir l'encéphale dans de l'huile pour durcir les tissus avant dissection; Reil (1809) utilise une méthode de dissection après imbibition complète du cerveau dans une solution alcoolique, ce qui a permis d'établir le profil de la plupart des faisceaux d'association. Des procédés plus récents, permettant une séparation mécanique des fibres selon un clivage naturel, ont été développés et ont permis d'affiner les observations antérieures. Par exemple, Rosett (1933) utilise une technique de micro-explosions par immersion du cerveau dans un compresseur de gaz contenant du dioxyde de carbone liquide (CO2) ou encore Klinger (1935) propose de se baser sur les propriétés mécaniques de passage d'un état liquide à solide en congelant le cerveau après l'avoir imprégné d'eau (voir Mandonnet et al., 2018 pour une revue).

intensive des effets engendrés par ce type de chirurgie apporteront deux découvertes importantes : (1) il existe une latéralisation hémisphérique dans le traitement cérébral de certaines fonctions cognitives ; et (2) la matière blanche est indispensable à la cognition (Gazzaniga, 1983; Levy, 1983).

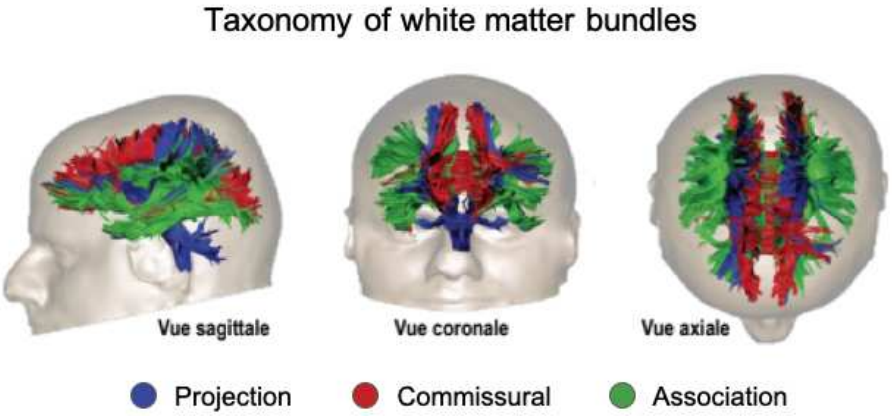


Figure 4.1: Classification des différents faisceaux de substance blanche
Classification d'après Meynert (1885), illustrée par Catani et Thiebaut de Schotten, 2012. En bleu sont représentées les fibres de projections, descendante-ascendantes; en rouge, les fibres commissurales qui assurent les connexions gauche-droites; en vert, les fibres d'association dont les connexions sont antéro-postérieures. Quel que soit le type de connexion, les communications sont supposées bidirectionnelles avec des *feedforward* et *feedback* d'informations permettant une cognition intégrée. Les relations peuvent être de nature excitatrice ou encore inhibitrice. (*feedforward* = projections d'action vers des niveaux de traitement supérieurs; *feedback* = rétroaction/ rétrocontrôle, considérées comme modulatoires)

4.1.2 Modèles hodologiques langage-mémoire

Les Dejerine et Dejerine-Klumpke (1895) ont été les premiers à décrire l'implication du faisceau longitudinal supérieur (*Superior Longitudinal Fascicle* : SFL) et du faisceau arqué (*Arcuate Fascicle*: AF) dans le langage. Ils ont, en outre, décrit l'implication d'autres faisceaux, le faisceau fronto-occipital inférieur (*Inferior Fronto-Occipital Fascicle*: IFOF), longitudinal inférieur (*Inferior Longitudinal Fascicle*: ILF) ou encore l'unciné (*Uncinate Fascicle*: UF) également atteints chez certains patients présentant des troubles aphasiques. Leurs observations anatomo-fonctionnelles ont servi de socle à la conception moderne des différentes voies dorsales et ventrales décrites dans le traitement du langage (voir Krestel et al., 2013 pour une revue historique). Un siècle plus tard, M.-M. Mesulam (2000), dans son célèbre ouvrage « *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* » décrit plusieurs grands réseaux impliqués dans la cognition et le comportement sur la base d'études lésionnelles et d'imagerie fonctionnelle. Parmi eux, un réseau « langagier » avec deux épicentres : les aires de Broca et Wernicke ; un réseau de « reconnaissance » des objets et visages qui converge vers une zone cruciale du système sémantique : le pôle temporal; et un réseau « mémoire-émotion » dont les épicentres se situent dans le lobe temporal interne (complexe amygdalo-hippocampique). Ces trois grands réseaux, majoritairement sous-tendus par de larges faisceaux d'association (Catani et al., 2012; Catani, Mesulam,

et al., 2013), pourraient constituer la base structurelle des comportements langage-mémoire (Figure 4.2). Plus récemment, des modèles hodologiques ou modèles neurocognitifs (voir Box 1.3) s'attachant à décrire les faisceaux de matière blanche au cœur du fonctionnement langagier ou mnésique, ont spécifié et détaillé les différentes voies de traitement impliquées dans ces fonctions.

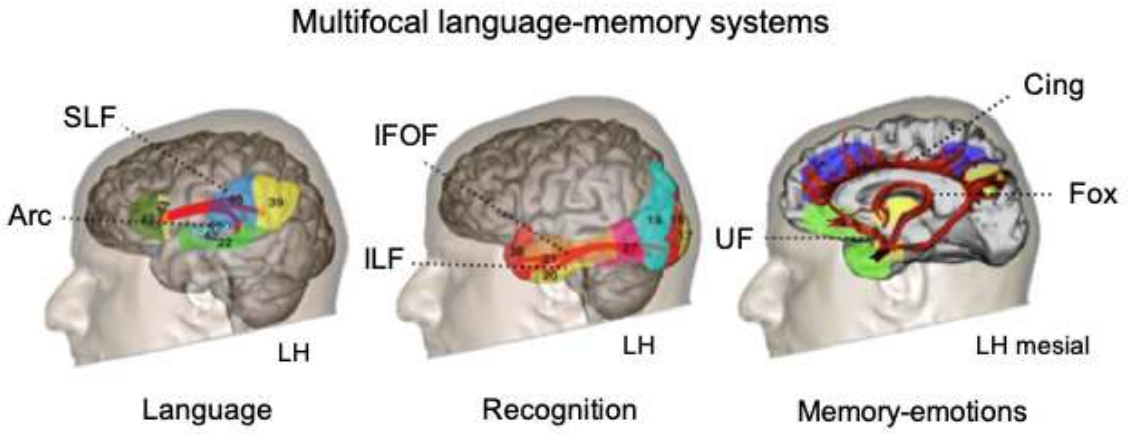


Figure 4.2: Principales voies structurelles engagées dans le langage et/ou la mémoire
Illustration des principaux systèmes impliqués dans le langage ou la mémoire (décrits par M.-M. Mesulam, 2000) et faisceaux correspondants. Le système langage implique le faisceau longitudinal supérieur (*Superior Longitudinal Fascicle*: SLF) et le faisceau arqué (*Arcuate*: Arc). Le système de l'identification et de la reconnaissance comprend le faisceau longitudinal inférieur (*Inferior Longitudinal Fascicle*: ILF) et le faisceau fronto-occipital inférieur (*Inferior Fronto-Occipital Fascicle*: IFOF). Le système mémoire-émotion engage le fornix (Fox), le cingulum (Cing) et le faisceau unciné (*Uncinate Fascicle*: UF). Figures adaptées de Catani, Dell'Acqua, et al. (2013), Catani et Thiebaut de Schotten (2012)

4.1.2.1 Modèle double-voie du langage

Le modèle hodologique proposé par Duffau et al. (2014) centré sur le langage, contribue grandement à remettre en question les vues traditionnelles, modulaires et sérielles du traitement du langage. Basé sur les relations anatomo-fonctionnelles des faisceaux de matière blanche, il démontre que le traitement sémantique, phonologique et syntaxique est soutenu par un vaste réseau linguistique structurel, permettant un fonctionnement en parallèle de différents sous-réseaux interconnectés. En accord avec d'autres descriptions (e.g. Dick et al., 2014; Friederici, 2012), ce modèle propose une architecture « double voie », impliquant un système dorsal phonologique et de production, ainsi qu'un système ventral sémantique sous-tendant la compréhension verbale. Le long de la voie dorsale, les régions temporo-pariéto-frontales sont notamment interconnectées par les faisceaux longitudinaux supérieurs (SLF) et le faisceau arqué (Arc), qui participent à l'élaboration des représentations phonologiques, articulatoires, syntaxiques et motrices. Le long de la voie ventrale, les régions temporo-frontales sont principalement interconnectées par les faisceaux longitudinaux inférieurs (ILF et IFOF) le faisceau unciné (UF) mais aussi la capsule extrême ou encore les faisceaux longitudinaux moyens (MLF), permettant notamment la compréhension de mots et de phrases. Ces deux voies principales sont

étroitement interconnectées et couplées (voir aussi Hickok et Poeppel, 2007; Silbert et al., 2014) et la production et la compréhension sont toutes deux basées sur une variété d'opérations linguistiques pour le traitement de l'information (Lœvenbruck et al., 2018; Price, 2012). Par ailleurs, il existe chez le sujet sain, et depuis son plus jeune âge, une asymétrie des propriétés micro-structurelles des faisceaux de l'hémisphère gauche qui semble correspondre à l'asymétrie morphométrique retrouvée dans les aires corticales langagières (Dubois et al., 2009). Cette spécialisation structurelle pourrait être la cause ou la conséquence de la spécialisation fonctionnelle observée typiquement dans l'hémisphère gauche pour le langage (cf. Chapitre 3)

4.1.2.2 Modèle double-voie de la mémoire déclarative

Concernant la mémoire déclarative, notamment épisodique, il n'existe pas à ce jour de modèle hodologique en tant que tel. Un vaste réseau fronto-pariéto-temporal impliquant préférentiellement l'hémisphère gauche semble être responsable de la mémoire verbale (Alessio et al., 2013; Perrone-Bertolotti et al., 2015). Sheldon et al. (2016) ont rapporté que la connectivité du lobe temporal mésial aux cortex occipito-pariétaux postérieurs est liée à une mémoire contextualisée du souvenir, qui se reflète dans l'accès et la construction d'images mentales et détaillées d'un événement passé en mémoire (proche de la notion de mémoire épisodique). La connectivité du lobe temporal mésial au cortex préfrontal inférieur et moyen est, quant à elle, liée à une mémoire organisant et intégrant des informations conceptuelles d'ordre supérieur (proche de la notion de mémoire sémantique). Ce point de vue est conforme aux modèles neurocognitifs de la mémoire à long terme qui proposent une architecture interactive à double-voie (Duvernoy et al., 2013; Ranganath & Ritchey, 2012). Dans ce contexte, le Cingulum (principalement) relie le système postéro-mésial (PM) décrit par le cadre PMAT (Ranganath et Ritchey, 2012; voir Chapitre 3) et représente l'échafaudage contextuel au sens large. L'UF, l'ILF et le fornix (Fox) relient quant à eux le système antérieur (AT) et représentent l'échafaudage conceptuel et émotionnel (Baldassano et al., 2017; Richter et al., 2016).

Le rôle du lobe temporal mésial et notamment de l'hippocampe, au carrefour de ces deux voies serait d'unifier ces contenus multiples et multimodaux, extéro et intéroceptifs, contextuels et conceptuels (Barry et Maguire, 2019 ; en accord avec le modèle BIC proposé par Diana et al., 2007) à la fois pendant l'encodage et la récupération (de Vanssay-Maigne et al., 2011). Au sein du lobe temporal interne, les liens entre les structures limbiques et ceux entre ces structures et le reste du cortex permettent une synergie des activités entre émotions, comportement et mémoire (Catani, Dell'Acqua, et al., 2013). Cette synergie est essentielle pour la création de souvenirs épisodiques. Certains faisceaux, comme le faisceau unciné sont régulièrement cités comme impliqués dans la mémoire déclarative (mémoire et langage ; Forkel et al., 2020) notamment parce que leur section isolerait le cortex temporal associatif du cortex frontal. Le faisceau unciné a en effet été décrit comme sous-tendant les processus d'encodage et de récupération mnésiques (conscience autonoétique ; Travers, 2008). Toutefois, son implication dans le système sémantique ventral semble encore à définir.

En effet, la stimulation de l'UF gauche n'entraîne généralement pas de troubles sémantiques observables (Duffau et al., 2009). L'implication des différents faisceaux dans le langage et la mémoire pourrait donc dépendre, avant tout, du niveau de représentation nécessaire (en accord avec le cadre proposé par le modèle hiérarchique-représentationnel de la mémoire: Saksida et Bussey, 2010). Le tableau en Annexe (Annexe A.3.4) illustre les différents faisceaux traditionnellement associés aux processus langagiers et/ou mnésiques.

4.1.2.3 Fibres inter-hémisphériques

Le corps calleux[2] (*Corpus Callosum* : CC) sert littéralement de pont entre les deux hémisphères et permet le transfert d'informations d'un hémisphère à l'autre. Il est ainsi sollicité pour la plupart des processus nécessitant un traitement bilatéral de l'information et notamment pour l'élaboration et le maintien d'informations verbales (e.g. Erickson et al., 2014 pour une description en cas d'agénésie du corps calleux[3]).

Il serait également impliqué dans le phénomène de spécialisation hémisphérique décrit dans le chapitre précédent (Chapitre 3). Toutefois, la question de la manière dont le corps calleux régule le transfert et la communication entre les hémisphères est matière à débats dans la littérature. Certaines études suggèrent que le corps calleux joue un rôle inhibiteur, tandis que d'autres laissent supposer que sa fonction est par essence, excitatrice (Bloom & Hynd, 2005). Pour le modèle excitateur, le corps calleux permet avant tout le partage inter-hémisphérique des informations et plus la connectivité entre les deux hémisphères est forte (i.e. plus le corps calleux possède de connexions en quantité/qualité), plus les informations peuvent être efficacement diffusées entre les hémisphères. Pour le modèle inhibiteur, à l'inverse, plus la connectivité transcalleuse est importante et plus il existe une inhibition inter-hémisphérique favorisant l'activité intra-hémisphérique et spécialisée. Les propriétés neurochimiques des fibres calleuses ne permettent pas de trancher. Les axones du corps calleux impliquent principalement le glutamate et sont donc considérés comme excitateurs (Conti & Manzoni, 1994). Cependant, en raison de la présence d'inter-neurones inhibiteurs, les messages calleux ont également été envisagés comme étant inhibiteurs (Kawaguchi, 1992). Les deux modèles sont soutenus par les résultats de plusieurs études et tous les deux peuvent expliquer la spécialisation hémisphérique d'un point de vue évolutionniste (van der Knaap et van der Ham, 2011 pour une revue).

[2] Le corps calleux, principal regroupement de fibres interhémisphériques, compte environ 200 à 350 millions de fibres chez l'homme (Aboitiz et al., 1992). Différentes sous-parties ont été décrites, principalement : le genou du corps calleux (GCC: *Genu of Corpus Callosum*) à l'avant, relie essentiellement les lobes frontaux et une partie des lobes temporaux; le corps (BCC: *Body of Corpus Callosum*) relie les lobes pariétaux et sa partie postérieure finit de connecter les lobes temporaux; et à l'arrière le splénium (SCC: *Splenium of Corpus Callosum*) se compose essentiellement de fibres inter-occipitales. Il existe également d'autres connexions inter-hémisphériques comme la commissure antérieure, par exemple.

[3] L'agénésie du corps calleux est une malformation cérébrale congénitale impliquant l'absence totale ou partielle du corps calleux.

La spécialisation hémisphérique dans le cadre de la théorie excitatrice peut s'expliquer, par exemple, par une augmentation du volume cérébral qui allonge *de facto* la distance inter-hémisphérique et le temps de transfert, contraignant ainsi les processus à grande vitesse au regroupement intra-hémisphérique. En effet, Tzourio-Mazoyer et al. (2010) observent des corrélations positives entre le périmètre crânien et l'asymétrie fonctionnelle en faveur de l'hémisphère gauche pour une tâche de perception verbale. Il peut donc y avoir un impact « mécanique » du volume du cerveau sur la latéralisation hémisphérique gauche pour le langage. Pour le modèle inhibiteur, l'activité même du corps calleux permet la spécialisation en inhibant l'hémisphère opposé. Ce phénomène appelé « métacontrôle » est basé sur l'idée que le transfert et l'intégration des informations entre les deux hémisphères requiert du temps et de l'énergie. Ainsi, il serait plus efficace d'utiliser un seul hémisphère et d'inhiber l'autre, en tout cas lorsque la tâche est simple (van der Knaap & van der Ham, 2011). Cette théorie est également confortée par certains résultats classiquement observés dans la littérature. En effet, d'un point de vue ontogénétique, le corps calleux est une des dernières fibres à devenir « mature », à l'adolescence, voire au-delà (Hervé et al., 2013). Un corps calleux moins développé (en tout cas sur le plan micro-structurel) pourrait être à l'origine des patterns d'activation moins latéralisés chez les jeunes enfants par rapport aux adultes sur des tâches langagières, par exemple. Or, de nombreuses études développementales montrent, en effet, des activations plus diffuses (bilatérales) chez l'enfant et à mesure qu'il grandit et que son corps calleux se développe, le pattern d'activation se rapproche de celui d'un adulte (Perani et al., 2011).

La question du rôle du corps calleux dans la spécialisation inter-hémisphérique reste donc non tranchée et les observations parfois contradictoires. En condition normale, le corps calleux est responsable de la majorité des transferts entre les hémisphères et il semble ainsi raisonnable de penser qu'il participe activement à une cognition unifiée, comme en témoigne les troubles présentées par les patients *split brain* dont le corps calleux est sectionné (e.g. Zaidel, 1995 pour la mémoire à long terme ; Schechter, 2018 pour une description des relations intriquées et complexes avec la conscience de soi).

4.1.3 Potentiel plastique de la matière blanche cérébrale

Lorsque la substance blanche est lourdement touchée (AVC, neurochirurgie, *etc*.) les déficits comportementaux observés sont plus importants et ils sont souvent le signe d'un moins bon pronostic pour la récupération, par rapport à une atteinte corticale isolée (chronicité des troubles : par exemple Duffau et al., 2014; Kiran, 2012; Lunven et al., 2015). Ainsi, les neurochirurgiens portent une attention particulière à la préservation des connexions des réseaux principaux. Les résections ne se limitent plus à certaines zones corticales (cortex éloquent) mais plutôt à l'approche de certains faisceaux de substance blanche. Ces observations étayent l'idée que la plasticité cérébrale sous-corticale, à un niveau macroscopique, est faible. Plusieurs observations confirment l'idée que la macrostructure de la substance blanche est peu sujette à la variabilité interindividuelle et à la réorganisation. Par exemple, les différents faisceaux tels qu'observés chez l'adulte sont déjà tous présents

chez les très jeunes enfants, même entre des régions cérébrales non matures (Dubois et al., 2006). Une étude réalisée chez les chats sourds congénitaux (Lomber et al., 2010) montre des patterns de connectivité structurelle identiques à ceux de chats non sourds et conforte également l'idée d'un câblage similaire pour tous. Ces données font écho au concept de « *minimal common brain* » décrit par Ius et al. (2011) comme une partie invariante du système nerveux central, qui ne peut être compensée à la suite d'une atteinte et qui concerne les principales connexions de substance blanche. Ce sont les fortes contraintes exercées par l'architecture cérébrale même qui seraient à l'origine de cette faible plasticité macrostructurelle. En effet, les grands faisceaux sont composés de fibres qui convergent le long de petits espaces délimités par des frontières anatomiques (*sulci*, ventricules, noyaux gris profonds) empêchant ainsi l'apparition d'importantes variations morphologiques (Duffau, 2017).

Si la macrostructure de la substance blanche semble relativement immuable, sa microstructure est, quant à elle, plastique. Marcello Malpighi (1666) observe au travers du microscope que la substance blanche cérébrale, bien que relativement ordonnée, possède une anatomie microstructurale complexe composée à la fois de fibres nerveuses et de différentes cellules gliales (oligodendrocytes producteurs de myéline, astrocytes et microglies, principalement). Les progrès en neurohistologie, comme notamment la coloration des gaines de myéline, ont permis d'étudier le développement de la myélinisation à différents stades (cartes myélogénétiques de Flechsig (1901) et ainsi de percevoir la microstructure de la substance blanche comme dynamique. Les faisceaux de projection étant les premiers à être myélinisés, Flechsig (1876) s'est concentré sur l'étude du faisceau cortico-spinal et a décrit une asymétrie au niveau de sa décussation dans la moelle épinière. En accord avec ces observations, les études récentes montrent que le nombre d'axones myélinisés entre les faisceaux est variable et que tous les axones ne sont pas myélinisés de la même manière[4] (Walhovd et al., 2014). Plusieurs recherches ont montré que les cellules précurseurs des oligodendrocytes producteurs de myéline peuvent répondre à des changements de l'activité neuronale (e.g. Gibson et al., 2014). La connectivité structurelle supporte le câblage fonctionnel mais le fonctionnement module également les connexions (Hervé et al., 2013). Les changements micro-structurels peuvent concerner tant la qualité des connexions (« force » ou vélocité) que la création ou l'élimination de synapses/de connexions (phénomène de potentialisation ou dépression à long terme[5]), qui dépendent de l'activité engagée entre différentes cellules ou, à plus grand échelle, entre différentes régions cérébrales.

Conformément aux résultats obtenus par Flechsig (1901), les études en IRM de diffusion (Box 4.1) – *in vivo* et non invasives – basées sur le modèle du tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging* : DTI; Box 4.2) montrent qu'il existe une maturation des faisceaux au cours

[4] Pendant longtemps, l'épaisseur de la myéline a été pensée comme linéairement dépendante du diamètre axonal (Tomassy et al., 2014). Ainsi, les gros axones seraient plus fortement myélinisés. Toutefois, le rapport ne semble pas aussi évident et il existe, là encore, une grande variabilité. Selon Walhovd et al. (2014), l'hypothèse la plus plausible est que les changements dans l'épaisseur de la myéline sont plutôt directement liés à l'activité neuronale.

[5] Modulation de la structure et de l'efficacité synaptique par l'activité et l'expérience, entraînant une augmentation ou une diminution des réponses aux *inputs* (informations reçues). Cette modification des propriétés synaptiques peut s'observer à court ou à plus long terme (Hebb, 1949).

du développement (Dubois et al., 2012). Or, cette maturation est associée à une accélération de la transmission de l'influx nerveux et semble être le reflet des progrès que réalise le nouveau-né après sa naissance. Schlegel et al. (2012) observent également une plasticité de la microstructure de certains faisceaux de substance blanche après l'apprentissage intensif d'une nouvelle langue. Chez les personnes âgées, il existe un lien entre l'intégrité micro-structurelle de la matière blanche et les capacités exécutives comme la vitesse de traitement de l'information (pour une revue, voir Madden et al., 2012). En effet, le vieillissement entraînerait une dysmyélinisation[6], en particulier là où la maturation de la myéline s'effectue le plus tardivement au cours du développement, c'est-à-dire surtout dans les régions calleuses avec un gradient antéro-postérieur (atteinte plus prononcée dans la zone transcalleuse frontale ; Bennett et al., 2010). L'intégrité de la substance blanche joue par ailleurs un rôle important dans de nombreux troubles neurocognitifs. Plusieurs études DTI suggèrent que les conséquences neurocognitives de la maladie d'Alzheimer diffèrent du vieillissement normal. D'abord, les changements de substance blanche liés à la maladie d'Alzheimer ne sont pas simplement une exagération du gradient antéro-postérieur observé dans le vieillissement normal, mais impliquent d'autres régions du cerveau (notamment temporales ; Damoiseaux et al., 2009; Head et al., 2004). Ensuite, ils diffèrent de manière qualitative, avec des changements pour d'autres paramètres DTI (les diffusions axiales et radiale) interprétés comme le reflet d'une dégénérescence axonale (Sun et al., 2014). La découverte du potentiel plastique de la substance blanche à un niveau micro-structurel offre ainsi la possibilité de trouver de nouveaux biomarqueurs spécifiques à une pathologie, permettant un diagnostic précoce ou encore de prédire la récupération (Aung et al., 2013; Gold et al., 2012; Puig et al., 2017).

Box 4.1 Principes généraux de l'IRM de diffusion

L'**imagerie de diffusion** (ou pondérée en diffusion ; IRMd), mise au point à la fin des années 80 (Le Bihan et al., 1986), permet l'étude sur cerveau entier, ***in vivo*** et de manière **non invasive**, des caractéristiques **micro-structurelles** de la substance blanche. Le procédé repose sur des séquences IRM particulières lors desquelles différents gradients de diffusion sont appliqués. Ces gradients de diffusion (modifications temporaires de champs magnétiques) varient spatialement pour mesurer la **diffusion des molécules d'eau** sur plusieurs directions de l'espace. Dans un milieu non contraint, le sens de diffusion de ces molécules est naturellement pseudo-aléatoire, c'est-à-dire « **isotropique** » (mouvements browniens ou principe d'autodiffusion). Dans un milieu complexe comme le cerveau, les molécules d'eau sont confrontées à des **barrières physiques** (axones et gaines de myéline par exemple). Dans ce cas, la diffusion des molécules devient parallèle à l'orientation des fibres : la diffusion est « **anisotropique** ». Ainsi, dans les zones pour lesquelles il existe une forte concentration d'obstacles à la diffusion, comme la substance blanche, la diffusion est particulièrement anisotropique.

[6] La myéline devient moins compacte, dégénère ou forme des enveloppes redondantes. Les cellules gliales accumulent des débris cellulaires et forment des cicatrices gliales (Marner et al., 2003).

4.2 Réorganisations structurelles dans l'épilepsie temporale

4.2.1 Pathologie des réseaux structuraux ?

Foscolo et al. (2007) ont étudié chez des patients atteints d'épilepsie temporale la structure des faisceaux uncinés et longitudinaux inférieurs en raison de leur proximité anatomique avec la zone épileptogène. Conformément à l'hypothèse du « *minimal common brain* » (Ius et al., 2011), ils ne trouvent pas de différences anatomiques concernant la macrostructure des faisceaux (longueur moyenne et direction du faisceau) entre les patients TLE et par rapport au groupe contrôle. Ainsi, s'il existe des anomalies de substance blanche, elles sont davantage observables à un niveau microscopique.

Les études DTI des caractéristiques micro-structurelles de la substance blanche réalisées chez les sujets atteints d'épilepsie focale indiquent de manière univoque une altération globale de la matière blanche (Hatton et al., 2020). Bien que l'épilepsie soit classiquement considérée comme une maladie du cortex, les études en imagerie par tenseur de diffusion (DTI ; Box 4.2) ont démontré que les structures de matière blanche – même éloignées de la zone épileptogène primaire – sont affectées chez les patients atteints d'épilepsies focales (van Eijsden et al., 2011). Des régions de substance blanche controlatérales aux réseaux épileptogènes présumés sont concernées par ces atteintes (Arfanakis et al., 2002; Concha et al., 2005). En effet, pour prendre l'exemple spécifique des patients TLE, les anomalies de diffusion ne sont pas confinées dans le lobe temporal épileptogène mais concernent tout un vaste réseau comprenant différents faisceaux d'association, de projection et de fibres commissurales. La modification des paramètres de diffusion est observée en dehors des crises (période interictale) et n'est pas retrouvée uniquement en cas d'épilepsie lésionnelle (par exemple, en présence de HS) mais également lorsqu'aucune lésion n'est visible sur les séquences IRM conventionnelles (Dumas de la Roque et al., 2005). Par ailleurs, pour Keller et al. (2012) les anomalies de diffusion sont corrélées avec la durée de l'épilepsie, ce qu'ils interprètent comme un processus dégénératif graduel en réponse aux crises chroniques. Les études DTI montrent donc, là encore, que l'épilepsie ne peut être considérée comme une pathologie corticale focale uniquement.

4.2.2 Atteintes structurelles généralisées

L'existence d'altérations diffuses et bilatérales de la substance blanche chez les patients atteints d'épilepsie focale est maintenant bien documentée. Les études DTI réalisées chez ces patients montrent une perte, ainsi qu'une réduction du diamètre axonal et des anomalies des gaines de myéline sur les axones survivants au sein de la zone épileptogène présumée (Rodríguez-Cruces & Concha, 2015). Les modifications de diffusion liées à ces atteintes sont là encore décrites comme progressives, suggérant un processus dégénératif graduel

en réponse aux crises récurrentes (Keller et al., 2012). En revanche, si la majorité des études semble en accord avec les points précédents, le débat initié au milieu des années 2000, concernant l'intensité et/ou la nature des atteintes entre les faisceaux directement reliés au lobe épileptogène ou ceux plus éloignés (controlatéraux) perdure.

Pour la théorie de la « propagation », ces anomalies globales de diffusion sont symétriques et de même intensité entre les deux hémisphères (N. Bernasconi et al., 2004; Gross et al., 2006) et cette dégénérescence bilatérale semble liée à une atteinte conjointe des fibres commissurales. En effet, le corps calleux est particulièrement sensible à l'épilepsie et est une voie privilégiée de transmission des crises (Caligiuri et al., 2016). Par exemple, chez les patients TLE, la propagation des crises vers le lobe frontal est quasi-systématique (*via* le faisceau unciné principalement, Mayanagi et al., 1996) et le transfert de la crise à l'autre hémisphère s'ensuit très régulièrement (Lieb et al., 1991). Ainsi le lobe frontal semble être le point d'accès à la propagation des crises dans l'hémisphère controlatéral, par le corps calleux. En accord avec l'hypothèse de la propagation, la nature des altérations dans l'hémisphère ipsi-épileptogène comme dans l'hémisphère contro-épilèptogène est directement liée aux crises et devrait être globalement la même (i.e. une atteinte symétrique, et l'altération contro-épilèptogène est ici un effet direct et primaire de l'activité épileptique ; Imamura et al., 2016).

Pour la théorie de l'« initiation » (Ahmadi et al., 2009; Concha et al., 2010), les altérations sont bien plus prononcées dans l'hémisphère ipsilatéral et au sein des réseaux épileptiques locaux (lieux d'initiation des crises, EZN). Dans une méta-analyse, Otte et al. (2012) comparent le niveau d'intégrité de plusieurs tissus de substance blanche chez des patients TLE en fonction de leur degré de connexion avec le lobe temporal épilèptogène. En accord avec la théorie de l'initiation, la détérioration était plus importante pour les structures directement reliées que pour d'autres structures plus éloignées (comme les fibres de l'hémisphère contro-épileptogène). Pour Riley et al. (2010), l'altération de la substance blanche, bien que diffuse, est différentielle avec une diminution centrifuge du degré de l'atteinte à mesure que les fibres s'éloignent de la zone épileptogène. Selon cette théorie, la nature des altérations de substance blanche serait également différentielle. Les atteintes observées dans les réseaux locaux (autour des réseaux épileptogènes) seraient dues à une dégénérescence chronique primaire, tandis que des dommages plutôt secondaires (perte mineure de fibres ou dégradation de la myéline) seraient observés dans les autres faisceaux atteints. L'altération à distance et dans l'hémisphère contro-épileptogène est considérée ici comme un effet indirect et secondaire des crises.

4.3 Analyse empirique des modifications structurelles

Les avancées méthodologiques en termes d'acquisition et de traitement des données d'IRM de diffusion ont permis de repousser les limites techniques et de se rapprocher de la véritable neuroanatomie/neurobiologie de la substance blanche. Le passage de modèles

de traitement relativement simples, comme le modèle d'imagerie par tenseur de diffusion (DTI), à des modèles plus complexes, comme la méthode par déconvolution sphérique (*Constrained Spherical Deconvolution*: CSD) par exemple, a permis des progrès considérables, notamment en ce qui concerne la problématique liée aux croisements des fibres (Tournier et al., 2007; Box 4.2). L'étude de la topologie ainsi que de la nature neurobiologique des atteintes de matière blanche dans le contexte pathologique (i.e. en cas de troubles neurologiques) bénéficie directement de ces nouvelles approches et avancées.

Box 4.2 Limites du modèle par tenseur de diffusion (DTI)

La **fraction d'anisotropie** (*Fractional Anisotropy*: FA) – calculée à partir de l'IRM de diffusion – est le paramètre le plus souvent utilisé pour analyser la microstructure de la substance blanche cérébrale. La FA quantifie le degré d'anisotropie, c'est-à-dire l'orientation privilégiée du déplacement des molécules d'eau. Cette valeur scalaire, qui varie entre 0 et 1, est interprétée comme le reflet global de la densité, du diamètre axonal et de la myélinisation des fibres de matière blanche. En ce sens, une diminution de la FA chez des patients est souvent considérée comme un indicateur de l'**intégrité micro-structurelle** (Aung et al., 2013). Le modèle mathématique le plus couramment utilisé pour évaluer le degré d'anisotropie et la FA est le **tenseur de diffusion** (*Diffusion Tensor Imaging*: DTI), une matrice 3 x 3 appliquée à chacun des voxels du cerveau. De chaque tenseur de diffusion, trois valeurs propres ($\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$) sont obtenues à l'aide de la diagonalisation matricielle (pour une revue approfondie des calculs et principes voir Kingsley, 2006). La diffusion peut ensuite être représentée dans les 3 dimensions de l'espace sous forme **ellipsoïdale**, dont les propriétés peuvent être quantifiées *via* la FA ou d'autres mesures (e.g. diffusion axiale/radiale). Ces mesures basées sur le modèle DTI sont supposées être suffisamment sensibles pour décrire les **changements neurobiologiques** de la microstructure tissulaire de la substance blanche (J. Zhang et al., 2012). Or, lorsque les fibres de substance blanche ne sont pas alignées (ie. ***crossing/kissing fibers*** ; D. K. Jones et al., 2013), les variations qui peuvent être induites sur les paramètres de diffusion ne sont pas bien identifiées avec le modèle DTI, rendant complexe l'interprétation des résultats (Tournier et al., 2011). Ces problèmes de croisement de fibres pourraient concerner jusqu'à **90% des voxels** cérébraux (Jeurissen et al., 2013). Le tenseur de diffusion présente de nombreux avantages mais reste un **modèle simple** qui ne permet donc pas de répondre avec fiabilité et précision à certaines questions de recherches comme l'identification de la nature neurobiologique sous-jacente à des changements observés.

L'épilepsie, et la TLE en particulier, présente fréquemment des néo-connexions structurelles aberrantes, notamment proches des zones dysfonctionnelles problématiques (EZN, sclérose et/ou dysplasie focale). Le phénomène de *blurring* ou encore la neurogenèse aberrante observée au sein et à proximité du complexe hippocampique sont des exemples de ces structurations atypiques (Ben-Ari et al., 2008; Cho et al., 2015). La constitution aberrante de ces fibres peut modifier les valeurs de certains paramètres utilisés de manière conventionnelle dans l'analyse par IRM de diffusion, tels que la FA calculée à partir du modèle DTI.

La diminution des valeurs de FA peut alors être attribuée, à tort, à une perte d'intégrité de la substance blanche (c'est-à-dire une démyélinisation ou encore une perte axonale ; D. K. Jones et al., 2013). Il est maintenant bien établi *via* les études DTI que l'épilepsie induit de larges modifications structurelles de la matière blanche (Hatton et al., 2020). L'étude de ces patients avec des modèles plus complexes peut permettre de préciser et compléter les observations antérieures, en tenant compte de ces phénomènes.

Les évidences convergent également vers une association entre différentes propriétés micro-structurelles de la matière blanche et les déficits cognitifs observés chez les patients TLE (e.g. Leyden et al., 2015). Les études récentes (par exemple, Rodríguez-Cruces et al., 2019) montrent que les atteintes structurelles de la matière blanche expliquent les troubles cognitifs présentés par les patients épileptiques et, plus précisément, que différents profils d'atteintes structurelles sont associés à différents types de troubles. Le lien entre les anomalies structurelles et l'efficience des relations langage-mémoire reste cependant à préciser. Par ailleurs, les patients épileptiques présentent plus fréquemment un pattern atypique de latéralisation fonctionnelle. En effet, il n'est pas rare que les fonctions latéralisées (comme le langage) soient organisées (ou réorganisées) de façon atypique avec un shift partiel, complet ou un recrutement additionnel de régions hémisphériques droites par exemple (Baciu et Perrone-Bertolotti, 2015; et Chapitre 3 pour une description). Or, le corps calleux, considéré comme ayant une influence sur la spécialisation fonctionnelle, est très souvent atteint dans la TLE (Caligiuri et al., 2016). La mise en relation des paramètres structuraux et fonctionnels pourrait s'avérer utile pour préciser les règles qui gouvernent ou sous-tendent la spécialisation fonctionnelle.

L'objectif général des trois études présentées dans ce chapitre est de localiser et de décrire les atteintes de matière blanche présentées par les patients TLE. Nous utilisons ici un modèle plus complexe que le modèle DTI – le modèle CSD (*Constrained Spherical Deconvolution*; Tournier et al., 2007) qui permet de minimiser les problèmes liés aux croisements de fibres. Nous avons tout d'abord cherché à identifier les atteintes typiquement présentées par les patients TLE (Étude 4.3.1). Grâce à l'utilisation d'une méthode d'apprentissage *machine learning* non linéaire (*manifold learning*), nous avons ensuite cherché à observer ces atteintes à plusieurs niveaux : au niveau du groupe ou au niveau de l'individu ; sur la matière blanche globale ou encore au niveau du voxel (Étude 4.3.2). Nous avons également cherché à évaluer l'influence de certains facteurs cliniques, fonctionnels et cognitif sur les patterns de réorganisation structurelle observés (Étude 4.3.3).

4.3.1 Étude 1 : Altérations structurelles typiques

La méthode DTI est limitée sur certains aspects et ne permet pas de répondre à la problématique liée aux croisements de fibres (Box 4.2), identifiée chez les sujets « neurotypiques » et présente chez les patients TLE. En utilisant le modèle CSD, nous avons appliqué une analyse de tractographie probabiliste. Nous avons extrait de différents faisceaux – tracts ou tractogrammes – plusieurs paramètres quantitatifs afin d'identifier les modifications

structurelles présentées par les patients. Des analyses de regroupement ont ensuite été effectuées pour décrire les atteintes typiques.

4.3.1.1 Populations et méthodologie

Population

Au total, 37 sujets contrôles (âge = 38.3 ± 7.1 ans) et 18 patients TLE pharmaco-résistants[7] (10 LTLE : âge = 34.95 ± 9.6 ans ; 8 RTLE : âge = 36.39 ± 9.4 ans) ont été inclus dans cette étude. Les patients ne présentaient pas d'autres comorbidités neurologiques (e.g. traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral ou tumeur cérébrale). Ils étaient candidats à une future neurochirurgie (résection du lobe temporal) et n'avaient pas subi de neurochirurgie auparavant. Les évaluations IRM ont donc été effectuées au stade pré-chirurgical. Les détails en lien avec les populations, descriptions des variables utilisées ainsi que de la méthodologie sont fournis en Annexe (Annexes A.3.2 et A.3.1).

Acquisition

L'IRM a été réalisée sur un imageur Philips Achieva 3.0T (Philips Healthcare, Best, Pays-Bas) avec une antenne-tête à 32 canaux sur la plateforme IRM IRMaGe (CHUGA). Pour l'acquisition pondérée en diffusion, nous avons utilisé une valeur b de 1000s/mm2, 60 directions non colinéaires et une acquisition b=0 (TE/TR = 70 ms /11374 ms ; temps d'acquisition = 15'07"). Deux images supplémentaires b = 0 s/mm2 ont été acquises avant chaque acquisition HARDI ; dont l'une des deux présentait un codage de phase inversé pour permettre la correction des distorsions lié à l'écho de gradient (Holland et al., 2010). Les images anatomiques haute résolution ont été acquises au moyen d'une séquence T1-TFE 3D (voir Chapitre 3 pour une description des paramètres d'acquisition).

Prétraitement et génération des tractogrammes

Les images pondérées en diffusion ont été pré-traitées suivant les procédures classiques (voir Annexe A.3.2). Nous avons ensuite estimé les distributions d'orientation des fibres (*Fibers Orientation Distributions*: FODs) à l'aide du modèle CSD (Tournier et al., 2007) et en utilisant la fonction de réponse moyenne (RF). Les étapes de pré-traitement et de génération des cartes FODs ont été réalisées *via* MRtrix3. Pour une segmentation précise et automatique des faisceaux (tracts), nous avons utilisé TractSeg (Wasserthal et al., 2018). Les algorithmes *deep learning* de *TractSeg* créent les tractogrammes spécifiques à chaque faisceau en effectuant un suivi probabiliste à partir des données issues des FODs. 71 tracts[8]

[7] Les scans IRM de 40 témoins contrôles et de 25 patients TLE appariés, sans contre-indications IRM, ont été examinés dans un premier temps. Nous avons exclu les sujets présentant des artefacts de mouvements rendant impossible le post-traitement (n=3 HC ; n=7 TLE).

[8] *TractSeg* propose une segmentation en 72 tracts incluant plusieurs sous-parties du corps calleux (CC) ainsi que le CC entier. En tenant compte des études montrant des altérations différentielles des sous-parties chez les patients épileptiques (par exemple Weber et al., 2007), nous n'avons pas étudié le CC dans son

ont ainsi été segmentés automatiquement pour chacun des individus.

Paramètres quantitatifs

À partir des tracts segmentés, nous avons extrait plusieurs paramètres quantitatifs complémentaires *via* MRtrix. Nous avons estimé les valeurs d'anisotropie fractionnelle (FA) ainsi que les coefficients de densité apparente des fibres (*Apparent Fiber Density*: AFD; Raffelt et al., 2012b) de chaque voxel et pour chacun des tracts. Nous avons également utilisé les cartes d'imagerie pondérée par le tract (*Tract Weighted Imaging*: TWI) obtenues sur la base du nombre de fibres (également connues sous le nom de *Track-Density Imaging*: TDI; Calamante et al., 2011). Ces cartes ont été utilisées pour répondre à deux objectifs : (i) réduire les erreurs liées à la coregistration des faisceaux cérébraux entre les sujets et minimiser les terminaisons corticales très variables et sensibles aux artefacts en ne conservant que 80% des valeurs (voir Attye et al., 2020) ; (ii) effectuer des contrastes entre ces cartes TWI et les cartes FA et AFD. Ces paramètres de contraste TWI-FA et TWI-AFD se sont révélés être intéressants pour plusieurs aspects et notamment en clinique (Willats et al., 2014).

Statistiques

Les analyses statistiques effectuées dans cette étude sont des analyses classiques (tests t à deux échantillons) entre sujets contrôles et TLE, sur les valeurs moyennes de chacune des métriques et pour chaque tract indépendamment. Les faisceaux significativement affectés au niveau du groupe ($p < .001$) ont ensuite été utilisés comme faisceaux d'intérêt (*Fascicles of interest*: FOIs) pour les analyses ultérieures. Sur la base des différences entre sujets sains et patients sur ces FOIs, nous avons procédé à un regroupement hiérarchique (analyse de *clustering*; basée sur la distance euclidienne) afin d'identifier un éventuel regroupement dans les similarités des modifications structurelles observées chez les patients.

NB. L'échantillon de patients pour cette étude étant restreint, nous avons ici considéré les TLE comme un même groupe. Les hémisphères cérébraux des RTLE ont été inversés (l'hémisphère droit devient le gauche et *vice et versa*). Nous raisonnons donc ici en termes d'hémisphère ipsi- versus contro-épileptogène.

4.3.1.2 Résultats

Signature globale

Nous avons constaté des différences significatives sur plusieurs faisceaux entre les TLE et les sujets contrôles et ce, pour deux des quatre mesures. Plus précisément, pour la FA (44 tracts) et la TWI-FA (25 tracts). La TWI-FA semble être plus spécifique et nous retrouvons une diminution systématique des valeurs TWI-FA chez les patients par rapport aux contrôles (aucune augmentation ; Figure 4.3).

ensemble mais chacune des sous-parties séparément.

Les 25 tracts présentant une réduction significative du TWI-FA chez les patients (après *bootstrap* et à une valeur de p < .001 corrigée) sont : UF, CG, SLF_II, FPT, FX, ATR, T_PREF, ST_PREF, T_PREM, ST_PREM, ST_POST, ST_FO (pour les tracts ipsi-épileptogènes) ; UF, SLF_III, ILF, IFO, FX, MLF, ST_OCC, T_OCC, OR (pour les tracts controlatéraux) et CC1, CC2, CC6, CC7, CA (pour les fibres inter-hémisphériques)[9]. Ces faisceaux ont été considérés comme des faisceaux d'intérêt (FOIs) dans les analyses subséquentes.

Regroupements hiérarchiques

Les analyses de *clustering* réalisées sur la base des similarités de modifications TWI-FA pour chacun des FOIs convergent autour de 3 *clusters* principaux d'atteinte chez les patients (Figure 4.3). Des analyses de vérification de la fiabilité des *clusters* (distance inter-cluster et consistance interne) ont été réalisées et sont disponibles en Annexe A.3.2.

La solution à 3 *clusters* classe les faisceaux selon le schéma suivant : faisceaux fronto-sous-corticaux (C1, principalement ipsilatéraux) ; faisceaux ayant des projections postérieures (C2, principalement controlatéraux) ; et faisceaux temporo-mésiaux (C3, bilatéraux); avec un classement des atteintes des plus importantes aux moins sévères : C3 > C1 > C2 (Figure 4.3).

Résultats clés

- Le paramètre TWI-FA est plus spécifique que la FA pour décrire les atteintes structurelles présentées par les patients TLE.
- Les modifications micro-structurelles de la matière blanche sont vastes et concernent un nombre important de faisceaux.
- Il existe trois *clusters* d'altérations différentielles et qui impliquent : des faisceaux temporo-mésiaux (C3, bilatéraux) ; des tracts fronto-sous-corticaux antérieurs (C1, principalement ipsilatéraux) ; et des faisceaux ayant des projections postérieures (C2, principalement controlatéraux).
- La gravité des atteintes semble en lien avec la proximité spatiale au regard des réseaux épileptogènes (selon un gradient C3 > C1 > C2 et des atteintes mésiales et antérieures plus sévères).

[9] UF = faisceau unciné ; CG = cingulum ; SLF = faisceau longitudinal supérieur ; FPT = fronto-pontique ; FX = fornix ; ATR = radiations thalamiques antérieures, T_PREF = thalamo-préfrontal, ST_PREF = striato-préfrontal, T_PREM = thalamo-prémoteur, ST_PREM = striato-prémoteur ; ST_POST = striato-postcentral, ST_FO = striato-fronto-orbital ; ILF = faisceau longitudinal inférieur ; IFO = faisceau fronto-occipital inférieur ; MLF = faisceau longitudinal moyen ; ST_OCC = striato-occipital ; T_OCC ; thalamo-occipital ; OR = radiations optiques; CC = corps calleux (CC1 → CC7, du genou → au splenium) ; CA = commissure antérieure.

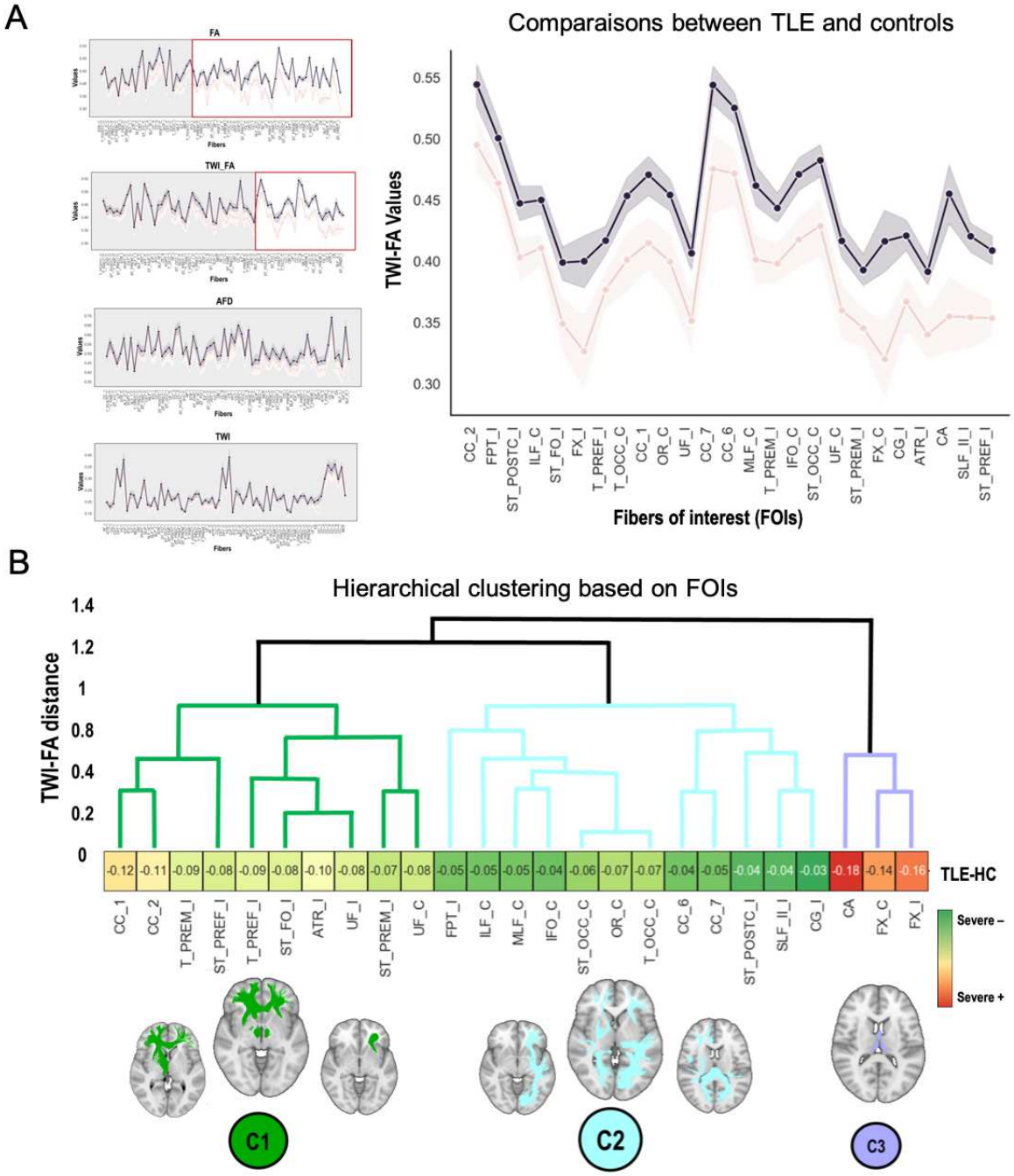


Figure 4.3: Identification des faisceaux altérés (FOIs) et *clustering* hiérarchique
A. Comparaisons des TLE et sujets contrôles sur les valeurs moyennes des 71 tracts (indépendamment) et estimées à partir des mesures suivantes : FA, TWI-FA, AFD et TWI-AFD. Les différences significatives à $p < .05$ (avec correction de Bonferroni $\cong p < .001$) sont encadrées en rouge. A droite, un focus sur les tracts significativement altérés chez les patients et sur le paramètre TWI-FA (faisceaux d'intérêt, FOIs). B. Dendrogramme des regroupements hiérarchiques (*clustering*) basés sur la matrice de distance (distance euclidienne) des valeurs TWI-FA centrées et pour les différents FOIs.

4.3.2 Étude 2 : Variabilité et approche individuelle (*manifold*)

Cette étude s'inscrit en complément de l'étude précédente. Nous avons utilisé ici un apprentissage *machine learning* (*manifold learning*) pour rendre compte de la variabilité intra- et inter-individuelle, autrement « masquée » par les analyses traditionnelles. Les techniques *manifold* permettent en effet de « cartographier » des images haute-dimension telles que l'IRM de diffusion (et/ou les paramètres qui en découlent) dans un espace latent, réduit et visualisable. Certaines techniques de *manifold learning* comme celle utilisée dans cette étude sont, en outre, utiles pour gérer les données haute-dimension associées à un faible échantillon (*High Dimensional Low Sample Size data*: HDLSS ; Hall et al., 2005). Elles peuvent permettre ainsi de pallier à la limite rencontrée dans l'étude précédente (Étude 4.3.1) et d'observer les différences inter-groupes (et notamment entre patients LTLE et RTLE).

4.3.2.1 Populations et méthodologie

Population

Cette étude est basée sur la même population de TLE et de sujets contrôles que l'étude précédente (Étude 4.3.1) ainsi que sur les mêmes valeurs quantitatives précédemment extraites des tractogrammes. La différence et la complémentarité de cette étude résident principalement dans la méthode d'analyse statistique employée. Comme pour l'étude précédente, les analyses portent principalement sur le paramètre TWI-FA.

Réduction de dimension : pipeline *TractLearn*

Nous avons appliqué le pipeline *TractLearn* (Attye et al., 2020) basé sur l'apprentissage statistique d'un atlas *via* l'utilisation de techniques de réduction de dimension (ou *manifold learning*). Ce pipeline offre un cadre unifié pour l'analyse quantitative des tractogrammes, guidée par les données (*data-driven*).

> Attye, A., Renard, F., Baciu, M., **Roger, E.**, Lamalle, L., Dehail, P., ... & Calamante, F. (2020). TractLearn: a geodesic learning framework for quantitative analysis of brain bundles. *MedRxiv*.

Dans un premier temps, nous avons effectué une réduction de dimension de tous les voxels contenus dans chaque faisceau pour obtenir un point par tract et par individu dans l'espace réduit *via* une technique de *manifold learning*. *TractLearn* utilise l'algorithme U-map (McInnes et al., 2018) comme technique de réduction de dimension pour préserver autant que possible, dans l'espace réduit, la structure d'origine des données. Nous avons appliqué une méthode basée sur l'erreur de reconstruction de l'espace réel à partir de l'espace réduit afin d'évaluer le nombre optimal de dimensions latentes.

Dans une deuxième phase du pipeline, nous avons procédé à l'apprentissage d'un atlas statistique d'une population contrôle *via* un espace réduit basé sur les données de ces sujets contrôles [Y= f(x)+ ϵ]. Y représente l'individu dans l'espace « original » des fibres de matière blanche (c'est-à-dire les valeurs quantitatives extraites de chaque tract), x le point correspondant dans l'espace réduit des sujets contrôles, ϵ sont les résidus et représentent la variabilité non capturée par le modèle (bruit lié à l'acquisition, erreurs d'estimation du modèle de tractographie, *etc*.). f est donc l'équation de régression entre l'espace réduit et l'espace réel. Les patients TLE ont ensuite été projetés individuellement dans l'espace réduit des sujets contrôles (x_patient et f_contrôle) puis projetés à nouveau dans l'espace du tract (f(x)), soit f_contrôle(x_patient). Les résidus ϵ ont été estimés. *TractLearn* procède à une analyse individuelle en prenant en compte la valeur moyenne locale des sujets contrôles les plus proches du patient analysé. Contrairement à des analyses statistiques classiques et globales, comme les tests statistiques massivement univariés, la variabilité anatomique individuelle est mieux considérée.

Statistiques

Placés dans l'espace réduit obtenu par *manifold learning*, nous avons calculé une mesure de divergence (divergence de Kullback-Leibler ; DKL) évaluant les dissimilarités statistiques entre les distributions des patients TLE et sujets contrôles (analyse de la différence inter-groupe). Nous avons comparé les mesures de divergence issues du *manifold* et les mesures classiques de comparaisons de moyennes (valeurs de t) provenant de l'étude précédente, afin d'obtenir un indicateur de la robustesse des FOIs identifiés sur la base d'analyses classiques.

Nous avons également appliqué une analyse individuelle des patients. L'estimation des résidus ϵ provenant de la projection des patients TLE dans l'espace réduit ont permis d'identifier la position relative d'un patient par rapport aux sujets contrôles. Par ailleurs et chez un même patient, les résidus ϵ, calculés ici au niveau du voxel, ont permis de détecter et de localiser les voxels présentant des modifications significatives de TWI-FA par rapport à ceux des sujets contrôles. Ces voxels « lésés » ont été identifiés au moyen de z scores. La distribution des ϵ des sujets contrôles a été estimée *via* une procédure de « *leave-one-out* » et les voxels des patients ayant un z score supérieur/inférieur à un seuil ajusté (correction Bonferroni $\cong \pm$ 4.8 SD) ont été considérés comme déviants (Attye et al., 2020 pour une description méthodologique détaillée). Des cartes de z scores ont ainsi été obtenues pour chacun des patients, sur la matière blanche globale et pour chacun des tracts.

4.3.2.2 Résultats

Différences inter-groupes

Dans l'ensemble, nous avons constaté un bon taux d'accord entre les valeurs de comparaison inter-groupe t (extraites des analyses traditionnelles) et les divergences moyennes KL

(dérivées des analyses *manifold*) sur les 71 tracts (différence globale proche de 0). Pour le TWI-FA nous avons observé une différence globale de -0.27 (diagramme de Bland & Altman; voir Figure 4.4; les différences globales respectives pour la FA étaient de 0.36; AFD = 0.24; TWI-AFD = -0.29). Par ailleurs, nous retrouvons les mêmes différences inter-groupes obtenues sur les moyennes TWI-FA en test classique (25 FOIs) avec la divergence KL ($p < .05$ ajusté pour comparaisons multiples).

Sur le *manifold* global comprenant tous les tracts, la distance inter-groupe est significative sur un seuil non-ajusté (DKL = 0.68, $p < .05$) mais non-significative après ajustement du seuil ($p < .001$). Les atteintes semblent plutôt généralisées chez les TLE, mais il existe une certaine variabilité inter-individuelle (Figure 4.4).

Chez les TLE comparés aux sujets contrôles, le pourcentage relatif de lésion moyen (TWI-FA) pour chaque FOI varie autour de 5% du nombre total de voxels contenus dans un FOI donné (seuil statistique $z < -4.8$) et concerne généralement moins de 10% du tract. La carte d'atteinte de TWI-FA (z scores voxel) pour le groupe de patients TLE est projetée en Figure 4.4 et permet de localiser les atteintes.

Variabilité inter- et intra-individuelle

Ces différences peuvent être observées et calculées à l'échelle du faisceau (*manifold* faisceau). La Figure 4.4 présente la cartographie *manifold* obtenue pour un FOI particulier (ATR_I appartenant au *cluster* 1; mean DKL = 0.86, $p < .001$). Ici, l'emphase est mise sur deux patients en particulier : un premier patient, RTLE, se situant globalement parmi les contrôles (z score P01 = -0.07) et un second patient, LTLE, qui lui dévie significativement de la norme (z score P02 = -2.56). Les cartes d'atteintes TWI-FA intra-individuelles (z scores voxel pour P01 et P02) ont également été projetées sur le faisceau en question pour localiser les atteintes (Figure 4.4).

Résultats clés

- Avec les analyses de *manifold learning* nous retrouvons les FOIs identifiés avec les analyses statistiques traditionnelles (réplication avec une méthodologie statistique différente).
- Les atteintes chez les patients TLE concernent plusieurs faisceaux (FOIs) mais restent toutefois localisées au sein des tracts (*clusters* et portions de faisceaux).
- Il existe une certaine variabilité inter-individuelle observable et quantifiable sur le *manifold*.
- *TractLearn* permet, entre autres, d'identifier la position relative d'un individu par rapport à une norme de référence (identification d'*outliers*).
- *TractLearn* permet également de cibler, localiser et générer un rapport individuel sur la topologie des anomalies de substance blanche (médecine de précision[10]).

[10] La médecine de précision s'intègre dans le cadre d'une médecine individualisée et customisée plutôt que par l'application d'une médecine généralisée de type « *one-size-fits-all* ».

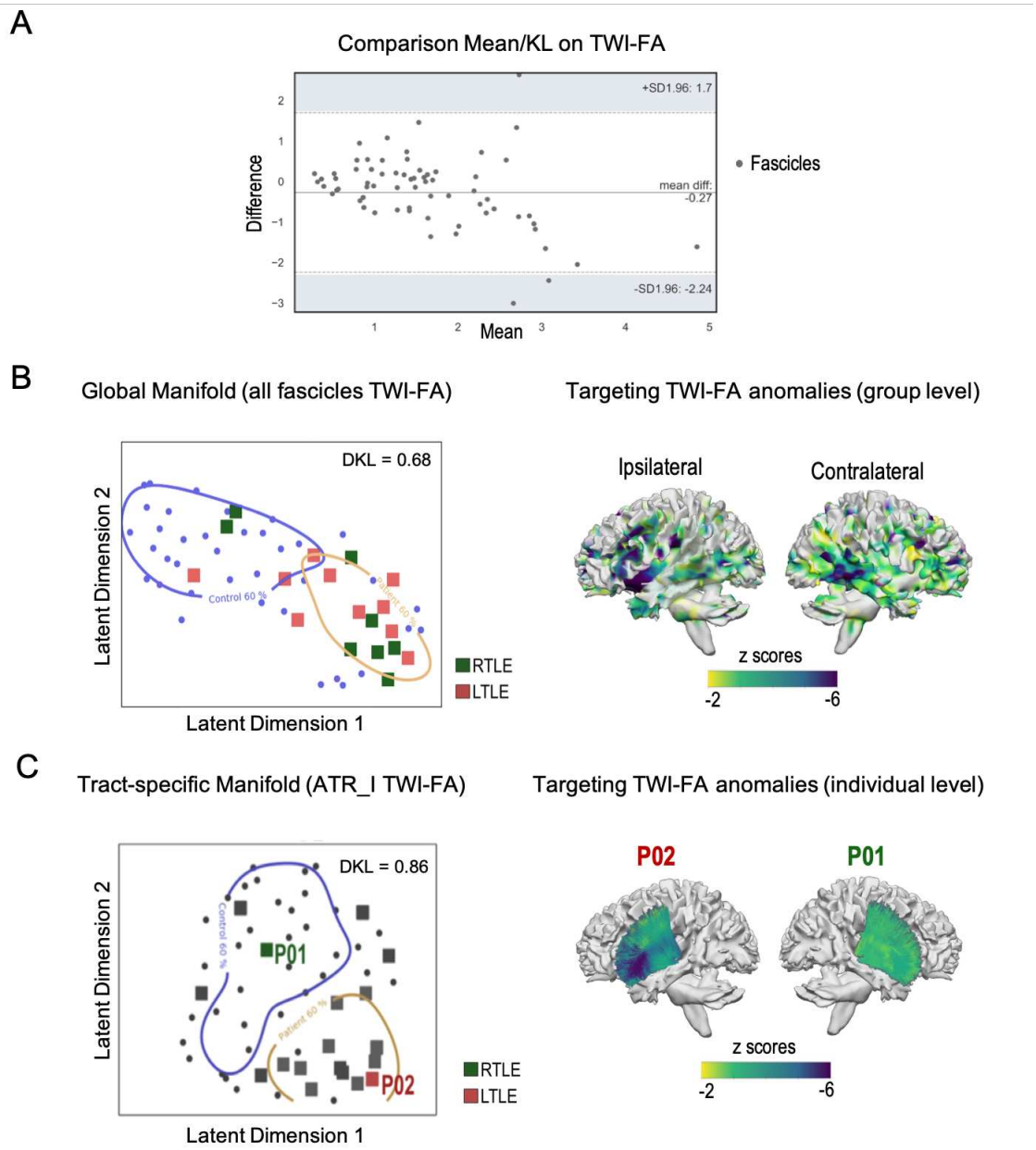


Figure 4.4: Vue d'ensemble des résultats *manifold* au niveau du groupe et de l'individu, au niveau global et local

A. Graphique d'Altman quantifiant l'accord entre deux mesures. Il évalue la différence moyenne et construit les bornes d'accord entre les deux mesures. Plus la différence est proche de zéro, plus l'accord est bon. Pour la TWI-FA par exemple, la différence moyenne entre les valeurs t issues des statistiques traditionnelles et les valeurs de divergence KL *manifold* est de -0.27 et la vaste majorité des faisceaux (incluant les FOIs identifiées dans l'étude précédente se trouvent entre les bornes d'accord. B. A gauche, *manifold* 2D global basé sur tous les faisceaux de substance blanche (contrôles en bleu ; RTLE en vert ; et LTLE en rouge). La distance entre les sujets contrôles et les patients est significative à $p < .05$ mais il existe une importante variabilité inter-individuelle. A droite, carte des voxels lésés. Identification au niveau du voxel des diminutions de TWI-FA pour le groupe de TLE (z scores < -4.8 pour correction Bonferroni). Les atteintes sont projetées sur un *template* de substance blanche. C. A droite, représentation *manifold* 2D d'un faisceau d'intérêt (*Anterior Thalamic Radiation Ipsilateral*: ATR_I), à titre d'exemple. Le *manifold* permet d'identifier la position relative et individuelle de certains patients TLE par rapport au groupe contrôle (et/ou au groupe de patients; ici P01 et P02). A gauche, les cartes d'atteintes TWI-FA de ces deux patients P01 et P02 ont respectivement été projetée sur le *template* du faisceau correspondant et montre la variabilité intra-individuelle des atteintes.

4.3.3 Étude 3 : Modulations cliniques et cognitives

L'objectif de cette dernière étude est d'identifier les facteurs cliniques, fonctionnels et cognitifs qui influencent les modifications structurelles observées chez les patients sur les études précédentes.

4.3.3.1 Populations et méthodologie

Cette étude est réalisée sur le même échantillon de patients que les études précédentes. Nous mettons en relation les scores cliniques et cognitifs avec les paramètres quantitatifs issus des tractogrammes et en particulier le paramètre TWI-FA. Nous avons employé des analyses de corrélation et de régression classiques. Nous avons également utilisé le cadre *manifold* et appliqué une approche similaire à celle utilisée par Renard et al. (2020) pour la mise en correspondance avec des variables cliniques. Cette méthode consiste à appliquer une régression logistique utilisant l'espace réduit produit par l'algorithme U-map, pour coder la probabilité d'appartenir à une classe particulière d'une variable cognitive et/ou clinique donnée. La projection qui en résulte permet de savoir si – et comment – cette variable clinique décrit les données projetées dans l'espace réduit.

4.3.3.2 Résultats

Modifications structurelles et variables cliniques/cognitives

Les analyses de régression ont montré une influence significative de certaines variables cliniques sur les différents *clusters* de FOIs (C1, C2, et/ou C3) à savoir :

- pour le *cluster* fronto-sous-cortical ipsilatéral (C1) : les indicateurs de mémoire associative et de fluence verbale phonologique (AMI et PFL, pour les indicateurs cognitifs) ; le niveau d'éducation, l'âge de début des crises et le nombre d'anti-épileptiques (EDU, ASO et AED, pour les variables cliniques).
- pour le *cluster* postérieur controlatéral (C2) : les indicateurs de fluence sémantique, de dénomination d'objets et de flexibilité mentale (SLF, NAM et le TMT, indicateurs cognitifs uniquement).
- pour le *cluster* temporo-mésial bilatéral (C3) : les indicateurs de mémoire associative et de dénomination d'objets (AMI et NAM, pour les indicateurs cognitifs) ; l'asymétrie du volume hippocampique et l'importance de la sclérose (ASY/HS, pour les variables cliniques).

La Figure 4.5 précise les liens relationnels (corrélations significatives, p < .05) entre les tracts individuels appartenant aux différents *clusters* FOIs et les caractéristiques cliniques et cognitives. Les variables cliniques et cognitives sont décrites au Chapitre 2 (Box 2.2) ainsi qu'en Annexe A.3.1.

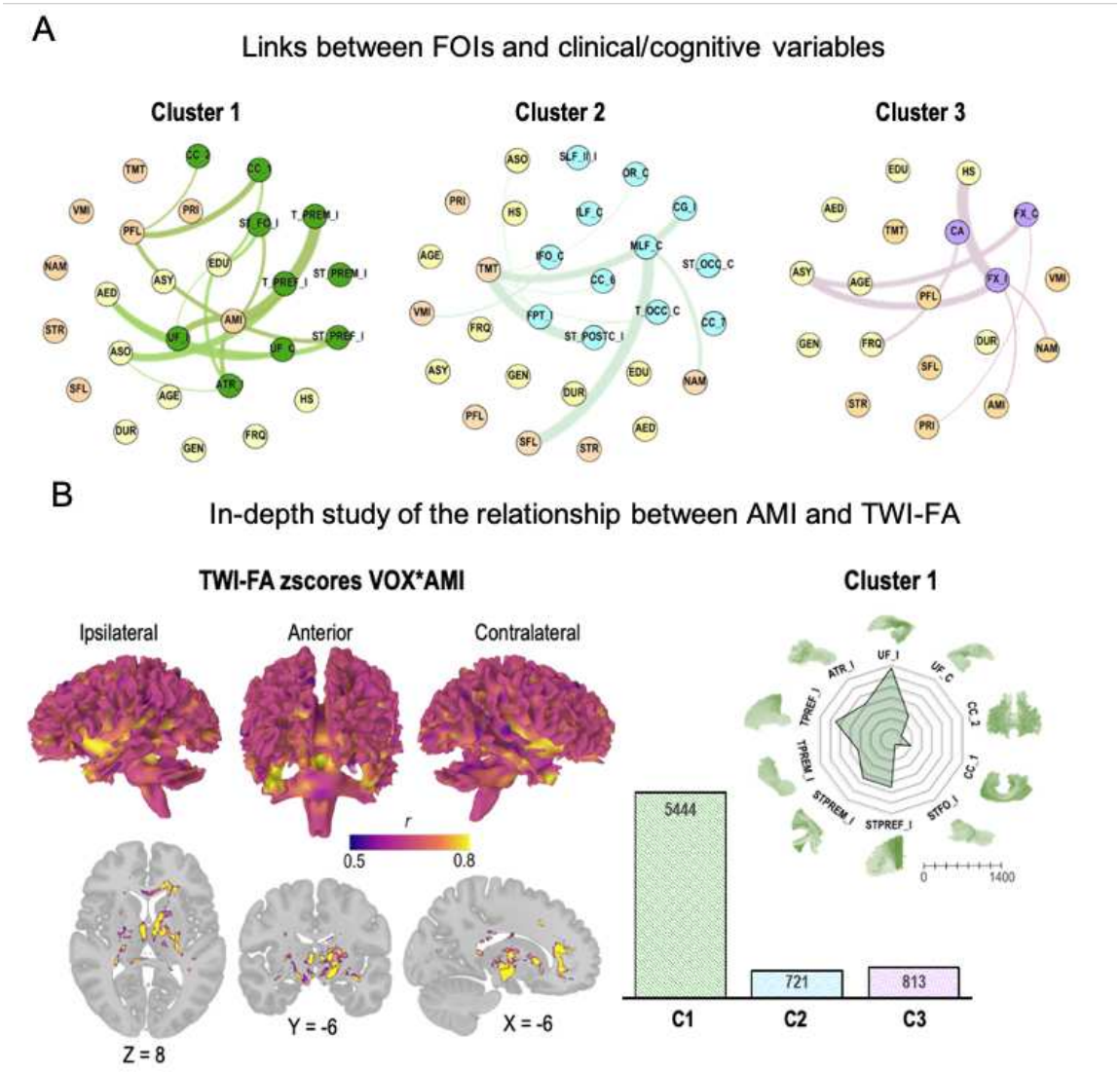


Figure 4.5: Principales relations entre modifications structurelles et variables cliniques/cognitives

A. Relations entre FOIs individuels triés selon les *clusters* identifiés dans l'Étude 4.3.1 et les variables cliniques/cognitives (corrélations significatives p < .05). B. Étude approfondie des liens entre les modifications de TWI-FA et l'indicateur langage-mémoire de mémoire associative verbale (AMI). Cartographie des corrélations entre les lésions de substance blanche (z scores voxel) et les scores d'AMI des patients TLE. Nous avons utilisé les scripts NiiStat pour cartographier les corrélations lésion-comportement. Les tests ont été réalisés sur la base de 5000 permutations. Nous avons pris en compte uniquement les voxels lésés pour au moins un tiers des patients (seuil de chevauchement = 6) afin que les analyses de corrélation soient effectuées sur des régions typiquement altérées dans la TLE et pour réduire la contamination par des voxels de faible puissance (Sperber & Karnath, 2017). Le score de mémoire associative verbale (AMI) est fortement lié aux atteintes du *cluster* 1 fronto-sous-cortical (cf. *boxplot* et *spiderplot* à droite, pour un détail des faisceaux impliqués).

Lien structure-fonction

Nous montrons ici un exemple de carte d'interpolation de probabilités intégrée dans l'espace du *manifold* global (i.e. composé de tous les faisceaux ; Étude 4.3.2). Nous avons cartographié l'impact d'une variable traditionnellement utilisée dans le bilan préchirurgical clinique des patients épileptiques : l'index de latéralisation fonctionnelle (IL) frontal[11]

Les index de latéralisation (IL) de tous les sujets ont été calculés sur la tâche IRMf de génération de phrases avec encodage implicite (tâche GE du protocole GE2REC). L'IL varie classiquement de 1 – activations totalement latéralisées dans l'hémisphère gauche à -1 – totalement latéralisées dans l'hémisphère droit (entre 0.4 et -0.4 le pattern peut être considéré comme bilatéral, sans prédominance claire; voir Seghier, 2008 pour une revue). Nous avons utilisé les valeurs absolues des IL, qui reflètent donc soit (i) une absence de spécialisation (proche de 0) ; soit (ii) une spécialisation hémisphérique gauche ou droite (au dessus de 0.4 et proche de 1). De façon intéressante, les valeurs absolues IL (forte *versus* faible spécialisation frontale) permettent de décrire l'organisation du *manifold* global (voir Figure 4.6).

Sur une analyse plus détaillée faisceau par faisceau, seules les valeurs TWI-FA de CC2 (partie antérieure du corps calleux) corrèlent significativement avec l'IL frontal, à un seuil corrigé pour comparaisons multiples ($r = 0.78$, $p < .001$). Les valeurs TWI-FA de CC1 et ATR_I (*Anterior Thalamic Radiation Ipsilateral*) corrèlent également, mais à un seuil non corrigé ($r = 0.69$; $r = 0.67$, respectivement ; $p < .05$).

Résultats clés

- Les fibres temporo-mésiales et fronto-sous-corticales (antérieures) ipsilatérales sont en lien avec des scores langage-mémoire et AMI en particulier.
- Le *cluster* temporo-mésial est associé à la sclérose/au volume hippocampique.
- Le *cluster* fronto-sous-cortical est en lien avec l'âge de début des crises et le nombre d'anti-épileptiques.
- Le *cluster* postérieur controlatéral corrèle avec les indicateurs cognitifs sémantiques (en particulier le faisceau longitudinal moyen avec la dénomination d'objet et la fluence sémantique).
- L'index de latéralisation fonctionnelle des activations du langage explique les divergences obtenues entre les sujets sains et les patients étudiés (pour l'ensemble des tracts et pour les fibres inter-hémisphériques du corps calleux en particulier).
- L'ajout d'une variable clinique dans l'espace *manifold* peut être utile pour décrire l'influence de certains facteurs (intégration multimodale descriptive) et donner du sens aux dimensions latentes (*white box*).

[11] L'IL frontal présente une meilleure correspondance avec les résultats observés au test de Wada (Wada, 1949) que les IL globaux ou encore temporo-pariétaux (Lehéricy et al., 2000).

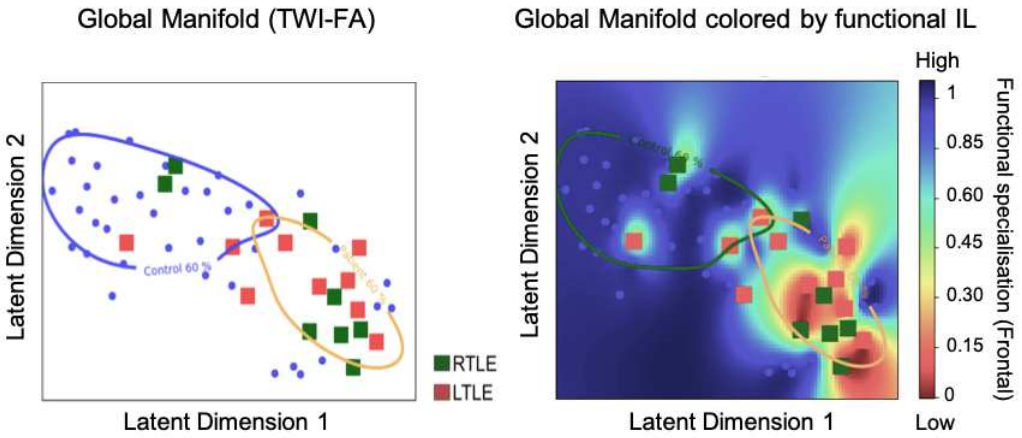


Figure 4.6: Manifold global et projection de l'index de latéralisation fonctionnelle frontal
L'index de latéralisation fonctionnelle (IL) a été calculé à partir des activations IRMf obtenues sur une tâche de génération de phrases (avec encodage implicite). Il a été calculé au niveau du lobe frontal (rapport entre activations hémisphériques frontales gauches et droites) et exprimé en valeur absolue. Les valeurs absolues d'IL ont été intégrées au *manifold* global. Le code couleur correspond à la probabilité de présenter un pattern fortement latéralisé (à gauche comme à droite pour les valeurs proches de 1) *versus* faiblement latéralisé pour les valeurs proches de 0. La dimension latente 1 de l'espace réduit du *manifold* global peut s'expliquer par le score de latéralisation fonctionnelle. L'IL frontal semble être une variable explicative pertinente des modifications de substance blanche et des différences observées entre patients et contrôles.

4.4 Discussion

4.4.1 Modifications micro-structurelles massives

L'étude de la connectivité structurelle (i.e. des fibres et faisceaux de substance blanche) ainsi que de ses modifications dans la pathologie a principalement été réalisée *via* l'utilisation du modèle par tenseur de diffusion DTI (Box 4.2). Les méga-analyses DTI, réalisées sur des centaines de patients TLE montrent une diminution significative et globale du paramètre d'anisotropie fractionnelle (FA), classiquement estimé pour décrire l'intégrité de la microstructure de la substance blanche cérébrale. Cette diminution concerne la plupart des faisceaux d'association et fibres inter-hémisphériques (cohorte ENIGMA; Hatton et al., 2020). Elle semble en outre correspondre, au moins descriptivement, aux modifications observées par Whelan et al., 2018 sur l'épaisseur et le volume cortical chez ces mêmes patients et notamment pour les régions temporo-mésiales, frontales supérieures et gyri pré et post centraux, ou encore thalamiques. Nos études, qui couvrent l'ensemble des tracts de matière blanche et qui sont basées sur une estimation tenant compte des problèmes de croisements de fibres, corroborent ces résultats. En effet, nous avons observé, en moyenne, une diminution généralisée de la FA chez les patients pour une vaste majorité des faisceaux de substance blanche (Étude 4.3.1).

Récemment, le développement de nouveaux contrastes exploitant les informations contenues dans les tractogrammes (e.g. nombre de fibres contenues dans un voxel, courbure moyenne ; Calamante, 2017) a permis d'appréhender de façon plus flexible les propriétés structurelles des fibres de matière blanche. En ce qui concerne nos études, nous avons observé une meilleure spécificité de la FA pondérée par le nombre de fibres – c'est-à-dire du contraste TWI-FA[12] – par rapport au calcul traditionnel de FA pour détecter les anomalies de substance blanche chez les patients. Chez le sujet neurotypique, Willats et al. (2014) ont montré que la FA est une mesure peu pertinente dans les régions de fibres complexes et qui présentent un fort taux de croisement de fibres, comme le thalamus. A l'inverse, ils soulignent que les contrastes TWI sont statistiquement plus robustes face à l'architecture de fibres complexes. Le contraste TWI s'est montré également utile et cliniquement pertinent pour l'identification d'atteintes de troubles cérébraux sévères (tumeurs cérébrales ; Barajas et al., 2013) ou plus subtils (démyélinisation ; Lyksborg et al., 2014). Dans le même sens et en évaluant les propriétés cliniques de *TractLearn*, nous avons observé une meilleure concordance test-retest à 1 an d'intervalle entre les mesures TWI-FA qu'entre les mesures de FA traditionnelles chez des patients ayant subi un traumatisme crânien léger (Attye et al., 2020). Ce contraste spécifique peut donc s'avérer utile pour une détection plus fine et reproductible des altérations structurelles dans la pathologie.

4.4.2 Diminution centrifuge des atteintes

Concernant la question de la topologie et de l'intensité des atteintes chez les patients TLE, nous avons observé un gradient d'atteintes structurelles allant dans le sens d'une diminution de TWI-FA plus marquée pour les fibres à proximité des réseaux épileptogènes (EZN; pour le *cluster* temporo-mésial et fronto-sous-cortical). Ces observations sont compatibles avec les études DTI ayant décrit une diminution centrifuge des atteintes au regard des réseaux épileptogènes et vont dans le sens de la théorie dite de l'« initiation » (Riley et al., 2010).

De façon intéressante et comme évoqué dans le Chapitre précédent (Chapitre 3), Ellmore et al. (2011) ont montré, chez des patients atteints d'épilepsie temporo-mésiale, une hyper-connectivité fonctionnelle de l'hippocampe avec le reste du cerveau et ce, malgré une réduction significative du nombre de fibres à proximité de l'hippocampe. L'éventuelle perte axonale dans le *cluster* temporo-mésial reste néanmoins à étudier davantage et avec les techniques et méthodologies récemment développées. La question de la nature neurobiologique des atteintes n'est pas simple à investiguer avec les outils *in vivo* actuels. L'utilisation du modèle CSD, plus complexe que le modèle DTI, permet de minimiser

[12] Il existe une multitude de sous-contrastes possibles (voir Calamante, 2017 pour une revue). Dans notre cas le paramètre FA moyen de chacun des voxels a été contrasté par le nombre de fibres estimées (aussi appelé contraste TDI ; Calamante et al., 2015). Le contraste TDI peut être sujet à des artéfacts notamment aux extrémités des fibres (Besseling et al., 2012; Calamante et al., 2011). Nous n'avons donc conservé que 80% des valeurs pour minimiser l'impact des terminaisons corticales. La pondération par les informations directement en lien avec les fibres peut également être considérée comme une opération de lissage « intelligente » des paramètres quantitatifs, où le lissage se produit uniquement le long des tracts, préservant ainsi la netteté des structures de matière blanche (super-résolution).

l'impact des croisements de fibres dans l'étude des tractogrammes et pourrait s'avérer utile.

En outre, le contraste TWI-FA offre des perspectives intéressantes notamment lorsque l'architecture des fibres est complexes. Cependant, l'estimation TWI-FA ne permet pas de conclure catégoriquement sur les processus neurobiologiques sous-jacents aux modifications observées (une diminution de TWI-FA peut refléter une démyélinisation mais aussi une perte axonale, ou encore des mécanismes en lien avec une inflammation[13]). La pondération des cartes de diffusion par des informations contenues dans les fibres (TWI) offre de riches possibilités de contrastes, dont certains pourraient apporter des éléments de réponse quant à ces questions. Plus spécifiquement, les paramètres de diffusion axiale et radiale, pondérés par les cartes TWI, peuvent être une piste à investiguer pour estimer les propriétés de diffusion interstitielle de la microstructure de la substance blanche. En effet, il a été suggéré que le rapport entre diffusion axiale et radiale pourrait être suffisamment sensible pour dissocier les différents types d'atteinte[14] chez l'animal. Cependant, l'utilisation de ces paramètres de contrastes TWI reste encore très récente et nécessite des analyses confirmatoires et spécifiques à chacun des types de contrastes (Willats et al., 2014). Par ailleurs, une évaluation systématique des concordances entre analyses *in vivo* et analyses histologiques semble nécessaire[15].

4.4.3 Influence multidéterminée

Les anomalies de la microstructure de substance blanche sont plus importantes dans la TLE que chez les patients atteints d'autres formes d'épilepsies et ce, d'autant plus que l'épilepsie s'accompagne d'une sclérose hippocampique (Hatton et al., 2020). Les atteintes concernent plus largement les faisceaux ipsilatéraux aux réseaux épileptogènes présumés. Il existe également une atteinte au niveau du corps calleux et notamment de sa partie antérieure, faisant principalement le lien entre les lobes frontaux.

[13] Un nombre croissant d'études propose que la neurotoxicité induite par les crises est au moins en partie médiée par des mécanismes inflammatoires chroniques et qui se prolongent à distance des crises (Dingledine et al., 2014). L'inflammation chronique peut entraîner des phénomènes de gliose (prolifération ou l'hypertrophie de cellules gliales) ou encore de dégénérescence walleriennes et sprouting axonaux (Rodríguez-Cruces et al., 2019). Ces phénomènes peuvent conduire à augmentation du nombre de cellules/débris dans l'espace interstitiel au cours des réponses inflammatoires affectant les paramètres de diffusion (J. Zhang et al., 2012).

[14] La diffusion axiale (AD = $\lambda 1$) ou parallèle $\lambda \parallel$ reflète une diffusion le long des fibres et la diffusion radiale (RD : $\lambda 2 + \lambda 3 \ / \ 2$) intéresse la diffusion perpendiculaire $\lambda \perp$ aux fibres. Ces paramètres pourraient être exploités pour préciser et interpréter les changements dans la microstructure tissulaire de la matière blanche (voir J. Zhang et al., 2012 pour une synthèse de la concordance entre ces paramètres et différents types d'atteintes comme une démyélinisation et/ou perte axonale).

[15] Les études histologiques réalisées chez l'animal semblent aller dans le sens d'une raréfaction du nombre de fibres (perte axonale ; Dingledine et al., 2014) ainsi que du développement de néoconnexions aberrantes (sprouting axonal, plasticité réactive induite par les crises ; Ben-Ari et al., 2008) à proximité des réseaux épileptogènes. Cependant, chez l'Homme les comparaisons histologiques sont plus délicates à obtenir. En effet, les analyses histologiques sont pratiquées à partir des résections neurochirugicales des tissus pathologiques uniquement (i.e. ni à distance, ni en controlatéral).

Concernant nos études, la diminution de TWI-FA était également plus marquée dans l'hémisphère ipsilatéral, notamment sur les faisceaux connectant des régions sous-corticales et frontales (*cluster* fronto-sous-cortical C1). D'importantes réductions de TWI-FA ont aussi été observées sur les fibres inter-hémisphériques (en particulier le corps calleux et la commissure antérieure). Ces atteintes étaient principalement en lien avec l'âge de début de crise mais pas avec la durée de l'épilepsie, suggérant ici une fragilité dans le développement (Lin et al., 2008) plutôt qu'un processus graduel en lien avec la chronicité de l'épilepsie (Keller et al., 2012). Hatton et al. (2020) confortent nos résultats et n'observent pas d'effet de la durée de la pathologie épileptique sur les atteintes structurelles et ce, sur un large échantillon de patients. Nous avons observé par ailleurs un effet des traitements anti-épileptiques. Il semble donc exister une certaine vulnérabilité des connections structurelles frontales antérieures vis-à-vis des traitements, qui peut être en relation directe avec l'action des molécules (adjonction de traitements) ou indirecte (en lien avec la pharmaco-résistance et sévérité de l'épilepsie). Ces données concordent avec l'association délétère entre les traitements anti-épileptiques et les scores exécutifs verbaux rapportée dans le Chapitre 2. Enfin, l'atteinte moins prononcée des projections corticales postérieures peut être en lien avec un effet direct ou indirect des réseaux de propagation et/ou d'un phénomène de désafférentation fonctionnelle (i.e. phénomène de *diaschisis*; voir Carrera et Tononi, 2014 pour une description dans le contexte connectomique) et n'est associée à aucune des variables cliniques dans nos études.

4.4.4 Liens structure-fonction-cognition

Les régions temporales internes et notamment l'hippocampe sont associées, au niveau cognitif, aux performances de mémoire verbale associative (Chapitre 2). Dans le cas du vieillissement par exemple, Foster et al. (2019) ont observé que l'hippocampe, mais aussi et surtout la préservation de la connectivité du lobe temporal mésial par le fornix, sont importants pour le maintien des performances de mémoire associative tout au long de la vie. Dans notre étude, le fornix est, dans le même sens, associé à l'indice de mémoire associative verbale (AMI) mais n'est pas la seule structure impliquée. En effet, une vaste portion du *cluster* fronto-sous-cortical antérieur gauche et notamment le faisceau unciné, corrèle également et spécifiquement avec les performances à cet indice (Figure 4.5). Si son implication dans la mémoire sémantique pose question (Duffau et al., 2009), le faisceau unciné semble en revanche impliqué – avec d'autres faisceaux – dans la mémoire associative qui demande de maintenir des informations verbales ainsi que leurs relations. Le *cluster* fronto-sous-cortical est également en relation avec les scores exécutifs verbaux et notamment le score de fluence phonologique, typiquement atteint chez les patients TLE et expressément LTLE (syndrome de *binding* relationnel ; Chapitre 2).

Le *cluster* postérieur controlatéral, dont les atteintes sont moins franches, corrèle quant à lui avec les indicateurs cognitifs sémantiques. En particulier, le faisceau longitudinal moyen (*Middle Longitudinal Fascicle* : MLF) est associé aux performances de dénomination et de fluence sémantique dans nos études. Ces résultats concordent avec ceux de recherches

récentes montrant un lien entre ce faisceau MLF et un défaut de traitement sémantique dans l'aphasie primaire progressive (Luo, Mkaretz et al. 2020) ou encore en phase subaiguë après un accident vasculaire cérébral (Blom-Smink et al., 2020). De façon intéressante, Hula et al. (2020) ont identifié chez des patients aphasiques différentes portions de faisceaux engagées à la fois dans le traitement phonologique et la mémoire sémantique. Ces fibres sont principalement situées au niveau postérieur de l'encéphale et impliquées dans les voies de connexions dorso-ventrales (le fornix, le cingulum postérieur, une portion postérieure du faisceau arqué, ainsi qu'une partie du MLF). Ainsi, et si historiquement l'étude de la connectivité structurelle s'est axée sur les voies d'associations antéro-postérieures (Bullock et al., 2019), ces voies dorso-ventrales offrent de nouvelles perspectives pour appréhender la structure des liens langage-mémoire et notamment dans le contexte pathologique.

Au vu de la difficulté à cibler des faisceaux d'association spécifiques à la mémoire déclarative et notamment épisodique et étant donné la nature multidimensionnelle de la mémoire, il paraît raisonnable de supposer que plusieurs segments de fibres sont dynamiquement impliqués et de manière flexible. De façon intéressante, Alves et al. (2019) ont précisé les structures fonctionnelles et structurelles engagées dans le réseau fonctionnel par défaut (DMN) lié à la mémoire. Parmi ces structures plusieurs faisceaux – ou portion de faisceaux – sont concernés : le cingulum (antérieur et postérieur), le faisceau unciné, le SLF II, le faisceaux arqué, l'ILF, les radiations thalamiques antérieures ou encore le fornix. Or, la plupart des fibres d'association et de projection impliquées dans le DMN concernent les tracts les plus sévèrement impactés chez les patients TLE et significativement liés aux scores langage-mémoire (AMI en particulier) dans nos études.

Nous avons observé un lien entre la spécialisation fonctionnelle hémisphérique pour le langage et l'intégrité du corps calleux (de sa partie antérieure en particulier). Plus précisément, moins le corps calleux est « intègre » et plus la spécialisation fonctionnelle a tendance à être atypique et notamment bilatérale. Une relation entre l'intégrité du corps calleux et des modifications de l'activité inter-hémisphérique a été démontrée pour certains processus cognitifs (Schulte & Müller-Oehring, 2010) montrant que des déconnexions calleuses franches ne sont pas nécessaires pour voir apparaître des changements fonctionnels. Nous avons observé une transition graduelle de patterns fonctionnels spécialisés (hémisphérique typique gauche ou atypique droite) vers des patterns non-spécialisés et en relation avec le degré d'intégrité du corps calleux. En d'autres termes, l'atteinte structurelle conduit à un pattern moins latéralisé, ce qui est en faveur d'un rôle inhibiteur du corps calleux[16]. Nos résultats sont ainsi concordants avec ceux d'études précédentes. Par exemple Hinkley et al. (2016) qui ont montré, par l'analyse des modifications fonctionnelles chez des patients agénésiques, que le corps calleux servirait à inhiber l'activité corticale de l'hémisphère controlatéral ; ou encore

[16] En condition pathologique (i.e. lorsque le corps calleux est atteint), deux prédictions contraires peuvent être réalisées à propos des modifications d'activité qui devraient être observées (van der Knaap & van der Ham, 2011). (i) Pour la théorie de l'excitation : le corps calleux étant moins excitateur, le temps de transfert sera d'autant plus long. Ainsi, le traitement des processus à grande vitesse comme ceux permettant de dénommer par exemple, sera effectué de façon privilégiée dans les voies intra-hémisphériques (augmentation de l'effet de latéralité). (ii) Pour la théorie de l'inhibition : le corps calleux étant moins inhibiteur, pour les processus auparavant spécialisés au sein d'un hémisphère, l'hémisphère controlatéral sera moins inhibé. L'activité tendra donc à être bilatérale (diminution de l'effet de latéralité).

Levitan et Reggia (2000) qui ont testé, par des simulations computationnelles de réseaux neuronaux, l'effet de la balance inhibition/excitation sur la spécialisation hémisphérique. Leurs simulations montrent que pour voir apparaître un effet de latéralité (peu importe l'hémisphère), il est nécessaire que les connexions inter-hémisphères soient fortement inhibitrices. Nos résultats divergent, en revanche, par rapport à d'autres observations (voir Karolis et al., 2019). Il est possible que différentes populations neuronales au sein du corps calleux sub-servent séparément des rôles distincts (e.g. Fame et al., 2011). Il est aussi possible qu'un ensemble de facteurs soit à prendre en considération et qu'un déséquilibre de la structure de certaines fibres intra-hémisphériques explique également les patterns observés (Chang et al., 2017). Les questions relatives au rôle fonctionnel du corps calleux et en particulier dans l'épilepsie restent à explorer davantage, mais les résultats confirment sans conteste que la connectivité anatomique supporte directement le câblage fonctionnel (Hervé et al., 2013).

4.4.5 Connectome structurel : tractométrie versus connectométrie

Plusieurs méthodes peuvent être appliquées pour caractériser l'architecture structurelle. Pour un transfert utile et applicable de ces méthodes à la pathologie, la pertinence clinique de ces outils et techniques doit être estimée. L'approche la plus courante et que nous avons utilisée dans nos études, consiste à dériver une mesure de l'intégrité micro-structurelle de différents faisceaux (modèle basé sur les tracts) et à la mettre en relation avec des variables cliniques et/ou cognitives (Leyden et al., 2015 pour d'autres exemples). Dans une récente étude du connectome structurel de patients épileptiques, Balachandra et al. (2020) ont montré que les analyses basées sur les faisceaux assurent de bonnes prédictions quant aux troubles cognitifs présentés par les patients et sont ainsi cliniquement pertinentes. En revanche, l'étude des tracts se base généralement sur de larges faisceaux d'associations et, si elle montre une grande sensibilité, elle reste peu spécifique pour détecter précisément les atteintes chez les patients. Ainsi, une approche basée sur le voxel et associée à la génération de cartes de lésions de substance blanche comme nous l'avons proposé dans l'Étude 4.3.2 (cartes de z scores obtenues par apprentissage *manifold*) peut être complémentaire par exemple.

Les auteurs ont, quant à eux, comparé la méthode basée sur les tracts à celle basée sur un connectome structurel dérivé de régions d'intérêt déterminées *a priori* (ROIs), où les arêtes du connectome représentent le nombre de fibres reliant ces régions d'intérêt. Cette méthode demande alors un placement des ROIs qui dépend de l'utilisateur, contrairement aux analyses de tractométrie. Ces dernières sont, en effet, généralement réalisées à partir du parenchyme cérébral dans son ensemble et ne nécessitent donc pas de connaissances particulières *a priori* (Willats et al., 2014). Toutefois et en dépit de ces limites, en plus d'être un meilleur prédicteur des troubles langagiers et mnésiques chez les patients, le connectome structurel basé sur les ROIs s'est révélé plus spécifique. Les auteurs ont pu détecter avec précision les connexions les plus importantes pour prédire les troubles des patients. Trois connexions principales hémisphériques gauches ont été identifiées : une

première portion de fibres, assimilée au faisceau arqué, reliant le gyrus frontal inférieur (*pars opercularis*) et la partie postérieure du gyrus temporal supérieur ; une deuxième, reliant le pôle temporal à la partie médiane du lobe frontal et assimilée au faisceau unciné ; une troisième, liant le lobule pariétal supérieur et la partie postérieure du gyrus temporal inférieur et pouvant s'apparenter à la partie transverse du MLF. De façon générale, le lobe temporal était le point de convergence essentiel dans l'explication des troubles cognitifs présentés par les patients (Balachandra et al., 2020). Ainsi, même si l'étude du connectome structurel par les ROIs paraît à l'heure actuelle moins facilement implémentable en pratique clinique courante, elle représente une piste intéressante pour l'étude des segments de fibres engagées dans les relations langage-mémoire.

4.5 Conclusion

La connectivité structurelle peut se mesurer *in vivo*, *via* l'acquisition d'images IRM pondérées en diffusion et apporte des éléments essentiels pour la compréhension des troubles fonctionnels et cognitifs observés dans la pathologie (*Hardware*). En accord avec l'hypothèse du « *minimal common brain* » ces changements ne concernent pas la macrostructure globale du connectome structurel (trajectoires principales des faisceaux). En revanche, l'intégrité des fibres à un niveau micro-mésoscopique est largement touchée chez les patients TLE (dysmyélinisation et éventuelles pertes axonales). Ces atteintes sont bilatérales et diffuses à travers les deux hémisphères mais concernent principalement les faisceaux impliqués dans le langage et la mémoire. Certaines atteintes structurelles sont par ailleurs en relation étroite avec les scores langage-mémoire. Une description plus fine des structures impliquées dans les relations langage-mémoire (L∪M) et notamment en termes de « segment de fibres » reste cependant nécessaire et permettra d'enrichir les modèles neurocognitifs existants. Conformément à l'hypothèse de l'initiation, les atteintes sont différentielles en termes d'intensité avec des anomalies typiques et plus marquées pour les faisceaux limbiques et impliqués dans le DMN. Il existerait ensuite une réduction centrifuge des atteintes au regard des réseaux épileptogènes. Cette diminution graduelle des anomalies et à distance pourrait être le reflet indirect des crises et être en lien avec une perturbation des réseaux fonctionnels entraînant des phénomènes de *diaschisis*.

Outre ces descriptions générales, il existe une variabilité non négligeable de profils chez les patients. Dans ce cadre, nos études soulignent l'intérêt de l'utilisation des modélisations *machine learning* pour l'exploration de l'hétérogénéité inter- et intra-individuelle. En effet, plutôt que de supposer que tous les patients sont représentés avec précision par des mesures de tendance centrale et par des groupes clairement définis *a priori*, ces outils peuvent servir à appréhender et à analyser directement l'hétérogénéité des patients (Cearns et al., 2019; Marquand et al., 2016). En outre, ces techniques permettent de minimiser les *priors* et l'influence « humaine » dans la gestion et l'analyse de données (*data-driven*; Box 2.3). Toutefois, et malgré des résultats de classification ou de prédiction convaincants, l'absence de modèle explicite peut rendre difficile l'établissement d'un lien direct entre

les solutions apportées par le *machine learning* et les connaissances biologiques existantes (Bzdok et al., 2018). Les techniques liées à l'interprétation des modèles contribuent à rendre plus transparents les résultats obtenus (*black box versus white box* ; Box 2.3). Dans ce Chapitre, la projection d'une variable clinique dans l'espace réduit *manifold* a permis, par exemple, de donner du sens aux dimensions latentes algorithmiques.

L'étude des données IRM de diffusion est cliniquement utile et pertinente chez les patients TLE. Dans une précédente revue de littérature (Roger et al., 2018; Annexe A.2.4) nous avons argumenté en faveur d'une utilisation plus systématique de l'IRM de diffusion en bilan préchirurgical. En effet, l'IRM de diffusion est un bon prédicteur des résultats post-opératoires chez les patients épileptiques réfractaires aux traitements (Keller et al., 2017). Au stade pré-chirurgical, elle peut aider à localiser les réseaux épileptogènes EZN puisqu'il existe une diminution centrifuge des atteintes au regard des réseaux problématiques. D'autres études ont montré qu'elle peut avoir également un intérêt dans la localisation des zones fonctionnelles à ne pas réséquer (De Witte et al., 2014). Enfin et dans une étude clinique antérieure, nous avons rapporté la pertinence de ces données de diffusion pour la compréhension du tableau global (fonctionnel, cognitif et clinique) présenté par les patients TLE, à un niveau individuel (Roger, Pichat, Renard, et al., 2019; Annexe A.2.5). Malgré son utilité, l'IRM de diffusion reste encore rarement pratiquée en routine clinique liée aux soins de l'épilepsie. D'un point de vue pratique, et jusqu'à récemment, l'analyse de données restait longue et coûteuse. Le développement d'outils de pointe et liés à l'intelligence artificielle permet maintenant d'effectuer des segmentations rapides et efficaces qui facilitent le traitement des données (e.g. *TractSeg*; Wasserthal et al., 2018) ou encore des analyses statistiques automatiques pour la détection d'anomalies (e.g. *TractLearn*; Attye et al., 2020). Ensemble, ces outils permettent d'assister la clinique et s'intègrent dans le besoin actuel d'une médecine de précision.

Points Clés 4

- Les atteintes structurelles chez les patients TLE sont visibles à un niveau micro/méso-scopique et peuvent refléter une atteinte de la myéline et/ou une perte axonale.
- Elles concernent une vaste proportion du câblage structurel mais dépendent de la distance par rapport aux réseaux épileptogènes présumés (diminution centrifuge).
- Elles sont plus sévères pour les connexions mésiales et frontales (phénomène de disconnection antérieure).
- Elles touchent majoritairement les faisceaux dont le rôle dans la mémoire et/ou le langage a été souligné.
- Ces disconnections antérieures sont liées au trouble de *binding* relationnel.
- Elles sont également en lien avec une diminution de la spécialisation hémisphérique fonctionnelle pour une tâche langage-mémoire (patterns bilatéraux).

Épilogue 5

5.1 Discussion générale

Ce travail de thèse a eu pour ligne directrice l'étude des relations langage-mémoire chez des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal (TLE) sous une perspective multimodale. Ces patients présentent, en effet, des troubles marqués dans ces deux domaines cognitifs. A notre connaissance, l'étude conjointe et en interaction de ces fonctions n'a cependant jamais été réalisée directement. Nos travaux amènent ainsi des informations complémentaires et une contribution originale à la littérature préexistante. Afin de rendre compte des interactions langage-mémoire et notamment de leurs atteintes chez les patients TLE, nous nous sommes placés dans un cadre d'étude multi-déterminé (Cognition-Fonction-Structure) permettant de dresser un tableau compréhensif des troubles présentés par les patients.

5.1.1 Synthèse compréhensive

L'évaluation des performances cognitives des patients TLE selon différents indicateurs, mis en relation à travers des analyses en apprentissage statistique de type *machine learning* et en théorie des graphes, souligne l'existence d'une relation langage-mémoire significative. Cette relation est particulièrement déficitaire chez les patients dont les réseaux épileptogènes compromettent l'hémisphère gauche (LTLE). Nous observons, en outre, un dysfonctionnement exécutif chez ces patients. Le fonctionnement exécutif apparaît comme un module isolé, qui n'apporte pas de soutien au fonctionnement langage-mémoire. Une analyse plus fine des différents symptômes cognitifs présentés par les patients laisse supposer qu'il existe une relative préservation de la capacité d'apprentissage *per se* (mémorisation d'informations isolées par exemple) et des compétences de production du langage intactes. En revanche, les données convergent vers un défaut de la mise en ordre et/ou du maintien des associations entre les informations (i.e. liaison inter-items), qui peut prendre la forme d'un syndrome de *binding* relationnel (Chapitre 2). Ce trouble latent se situe à l'intersection langage-mémoire (L∩M) et transcende ainsi les domaines du langage ou de la mémoire (Figure 5.1).

L'analyse de la connectivité fonctionnelle réalisée à l'état de repos montre une réduction de la synchronisation du réseau DMN chez les patients, coïncidant avec une augmentation de la connectivité intra-limbique bilatérale. Il existe également une vaste modification de la connectivité des principaux *hubs* langage-mémoire, cette dernière étant dépendante de l'hémisphère initialement engagé par les crises. Ces mêmes analyses, réalisées sur une tâche langage-mémoire, montrent une réduction de la synchronisation entre les réseaux de contrôle exécutifs et le DMN (Chapitre 3 ; Figure 5.1). Pour l'individu neurotypique, la

relation entre les réseaux exécutifs et le DMN apporte un soutien efficient et nécessaire à l'exécution active de la tâche (i.e. un niveau d'alerte phasique optimal en lien avec un état multi-réseaux exécutif). Cet état multi-réseaux exécutif est normalement basé sur un vaste système de communication qui intègre les informations provenant de différentes régions fronto-temporo-pariétales. Chez les patients cette synchronie longue distance entre les réseaux est perturbée. Le fonctionnement est, au contraire, modulaire et atypique, organisé à partir de connexions inter-réseaux proximales basées sur l'anatomie (contraction du connectome). Dans l'ensemble, ces modifications persistantes de la connectivité fonctionnelle sont symptomatiques chez les patients et associées au syndrome de *binding* relationnel.

L'identification des atteintes structurelles chez les patients TLE montre une atteinte sévère et bilatérale de la microstructure des faisceaux mésio-limbiques (Chapitre 4; Figure 5.1). Paradoxalement, ces faisceaux de fibres relient chez ces mêmes patients des régions fonctionnellement hyper-connectées. Ce paradoxe peut s'expliquer par la neuroplasticité réactive typiquement engagée en réponse aux crises et qui est à l'origine de connexions locales anatomiquement et fonctionnellement aberrantes (Chapitre 2). Nous avons également observé une atteinte marquée des faisceaux fronto-sous-corticaux qui connectent une vaste portion antérieure du cortex (Figure 5.1).

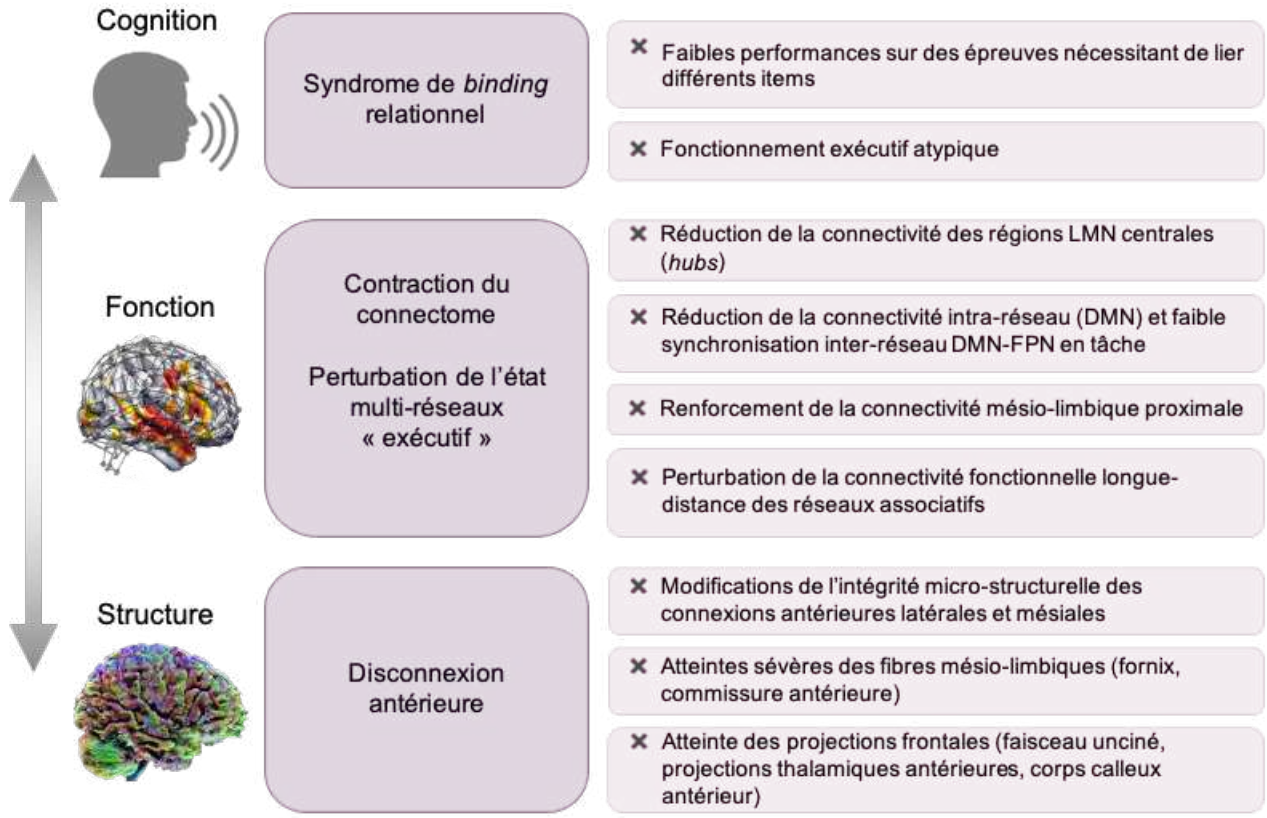


Figure 5.1: Profil typique des patients TLE
Synthèse du profil « typiquement » observé chez les patients TLE, sur les différentes modalités. Liste non exhaustive et basée sur les résultats des analyses présentées dans cette thèse. Un tableau de synthèse plus complet et incluant, pour chaque modalité (Cognition-Fonction-Structure), les méthodes utilisées et principaux résultats obtenus est proposé en Annexe (Annexe A.1).

Cette réduction de la connectivité structurelle antérieure semble correspondre aux centres fonctionnels frontaux sous-connectés chez les patients (*hubs* LMN perturbés; Figure 5.2) et qui sont engagés dans une communication modulaire et peu efficiente avec le reste de l'encéphale (connectivité de proche en proche). L'altération de ces connexions structurelles antérieures et limbiques est, là encore, liée au syndrome cognitif de *binding* relationnel. De façon générale, les atteintes graduelles de connectivité structurelle peuvent expliquer les modifications fonctionnelles et *vice versa* (Figure 5.2, pour une illustration descriptive). La mise en relation descriptive des résultats multimodaux confirme une véritable « connectopathie » chez les patients TLE. Cette connectopathie semble davantage marquée au niveau limbique et frontal et est liée aux symptômes langage-mémoire conjoints (L∩M) typiquement présentés par les patients, c'est-à-dire au syndrome de *binding* relationnel (Figure 5.2). Des atteintes anatomo-fonctionnelles postérieures, controlatérales et plus variables pourraient, quant à elles, rendre compte de troubles langage-mémoire plus importants (L∪M) et, au-delà, de plus amples troubles cognitifs.

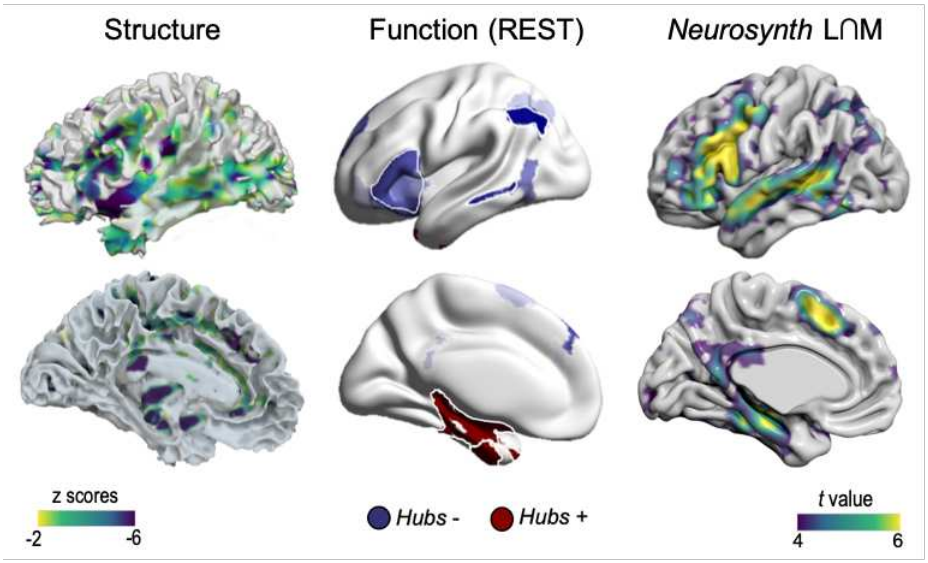


Figure 5.2: Similarités entre atteintes structurelles, fonctionnelles et la carte d'intersection fonctionnelle langage-mémoire
Recouvrements entre les cartes d'atteintes des connexions structurelles (Chapitre 4 Étude 4.3.2; carte des z scores TWI-FA < -2), d'atteintes de la connectivité fonctionnelle (Chapitre 3 Étude 3.3.2; carte de perturbation des *hubs* fonctionnels au repos) et la carte d'intersection langage-mémoire L∩M (Prologue ; issue des méta-analyses IRMf langage-mémoire). Les principales zones d'atteintes se superposent à la carte d'intersection L∩M, en particulier au niveau frontal et mésio-limbique. Ces observations renforcent l'idée d'un trouble neurofonctionnel latent et lié à l'interaction langage-mémoire chez les patients TLE, pouvant prendre la forme du syndrome de *binding* relationnel proposé.

L'analyse des perturbations langage-mémoire sur une population de patients plus importante et indépendante permettra de confirmer, d'infirmer ou de compléter ces observations. L'utilisation d'une version élargie et plus intégrative du réseau fonctionnel langage-mémoire (LMN v2) pourra également être bénéfique. Certaines régions, moins systématiquement étudiées, sont en effet impliquées dans les processus langage-mémoire et devraient être prises en compte. Par exemple, le thalamus, structure importante pour la modulation du gain neural et les états multi-réseaux associés (Chapitre 3) est particulièrement affecté chez les patients TLE (Leek et al., 2020). Les ganglions de la base et notamment le striatum

gèrent différentes boucles cortico-sous-corticales engagées dans la gestion de la complexité syntaxique (Santi et al., 2015) ou encore dans les aspects de planification en mémoire de travail (Parr & Friston, 2017). Enfin, le cervelet – dont le rôle dépasse le cadre de la coordination motrice (Runnqvist et al., 2016) – commence à être intégré aux modèles langagiers et mnésiques. Des modifications de la structure du cervelet ont été décrites chez les patients TLE (Oyegbile et al., 2011) et pourraient être liées aux difficultés cognitives. Ce réseau langage-mémoire élargi et intégrant ces différentes régions pourra, en outre, être utilisé comme *prior* à des fins d'analyse du connectome structurel et ainsi permettre d'identifier plus finement les portions de fibres impliquées dans les comportement langage-mémoire et altérées chez les patients.

Par ailleurs, la mise en relation statistique (et non descriptive) des différents types de données (cognitives, IRM fonctionnelle et de diffusion) constitue une étape essentielle. Dans une revue, Calhoun et Sui (2016) proposent différentes formes d'intégration multimodale, soulignant les avantages et inconvénients de chacune des méthodes et argumentant en faveur de l'intégration statistique des données. Parmi les différents outils, le *machine learning*, et notamment le *manifold learning* peuvent permettre, sous certaines conditions, de concilier à la fois la gestion des faibles échantillons (Chapitre 4, Étude 4.3.2; Hall et al., 2005) et l'intégration de différentes données dans un référentiel commun (e.g. Chapitre 3, Étude 3.3.4). Ces données multimodales pourront être intégrées à des algorithmes prédictifs, en vue de localiser plus précisément encore les réseaux épileptogènes et notamment pour les cas les moins évidents et mal décrits par les données unimodales (Chapitre 2, Étude 2.3.1). L'intégration multimodale constitue également une perspective intéressante d'amélioration des prédictions sur le devenir clinique et/ou cognitif des patients après la neurochirurgie (Pustina et al., 2015).

5.1.2 Vers un modèle langage-mémoire neurocognitif et interactif

5.1.2.1 Étiquettes inadéquates

L'étude des comportements langage-mémoire, et *a fortiori* en interaction, amène au constat que la terminologie cognitivo-centrée (voir Box 1.1 et 1.2), classiquement employée pour rendre compte de ces comportements, n'est pas adaptée. Les processus cognitifs évoqués pour les différents construits psychologiques sont identifiés à partir de comportements observables et saillants et sont généralement des concepts hybrides qui font appel à la fois à des opérations et à des représentations[1] (Cowell et al., 2019). La cartographie neuroanatomique basée sur ces processus hybrides limite alors la compréhension des liens

[1] Pour illustrer ces conceptions hybrides, Cowell et al. (2019) prennent l'exemple du processus de récupération en mémoire. Ils mettent en avant la différence entre une opération, le *pattern completion* qui correspond au signal émanant de la mise en correspondance de deux informations ; et une représentation qui correspond à l'activité liée à un événement, un stimulus ou encore un attribut particulier (par exemple le codage d'une couleur). Les processus, comme ici la récupération mnésique, sont peu spécifiques et incluent le traitement lié aux opérations ainsi qu'aux représentations.

cerveau-comportement, étant donné qu'elle s'effectue sur des entités dont les frontières définissables sont floues (Anderson, 2011 ; cf. Prologue et chevauchement des définition des construits en lien avec le langage et la mémoire, Box 1.1 et 1.2). La mise en correspondance des processus impliquant des phénomènes comportementaux de haut niveau avec le fonctionnement cérébral amène donc à une impasse (voir Buzsáki, 2020 pour une revue).

Les opérations neurocognitives, quant à elles, décrivent les mécanismes latents (par opposition aux construits issus de processus observables). Elles reflètent, en effet, le *modus operandi* cérébral ou la façon dont le cerveau manipule les informations pour générer des représentations mentales et des comportements (i.e. manipulations neuro-computationnelles). Elles permettent ainsi d'aborder les relations cerveau-comportement avec une vision neuro-centrée, essentielle à l'étude des interactions non directement observables. L'identification des opérations neurocognitives, nécessaires aux comportements langage-mémoire[2] par exemple, peut ainsi représenter la pierre angulaire de la compréhension des interdépendances entre différents « domaines » cognitifs.

5.1.2.2 Modèle interactif L∪M

Dans ce cadre, nous proposons un modèle neurocognitif du langage et de la mémoire en interaction (modèle L∪M: *Language/Union/Memory*), basé sur les différentes dimensions latentes qui apparaissent engagées dans les comportements langage-mémoire (i.e. les dimensions *Embodiment-Formulation-Internalization*: EMB-FORM-INT, définies dans le Prologue, Figure 1.1 et illustrées en Figure 5.3). Pour la description des mécanismes fonctionnels mis en cause, nous adoptons une perspective neuro-centrée, contrastant ainsi avec la majorité des modèles neurocognitifs traditionnels. Dans ce modèle, nous cherchons à spécifier les comportements langage-mémoire au travers des opérations neurocognitives sous-jacentes aux différentes dimensions latentes, en prenant l'exemple du phénomène de *binding* – au cœur des interactions langage-mémoire – et qui est impacté chez les patients TLE.

Ces opérations sont réalisées grâce à la synchronisation dynamique de plusieurs réseaux cérébraux. Ces réseaux – à la fois ségrégués, spécialisés et intégrés par des interactions manifestes – soutiennent un comportement unifié. Les études que nous avons menées nous

[2] En linguistique, l'opération « *Merge* » (Chomsky, 1995) a été proposé pour rendre compte du mécanisme combinatoire qui réunit des éléments pour former un ensemble non ordonné d'éléments d'ordre supérieur. Cette opération serait en lien avec l'émergence de la syntaxe (Chomsky, 2013; Goucha et al., 2017). Une autre opération « *Labeling* » a été proposée comme caractéristique clé de la communication humaine. Contrairement à « *Merge* », elle classe les informations dans un ensemble ordonné d'éléments permettant ainsi de créer des catégories (e.g. Boeckx et Benítez-Burraco, 2014; Chierchia, 2010; Murphy, 2015; Spelke et Kinzler, 2007). Dans le champ de la mémoire, des opérations comme la complétion et la séparation de patterns (« *pattern completion* » et « *pattern separation* ») ont été définies (e.g. Cowell et al., 2019). Enfin, des opérations en lien avec la sélection, la copie ou la prédiction d'erreurs par exemple, ont également été proposées et peuvent contribuer à la mémoire comme au langage (Exton-McGuinness et al., 2015; O'Connor et al., 2010). Une identification plus systématique et précise des opérations neurocognitives reste cependant nécessaire.

ont permis d'appréhender le caractère hautement intégratif du comportement langage-mémoire. Nous avons observé, en effet, que l'architecture langage-mémoire ne peut être décrite par un réseau uniforme et stationnaire et qu'elle engage de larges configurations et reconfigurations dynamiques (états transitoires *online*/*offline*). Dans la littérature, certains réseaux fonctionnels ont été associés (isolément) au langage ou à la mémoire déclarative (e.g. Braga et al., 2019; X. Wang et al., 2020 pour des études récentes; Xu et al., 2017 pour un modèle tripartite du langage). En outre, l'identification des caractéristiques liées aux atteintes langage-mémoire durablement présentées par les patients TLE nous éclaire sur les systèmes pouvant être mis en défaut (Chapitre 3). Ainsi, et sur la base de ces différents faisceaux de preuves, les réseaux SAL, FPN et DMN paraissent être respectivement et principalement engagés dans les dimensions latentes EMB, FORM et INT que nous proposons. Nous avançons également que la dynamique fonctionnelle globale, mais aussi régionale, de ces réseaux est cruciale pour décrire les comportement langage-mémoire. Plus précisément et au niveau global, les dialogues entre les réseaux forment un véritable « ballet des réseaux » permettant de sous-tendre les relations inter-fonctions. A un niveau local, certaines zones de convergence (régions *hubs*) présentent une architecture fonctionnelle propice au soutien et à la coordination active de ces différents réseaux. La synergie de ces dynamiques globales et locales orchestrent et supportent les opérations langage-mémoire.

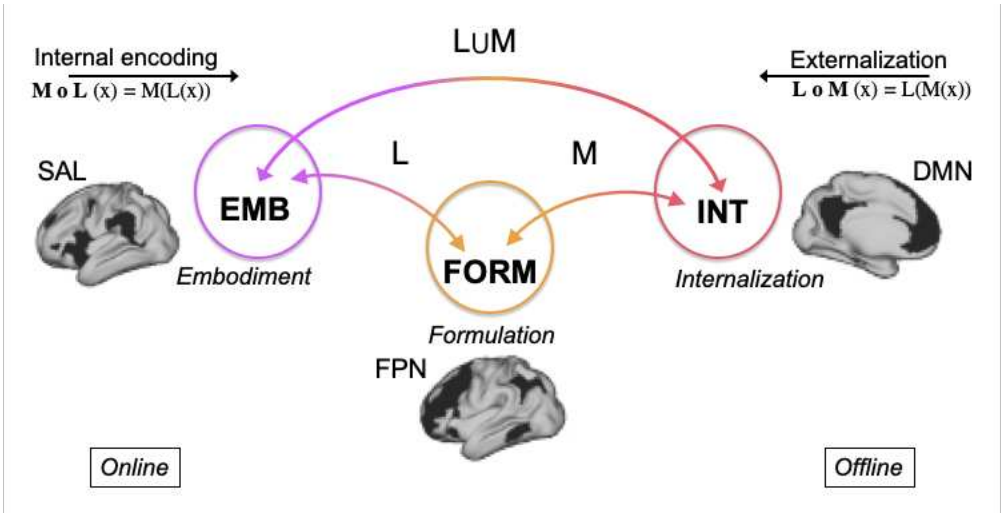


Figure 5.3: Conceptualisation neurocognitive et interactive langage-mémoire (modèle L∪M)
Conceptualisation langage-mémoire « oblique » sous la forme d'une composition de fonctions. L∪M (*Language/Union/Memory*) souligne ainsi l'implication de différentes dimensions (*Embodiment-Formulation-Internalization*: EMB-FORM-INT) mais également les interactions entre ces dimensions par les liens qui les unissent. Les réseaux associatifs: ventro-attentionnel (SAL), fronto-pariétal (FPN) et du mode par défaut (DMN) sont respectivement engagés dans chacune des dimensions. La coordination dynamique de ces réseaux sous-tend les interactions.

5.1.2.3 Dynamique globale

SAL, le « récepteur-transmetteur cognitif » (*Embodiment*)

Accompagné d'informations provenant d'un large réseau sensori-moteur (SMN, incluant

des réseaux moteurs et auditivo-perceptifs principalement), le réseau attentionnel ventral – aussi appelé réseau de la « saillance » (SAL) – peut soutenir la dimension Embodiment (EMB). SAL est déclenché par la saillance de stimuli externes et la détection de cibles extérieures pertinentes, il gère ainsi la réorientation top-down et « exogène » de l'attention (Matthen, 2005). Lié à la conscience sensorielle, il fait le lien avec l'environnement au sens large, permettant l'intégration contrôlée rapide et active d'informations extéroceptives (Parr & Friston, 2017). Le réseau SAL possède donc des propriétés intrinsèques optimales pour le soutien de la dimension de réception-transmission cognitive des informations auditivo-verbales (par exemple, pour l'écoute active ou l'externalisation contrôlée). Ce réseau, parfois appelé réseau cingulo-operculaire (CON) en raison de sa localisation anatomique, est en effet directement lié au langage (Ji et al., 2019).

FPN, le « contrôleur-gestionnaire » (*Formulation*)

La dimension de Formulation (FORM) a pour fonction principale l'organisation, l'élaboration et le maintien des représentations verbales. Elle serait sous-tendue par un réseau de contrôle *top-down* (parfois appelé *Multiple Demand Network* : MDN ou *Central Executive Network* : CEN; Doucet et al., 2019). Plus précisément, le réseau de contrôle fronto-pariétal (FPN) – notamment latéralisé dans l'hémisphère gauche – pourrait être impliqué de façon privilégiée[3]. Ce réseau est, en effet, observé dans la planification verbale et autobiographique (Benedek et al., 2016) ou encore dans le contrôle sémantique (Xu et al., 2017). De façon générale, ce réseau soutient la cognition et les comportements orientés vers un but et est intimement lié à la mémoire de travail et à l'intelligence fluide (Assem et al., 2020). Les propriétés du réseau fronto-pariétal FPN pourraient ainsi faciliter la gestion des différentes opérations exécutives nécessaires, tant pour la verbalisation que pour la mémoire déclarative.

DMN, le « transformateur-associatif » (*Internalization*)

Les processus liés à la dimension Internalization (INT) impliquent principalement le réseau hautement intégratif (DMN). En effet, le DMN a été précédemment associé à l'attention interne et *offline* (Buckner et al., 2008) permettant l'élaboration d'une pensée autogénérée, introspective et construite sur la base du contenu en mémoire (Andrews-Hanna et al., 2014; Konishi et al., 2015). Plusieurs études ont montré son implication dans diverses tâches cognitive de mémoire déclarative sémantique[4] et épisodique[5] (Humphreys & Lambon Ralph, 2015; Lau et al., 2013; Raichle, 2015; X. Wang et al., 2020) en particulier lorsqu'il est couplé au système limbique (LIM; Jeong et al., 2015; C. McCormick et al., 2014). Il

[3] Le réseau attentionnel dorsal (DAN) peut aussi être impliqué dans ce module de contrôle top-down, même s'il est plus fréquemment mis en évidence dans les processus en lien avec l'attention visuo-spatiale (Benedek et al., 2016).

[4] Le DMN se superpose de façon remarquable avec la cartographie du système sémantique (voir Huth et al., 2016 et leur atlas PrAGMATiC pour une représentation du système sémantique largement distribué).

[5] Le DMN, en lien avec le réseau LIM, serait également engagé dans l'imagination mentale. Il permettrait une distorsion temporelle, spatiale et/ou des contenus offrant la possibilité d'imaginer des situations jamais vécues et d'élaborer des pensées complexes (Binder & Desai, 2011; Boyer, 2008). Il pourrait ainsi sous-tendre le « voyage mental dans le temps » impliqué dans la mémoire épisodique.

permet la création de liens, d'associations et d'analogies entre l'expérience présente et les connaissances conceptuelles acquises par le passé. Il facilite en effet la résonance entre les caractéristiques environnementales et celles issues de connaissances et/ou d'états antérieurs similaires (Binder & Desai, 2011; Constantinescu et al., 2016). En tant que système expérientiel multimodal (Xu et al., 2017), les caractéristiques hautement intégratives du DMN apparaissent indispensables au soutien de la dimension d'internalisation des représentations élaborées[6] (INT).

Ségrégués mais fonctionnellement intégrés par des dialogues dynamiques

Plusieurs arguments vont en faveur d'une certaine ségrégation de ces systèmes/réseaux fonctionnels, ce qui conforte la conceptualisation des dimensions L∪M comme des modules en partie distincts. S'il existe un certain continuum entre ces réseaux associatifs SAL-FPN-DMN (gradient principal ; Margulies et al., 2016), chacun de ces réseaux possède ses propres caractéristiques fonctionnelles. Ils possèdent également une topologie anatomique indépendante, s'accompagnant de transitions spatiales abruptes entre les motifs de connectivité (Yeo et al., 2011).

Cependant, certaines études réalisées sur le langage et/ou la mémoire sémantique mettent en avant les relations entre les différentes composantes-réseaux (Braga et al., 2019; Gordon et al., 2020; Ji et al., 2019; X. Wang et al., 2020). Les réseaux entretiennent en effet des relations complexes les uns avec les autres, certains contrôlant la fonction d'autres réseaux, d'autres agissant en interaction (Buckner & Krienen, 2013). Récemment, Cocuzza et al. (2020), ont proposé que le contrôle cognitif en tâche puisse être effectué de façon dynamique par les réseaux contrôlés FPN et SAL[7] et ce, de manière différente. Plus précisément, SAL jouerait le rôle de « *flexible switcher* », le FPN de « *flexible coordinator* ». Le FPN coordonne activement l'activité d'autres régions en vue d'obtenir des informations pertinentes pour le but à atteindre. Il permet ainsi la coopération entre des réseaux initialement considérés comme antagonistes (par exemple, une synchronisation DMN/SAL ou DMN/DAN; Spreng et al., 2013; X. Wang et al., 2020). SAL contrairement au FPN se dissout de manière transitoire (découplage intra-réseau) pour prêter des ressources de traitement à d'autres réseaux pertinents pour les objectifs (Cocuzza et al., 2020). Cette transition est décrite comme un « *switch* » dynamique, permettant d'initier le passage d'un état intéroceptif (DMN) à un état orienté vers un but (FPN et couplage FPN-DMN, impliqué dans la vigilance phasique ; Cocchi et al., 2013). Ainsi, et dans le cadre L∪M, le FPN – à l'interface langage-mémoire – et en interaction avec SAL peut contrôler le traitement vers les indices externes les plus importants dans une conversation. En interaction avec le DMN, le FPN permet d'extraire de façon active les informations internes pertinentes, issues des expériences et connaissances antérieures.

[6] Il est par ailleurs intéressant de noter que l'activité DMN semble « prosociale » et s'est probablement adaptée avec l'évolution du langage. En effet, le DMN chez l'Homme recueille et intègre des informations auditives (Simony et al., 2016) et surtout, il participe au traitement continu de l'information en favorisant le contenu social (Dohmatob et al., 2020; Krienen et al., 2010).

[7] SAL correspond au réseau cingulo-operculaire « CON » dans la parcellisation *Cole-Anticevic Brain-wide Network Partition* (CAB-NP) utilisée par les auteurs.

En somme, bien que certains traitements s'effectuent en parallèle sur les différents modules, le fonctionnement langage-mémoire s'accompagne également d'états intégrés (états multi-réseaux) dans lesquels les réseaux se synchronisent de manière évolutive. Ces dialogues globaux, ou « ballet des réseaux », permettent l'intégration d'informations entre les réseaux et sont cruciaux dans les processus L∪M, notamment pour la (re)configuration *online*.

5.1.2.4 Dynamique locale

Zones de convergence

En cherchant à situer le réseau langagier au sein de l'organisation des réseaux intrinsèques, DiNicola et al. (2020) ont montré que les régions associées au langage présentent un motif similaire de juxtapositions de différents réseaux. Ces sites langagiers sont en effet composés de hiérarchies locales qui possèdent la même séquence ordonnée (Figure 5.4). Ces régions, qui se trouvent donc aux croisements des principaux réseaux – telles que l'IFG, la jonction temporo-pariétale (TPJ) ou même le gyrus temporal moyen postérieur (p-MTG) – pourraient agir comme des *connector hubs* c'est-à-dire des régions qui intègrent localement les informations en provenance des différents réseaux.

Par exemple, le complexe IFG, dont l'organisation suit un gradient DMN-FPN-SAL lors du passage de *pars orbitalis* à *pars opercularis* (Figure 5.4) pourrait intégrer fonctionnellement et de manière graduelle des représentations sémantiques, syntaxiques et phonologiques. Cette supposition semble en accord avec le rôle associatif de l'IFG décrit par Goucha et al. (2017) pour la construction et l'organisation des hiérarchies conceptuelles et syntaxiques. Plus que la région en tant que telle, ce sont les connexions en provenance et à destination de l'IFG qui semblent lui conférer ce rôle d'assemblage des représentations linguistiques (facilité par les opérations appelées « *Merge* », Chomsky, 2013 ; ou encore « *Label* », Murphy, 2015). Ces observations sont accord avec le modèle MUC proposé par Hagoort (2016) décrivant une hiérarchie « *Memory-Unification-Control* » au sein de l'IFG, entretenue par des connexions structurelles avec d'autres zones de convergences fonctionnelles telles que la jonction temporo-pariétale (TPJ) ou la partie postérieure du gyrus temporal moyen (pMTG). En effet, anatomiquement les *connector hubs* correspondent aux points de départ et d'arrivée de voies de structurelles cruciales (par exemple, le faisceau arqué et les branches II-III du faisceau longitudinal supérieur, Figure 5.4) et constituent donc des zones de convergence importantes pour l'intégration inter-réseaux. Ces intégrateurs locaux, comme l'IFG, en manipulant à la fois des informations externes et des représentations mentales internes, pourraient servir d'interfaces locales inter-connectant les différentes dimensions L∪M. Leur rôle pourrait être d'autant plus important lorsque la demande de connexion inter-réseau est renforcée, c'est-à-dire en activité (fonctionnement *online*).

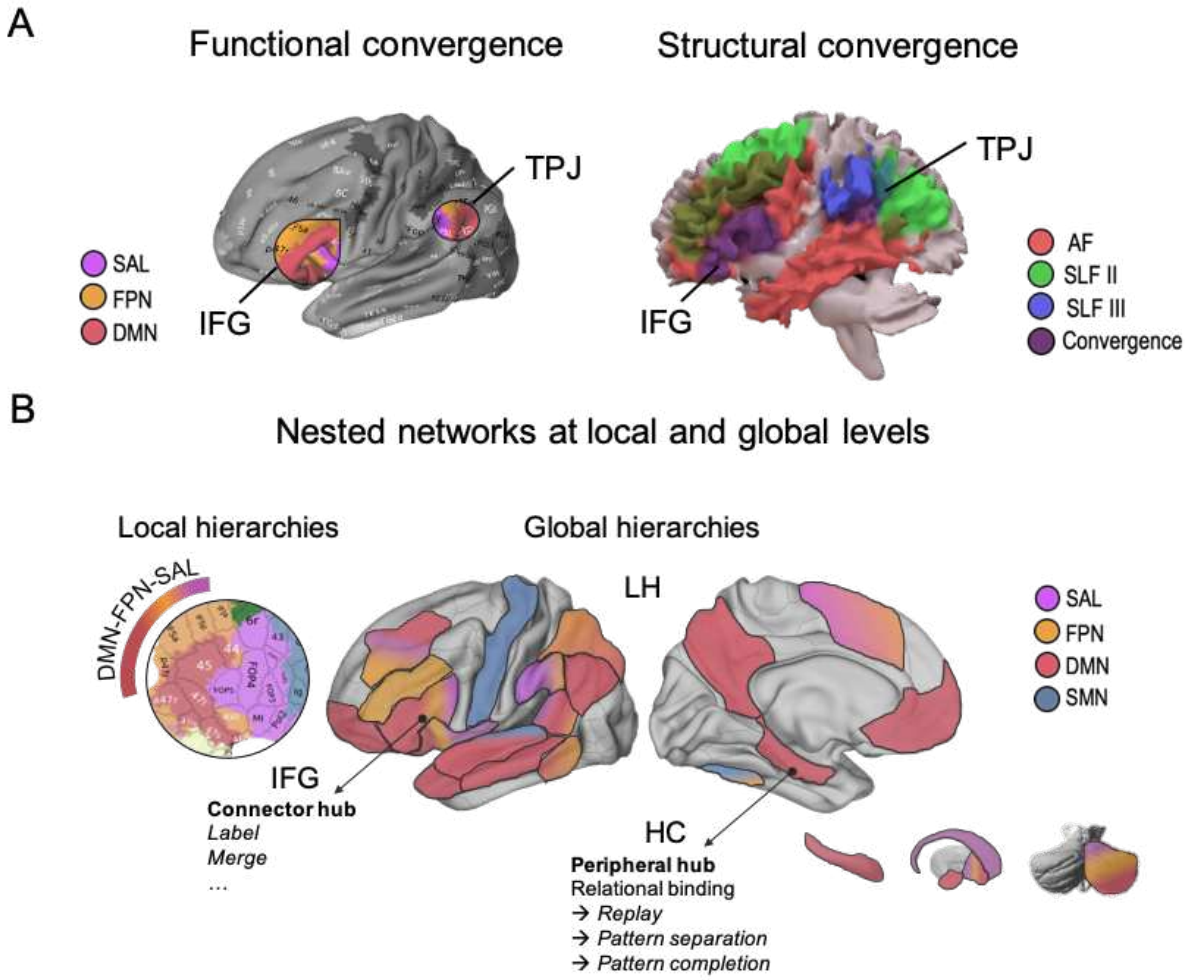


Figure 5.4: Zones de convergence fonctionnelle et structurelle, hiérarchies locales et globales

A. Exemples d'aires fonctionnelles impliquant une transition SAL-FPN-DMN (« *connector hubs* » inter-réseaux) classiquement considérées comme des *hubs* langage-mémoire (gyrus frontal inférieur gauche : IFG ; et la jonction temporo-pariétale : TPJ, pour la voie dorsale par exemple). Ces zones de convergence fonctionnelles semblent correspondre aux zones de convergence structurelles où sont intriquées les terminaisons de différents faisceaux traditionnellement décrits comme des faisceaux langage-mémoire (faisceau arqué : AF ; et branches II et III des faisceaux longitudinaux supérieurs : SLF II-III). B. Hiérarchies et interactions dans le modèle L∪M. Les régions langage-mémoire ont été identifiées sur la base d'une méta-analyse des modèles théoriques récents pour le langage et la mémoire déclarative (Annexe A.3.5) et colorées en fonction des principales composantes-réseaux (Yeo et al., 2011). Il existe un gradient macro-échelle entre les différents réseaux SAL-FPN-DMN, qui pourrait traduire - à un niveau global - le continuum Embodiment-Formulation-Internalisation proposé dans le cadre L∪M. A un niveau local, plusieurs régions centrales de L∪M, telles que le gyrus frontal inférieur gauche (IFG), présentent un gradient régional progressif entre SAL, FPN et DMN. D'autres gradients locaux similaires peuvent être décrits dans l'insula, le gyrus supramarginal et gyrus angulaire, le gyrus postérieur supérieur/moyen temporal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cervelet ou encore les ganglions de la base. Différents centres (*hubs*) favorisant les connexions inter-réseaux (*connector hubs*) comme les régions de convergence décrites ci-dessus, ou les liens intra-réseaux (*peripheral hubs*) tels que l'hippocampe (HC), pourraient jouer un rôle fonctionnel clé dans l'intégration dynamique des opérations L∪M (*Label*, *Merge*, *Binding* en sont des exemples).)

D'autres formes de *hubs*, les *peripheral hubs*, entretiennent des connexions intra-réseaux qui sont tout aussi importantes. Dohmatob et al. (2020) ont apporté des précisions concernant le rôle fonctionnel *offline* de différents *hubs* appartenant au DMN. L'hippocampe en particulier, liant les régions DMN antérieures au régions DMN postérieures (Barnett et al., 2020) serait un de ces *peripheral hubs*. Il aurait un rôle actif dans le codage en mémoire et la reviviscence des informations et expériences grâce aux informations haute-fidélité qui proviennent du DMN. Il semble procéder ensuite à une compression des sorties (Zhou et al., 2020) pouvant être le reflet des opérations d'abstraction de caractéristiques multidimensionnelles qui permettant un codage multimodal, associatif et efficace (Dohmatob et al., 2020) nécessaire aux différentes opérations de *binding* (voir Figure 5.4).

5.1.2.5 Exemple du *binding* relationnel

Dynamiques locales

L'implication de l'hippocampe dans la mémoire relationnelle, et notamment dans le *binding* inter-item, a été supposée et rapportée (e.g. Chauvière, 2020; Jonin et al., 2019; Saksida et Bussey, 2010 ; voir Chapitre 2 pour une description du syndrome de *binding* relationnel dans la TLE). Plusieurs opérations neurocognitives élémentaires correspondant à l'activité initiée et générée dans les différents sous-champs hippocampiques ont été proposées derrière cette notion de *binding* relationnel. En particulier, une opération de « séparation de pattern » (*pattern separation*) qui consiste à rendre plus distinctes des représentations similaires partiellement intriquées (Yassa & Stark, 2011). Les informations sont alors représentées de manière orthogonale, permettant un maintien efficace de traces séparées. Cette opération pourrait sous-tendre la distinction des « épisodes » en unités séparées décrites dans les théories liées aux processus d'encodage en mémoire (Pidgeon & Morcom, 2016). L'opération inverse, la « complétion de pattern » (*pattern completion*) permettrait de récupérer une « trace mnésique » liée à des représentations qui se chevauchent. Elle apparaît importante pour la généralisation d'informations partielles ou bruitées en lien avec les représentations apprises; Cowell et al., 2019). Cette opération de *pattern completion* pourrait donc être engagée dans le processus de récupération en mémoire (Pidgeon & Morcom, 2016). Enfin, une opération de reviviscence dite de « *replay* » consiste à ré-instancier l'association simultanée des traces temporairement maintenues pouvant rendre compte du concept de « maintien » en mémoire et proche de la notion de consolidation (Figure 5.5 pour une représentation et une description de ces opérations).

Ces opérations impliquent à la fois un codage actif, flexible et un maintien des représentations. D'un point de vue neurobiologique, Manohar et al. (2019) avancent que des neurones dits « conjonctifs » ont une double architecture fonctionnelle qui code l'information à la fois dans le type d'activité qu'ils entretiennent et dans leurs synapses. La plasticité rapide et souple de ces neurones permet de relier des caractéristiques entre elles pour former des associations. Les associations ou éléments déjà présents restent quant à eux encodés dans des traces synaptiques dites « silencieuses ». Ainsi, l'information est représentée à la

fois dans l'activité stable et persistante des neurones ainsi que dans l'évolution temporelle et dynamique de l'activité neuronale (Murray et al., 2017; Stokes, 2015). Ces neurones conjonctifs rassemblent donc les propriétés essentielles de ce qui est communément appelé « mémoire de travail ». De façon intéressante, ces neurones sont localisés dans le lobe frontal (et notamment préfrontal) mais également dans d'autres structures telles que le thalamus et l'hippocampe (Manohar et al., 2019). Au delà d'une activité « évanescente », les mécanismes de ces neurones conjonctifs peuvent s'intégrer dans une dynamique plus large de ré-instanciation dynamique, notamment au niveau hippocampique, permettant un continuum entre une mémoire volatile et une mémoire généralisée à plus long terme (voir Fiebig et Lansner, 2014 pour la mémoire déclarative). Ensemble, ces dynamiques neurobiologiques peuvent donc contribuer à créer, entretenir et pérenniser des cartes mentales unifiée, tout en laissant la possibilité d'une mise à jour flexible et adaptable des informations. L'architecture neurofonctionnelle de l'hippocampe paraît ainsi optimale pour sous-tendre ces vastes phénomènes de *binding* relationnel au cœur des processus langage-mémoire.

Dynamiques globales

Il est également important de considérer, au-delà de l'implication de la structure hippocampique, de larges interactions cortico-sous-corticales dans le phénomène de *binding*. Nos résultats suggèrent que l'hippocampe permet de lier différentes informations parce qu'il entretien de vastes connexions avec l'encéphale. En effet, plus que la structure de l'hippocampe *per se*, nous avons observé chez les patients TLE que ce sont les connexions fonctionnelles (et structurelles) atypiques au départ ou en provenance de l'hippocampe qui expliquent les difficultés de mémoire relationnelle présentées par les patients (Chapitre 3, Étude 3.3.5). En particulier, les liens entre l'hippocampe et le DMN semblent être déterminants. Là encore, les propriétés neurofonctionnelles de l'hippocampe ainsi que celles du DMN peuvent conduire à ce que ces structures se synchronisent de façon préférentielle (Barnett et al., 2020). En tâche, les enregistrements d'activité effectués au niveau cellulaire (sous-champ CA1 de l'hippocampe de rats) montrent que l'hippocampe s'engage dans une coordination dynamique de changements de profils rythmiques au cours d'un apprentissage associatif. Ces différents rythmes (thêta [4-12 Hz], bêta [15-35 Hz] et gamma [>35 Hz]) permettent un dialogue flexible avec plusieurs régions cérébrales et notamment avec les régions DMN et les différentes zones de convergence (Figure 5.5; Higgins et al., 2020).

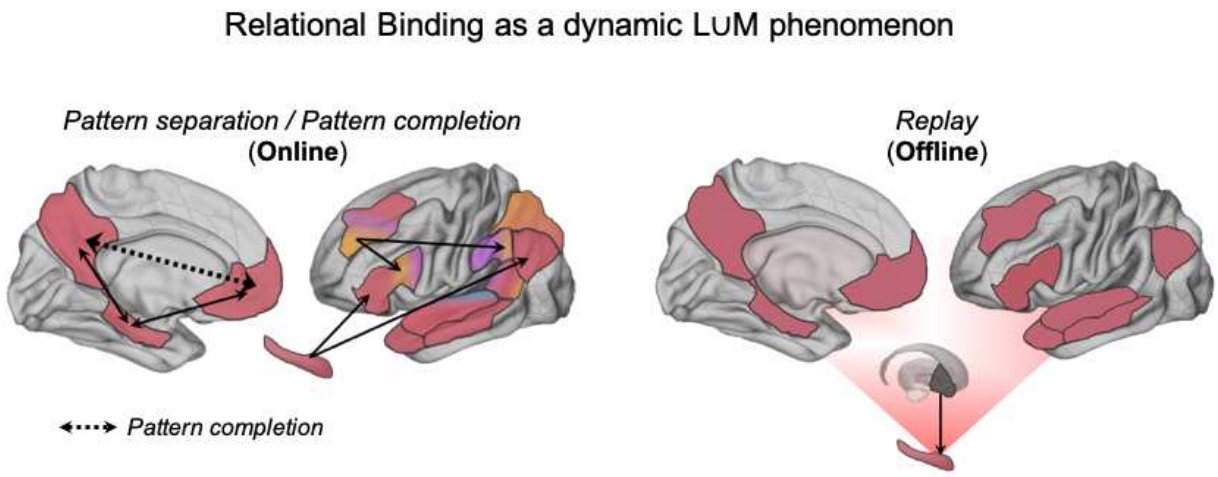


Figure 5.5: Description des dynamiques L∪M engagées dans le phénomène de *binding*
Description des dialogues putatifs entre les régions L∪M dans le mécanisme de *binding* relationnel. Ces dialogues sont identifiés sur la base des différentes évidences apportées par la littérature. En ce qui concerne les opérations de *pattern separation* et de *pattern completion* impliquées dans le *binding* relationnel et pouvant traduire respectivement l'encodage et la récupération active en mémoire (*online*), plusieurs études ont souligné un rôle actif des connexions entre le lobe temporal mésial, l'IFG et le gyrus angulaire dans ces deux processus et sous la gouvernance du cortex préfrontal dorsolatéral (e.g. O'Connor et al., 2010; Palacio et Cardenas, 2019 pour une revue). La principale différence entre l'encodage et la récupération concerne une modification de la modularité, notamment entre les deux sous-systèmes antérieurs et postérieurs du DMN, davantage inter-connectés au cours de la récupération en mémoire (Cooper & Ritchey, 2020; Geib et al., 2017). Ainsi, il est possible que l'opération de *pattern completion* engage le DMN de manière plus synchronisée (illustré par la flèche en pointillé) que l'opération de *pattern separation*. A un niveau régional, les opérations de *pattern completion* et *pattern separation* émanent de l'activité de différents sous-champs hippocampiques (le gyrus denté pour l'opération de *pattern separation*; CA3 pour l'opération de *pattern completion*; Yassa et Stark, 2011). Les différentes boucles hippocampiques engagées par le gyrus denté et/ou CA3 vers CA1 pourraient ensuite favoriser les interactions avec le néocortex et amener le cerveau vers un un état multi-réseaux impliquant le DMN et les zones de convergence (voir Braga et al., 2013 pour une description du phénomène d'écho multi-réseaux local). Enfin, l'opération « replay » se manifeste pendant l'état *offline* et concerne des périodes plus ou moins longues de réactualisation spontanée d'informations récemment acquises (Higgins et al., 2020). En termes de dialogues, la consolidation est liée à un système anti-phasique associé à une forte synchronisation du DMN et des structures limbiques et à une plus faible synchronisation entre le DMN et les autres composantes-réseaux tels que les réseaux attentionnels-sensoriels (Sneve et al., 2017). La suppression de l'activité thalamique pourrait médier ces changements de phases, réduisant la transmission d'informations cognitives et sensorielles externes pendant la consolidation et permettant aux régions néocorticales d'être davantage réceptives aux inputs hippocampiques (e.g. Yang et al., 2019).

Plusieurs scénarios possibles dans l'épilepsie temporale

L'observation des modifications anatomo-fonctionnelles présentées par les patients TLE (i.e. atteintes hippocampiques bilatérales, modifications du DMN *offline*, réduction de la synchronisation FPN-DMN *online*) suggère une large perturbation de la dynamique d'internalisation (INT), qui pourrait alors compromettre les différentes opérations de *binding*. Cependant, la normalisation des performances (en terme de nombre d'items rappelés) que nous avons observée après un délai sur le test de mémoire associative verbale chez un patient TLE (Chapitre 2) pose question, notamment d'une préservation des capacités de séparation de patterns permettant l'encodage interne. Des investigations complémentaires permettront alors de préciser les atteintes et surtout – dans quelle mesure – ou à quel niveau ces opérations sont impactées. Pour ce faire, un recueil de données dont les signaux temporels sont plus fins (e.g. EEG intracrânien) et/ou des méthodes d'analyses IRM de différentes fenêtres temporelles apparaissent nécessaires. De même, l'étude de la connectivité effective ou de graphes dirigés, c'est-à-dire de la prise en compte des relations de causalité entre les différents signaux temporels (i.e. temporalité et direction du signal) permettra de clarifier les opérations langage-mémoire impliquées, ainsi que leur mise en défaut. En effet, Numssen et al. (2020) ont montré que les mêmes régions du lobe pariétal peuvent être impliquées dans plusieurs tâches (tâches attentionnelles, sémantiques ou encore de cognition sociale) mais que le pattern de connectivité effective entre ces régions est spécifique aux différentes tâches.

Vers une reconceptualisation de la spécialisation fonctionnelle

Le cadre dynamique et interactif tel que proposé par le modèle LUM et appliqué au syndrome de *binding* relationnel par exemple, amène à reconceptualisation de certaines notions et notamment celle de la spécialisation fonctionnelle. Une région cérébrale ne peut être réduite à une seule fonction cognitive (Bassett et Gazzaniga, 2011; voir également Genon et al., 2018 pour une conceptualisation de l'hippocampe comme un polyèdre fonctionnel avec autant de facettes que de « rôles » dans la cognition). Si l'architecture de l'hippocampe semble spécialisée pour créer des instances séparées et uniques de stimuli à hautes dimensions et partageant des caractéristiques communes (Cowell et al., 2019), des opérations similaires sont réalisées à différents niveaux de la hiérarchie fonctionnelle. En effet, comme le décrivent Hasson et al. (2015), la mémoire fait partie intégrante du fonctionnement de chaque zone corticale. Par exemple un *binding* conjonctif (par conjonction d'attributs perceptif; Jonin et al., 2019) impliqué dans la reconnaissance visuelle demande également une opération de *pattern completion* mais basée sur des représentations différentes. La propriété de *binding* relationnelle n'émerge alors que « collectivement » et en lien avec des interactions entre différents circuits cérébraux. Cette conceptualisation en « réseau » de la spécialisation fonctionnelle ne signifie pas pour autant que toutes les régions présentent une architecture neuro-fonctionnelle similaire ou qu'elles ont une contribution identique. Par exemple, le cortex préfrontal impliqué dans le réseau fronto-pariétal peut être légèrement biaisé sur le plan neuro-fonctionnel en faveur d'opérations de contrôle et de monitoring. L'architecture de l'hippocampe, nous l'avons vu, est propice à la création de liaisons actives

entre des informations multimodales (Ekstrom & Yonelinas, 2020). Ensemble et intégrées dans un vaste réseau, ces régions permettent donc de lier activement, efficacement et avec précision différents éléments, conduisant à un contenu représentationnel de plus en plus riche.

5.2 Conclusion générale et perspectives

En cherchant à évaluer les réorganisations neurocognitives du langage et de la mémoire chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal (TLE), nous nous sommes heurtés au besoin de : (i) (re)définir les interactions langage-mémoire et (ii) préciser les troubles langage-mémoire présentés par ces patients.

Pour faire face au manque de littérature concernant la manière d'appréhender le fonctionnement neurocognitif en interaction et notamment dans les comportements langage-mémoire, nous avons défini un nouveau cadre. Nous avons proposé un modèle neurocognitif et interactif (*Language/Union/Memory* : L∪M) qui théorise et illustre le fonctionnement langage-mémoire de manière inter-reliée et dont les dialogues sont la clé de voûte de la compréhension des interactions langage-mémoire. Les interactions sont envisagées à travers l'étude de différentes opérations neurocognitives, qui présentent l'avantage d'être directement définies par les mécanismes cérébraux latents qu'elles impliquent (cadre neuro-centré), plutôt que par des construits cognitifs directement observables mais peu spécifiques. Ces opérations neurocognitives sont sous-tendues par de vastes réseaux et, plus précisément, par la dynamique spatio-temporelle de ces réseaux. Elles sont également entretenues par la mise en jeu de certaines régions centrales ayant une connectivité et une architecture neuro-fonctionnelle favorable pour sous-tendre de telles opérations.

Nous avons également souligné, au travers de nos études, que des syndromes peuvent émerger lorsque les interactions entre ces fonctions sont impactées. En particulier, nous avons identifié un trouble typique chez les patients TLE, situé à l'intersection langage-mémoire : le syndrome de *binding* relationnel. L'étude de ce trouble peut ainsi directement bénéficier du cadre L∪M proposé. En effet, la redéfinition des liens cerveau-comportement sous le prisme d'une perspective neuro-centrée et basée sur les opérations neurocognitives peut permettre d'affiner la compréhension des troubles présentés par les patients. Plutôt que la description d'un panel de symptômes, l'identification de troubles latents – mieux décrits par les opérations neurocognitives que par les processus cognitifs observables – permet d'émettre de nouvelles hypothèses testables. Par ailleurs, plus que la mémoire de travail ou tout autre construit psychologique comme énoncé au départ de cette thèse (cf. Prologue), ce sont différentes opérations telles que le *binding* relationnel qui unifient les interactions langage-mémoire.

L'évaluation des interactions langage-mémoire dans le cadre interactif proposé dans cette thèse ouvre, en outre, vers des perspectives plus larges et notamment pour l'étude d'autres conditions (post-chirurgie de l'épilepsie) ou d'autres pathologies impliquant des troubles langage-mémoire (comme la maladie d'Alzheimer, les accidents vasculaires cérébraux, l'aphasie/amnésie psychogène ou encore la schizophrénie). De façon analogue à l'étude des interactions inter-fonctions, les phénomènes de neuroplasticité peuvent être abordés dans un cadre neuro-centré et basé sur les propriétés propres aux différents réseaux impactés. En effet, la neuroplasticité (normale ou anormale) ne suit pas de lois aléatoires. Au sein d'un réseau, elle peut s'exercer par exemple en « démasquant » un ensemble de sous-circuits latents pouvant prendre en charge des fonctions ou des opérations suffisamment proches de celles normalement requises (Collignon et al., 2011). Bayrak et al. (2019) ont constaté qu'après un accident vasculaire cérébral (au stade subaigu), les perturbations fonctionnelles les plus prononcées et situées à distance de la région impactée se produisent dans les zones partageant des motifs de connectivité similaires à celles de la zone lésée. Ces observations sont conformes aux études précédentes qui ont montré que le *diaschisis* affecte préférentiellement la connectivité fonctionnelle entre des zones fonctionnellement liées et appartenant à un même réseau donné (Baldassarre et al., 2016; Ovadia-Caro et al., 2013; Siegel et al., 2016). Elles sont également cohérentes avec le fait que les réorganisations fonctionnelles chez les patients TLE, par exemple, ont tendance à concerner les homotopes fonctionnels de l'hémisphère controlatéral (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015). L'évaluation de différents troubles et de différentes formes de neuroplasticités dans le cadre L∪M permettra assurément de faire évoluer le modèle proposé.

Points Clés 5

- Les patients TLE présentent un syndrome de *binding* relationnel, lié à des atteintes de la connectivité anatomo-fonctionnelle mésio-limbique et frontale essentiellement.
- Ce syndrome de *binding* est au cœur des interactions langage-mémoire (L∩M).
- Une (re)conceptualisation des relations inter-fonctions avec une approche neuro-centrée, dynamique et à plusieurs échelles permet de mieux comprendre le fonctionnement langage-mémoire ainsi que ses dysfonctionnements chez les patients.
- Une évaluation plus fine des interactions anatomo-fonctionnelles et dans d'autres pathologies sera profitable pour préciser davantage ces relations inter-fonctions.
- Le modèle L∪M proposé permet une nouvelle taxonomie des pathologies et des troubles neurocognitifs.

Bibliographie

Aboitiz, F., Scheibel, A. B., Fisher, R. S., & Zaidel, E. (1992). Fiber composition of the human corpus callosum. *Brain research*, *598*(1), 143–153 (cité page 99).

Achard, S., Delon-Martin, C., Vertes, P. E., Renard, F., Schenck, M., Schneider, F., Heinrich, C., Kremer, S., & Bullmore, E. T. (2012). Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(50), 20608–20613. https://doi.org/10.1073/pnas.1208933109 (cité page 85)

Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and Cost of Economical Brain Functional Networks. *PLoS Computational Biology*, *3*(2), e17. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017 (cité page 60)

Acheson, D. J., Hamidi, M., Binder, J. R., & Postle, B. R. (2010). A Common Neural Substrate for Language Production and Verbal Working Memory [Publisher: MIT Press]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(6), 1358–1367. https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21519 (cité page 9)

Ahmadi, M. E., Hagler, D., McDonald, C. R., Tecoma, E., Iragui, V., Dale, A. M., & Halgren, E. (2009). Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *American journal of neuroradiology*, *30*(9), 1740–1747 (cité page 104).

Alario, F.-X., Chainay, H., Lehericy, S., & Cohen, L. (2006). The role of the supplementary motor area (SMA) in word production. *Brain Research*, *1076*(1), 129–143. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2005.11.104 (cité page 61)

Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L. L., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2006). Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *8*(3), 593–600. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.01.007 (cité pages 9, 45)

Alessio, A., Pereira, F. R., Sercheli, M. S., Rondina, J. M., Ozelo, H. B., Bilevicius, E., Pedro, T., Covolan, R. J., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2013). Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an fMRI study. *Human brain mapping*, *34*(1), 186–199 (cité pages 26, 64, 85, 98).

Alves, P. N., Foulon, C., Karolis, V., Bzdok, D., Margulies, D. S., Volle, E., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). An improved neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Commun Biol*, *2*(1), 370. https://doi.org/10.1038/s42003-019-0611-3 (cité page 122)

Anderson, B. (2011). There is no Such Thing as Attention [Publisher: Frontiers]. *Frontiers in Psychology*, *2*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00246 (cité page 131)

Andreasen, N. C. (2011). A journey into chaos: creativity and the unconscious. *Mens Sana Monographs*, *9*(1), 42–53. https://doi.org/10.4103/0973-1229.77424 (cité page 65)

Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1316*(1), 29–52. https://doi.org/10.1111/nyas.12360 (cité page 133)

Arfanakis, K., Hermann, B. P., Rogers, B. P., Carew, J. D., Seidenberg, M., & Meyerand, M. E. (2002). Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, *20*(7), 511–519. https://doi.org/10.1016/S0730-725X(02)00509-X (cité page 103)

Assem, M., Blank, I. A., Mineroff, Z., Ademoğlu, A., & Fedorenko, E. (2020). Activity in the fronto-parietal multiple-demand network is robustly associated with individual differences in

working memory and fluid intelligence. *Cortex*, *131*, 1–16. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.06.013 (cité page 133)

Attye, A., Renard, F., Baciu, M., Roger, E., Lamalle, L., Dehail, P., Cassoudesalle, H., & Calamante, F. (2020). TractLearn: a geodesic learning framework for quantitative analysis of brain bundles [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Press]. *medRxiv*, 2020.05.27.20113027. https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20113027 (cité pages 108, 111, 112, 119, 125)

Aung, W. Y., Mar, S., & Benzinger, T. L. (2013). Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging in medicine*, *5*(5), 427–440. https://doi.org/10.2217/iim.13.49 (cité pages 102, 105)

Avanzini, G., Manganotti, P., Meletti, S., Moshé, S. L., Panzica, F., Wolf, P., & Capovilla, G. (2012). The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia*, *53*(5), 771–778 (cité pages 19, 21, 22).

Avoli, M., & de Curtis, M. (2011). GABAergic synchronization in the limbic system and its role in the generation of epileptiform activity. *Progress in Neurobiology*, *95*(2), 104–132. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.07.003 (cité page 21)

Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2015). What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Reviews in the Neurosciences*, *26*(3), 323–341. https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074 (cité pages 63, 66, 106, 142)

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory (G. H. Bower, Ed.). In G. H. Bower (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press. https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1. (cité pages 55, 57)

Balachandra, A. R., Kaestner, E., Bahrami, N., Reyes, A., Lalani, S., Macari, A. C., Paul, B. M., Bonilha, L., & McDonald, C. R. (2020). Clinical utility of structural connectomics in predicting memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, e2424–e2435 (cité pages 123, 124).

Baldassano, C., Chen, J., Zadbood, A., Pillow, J. W., Hasson, U., & Norman, K. A. (2017). Discovering Event Structure in Continuous Narrative Perception and Memory. *Neuron*, *95*(3), 709–721.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.041 (cité page 98)

Baldassarre, A., Ramsey, L. E., Siegel, J. S., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2016). Brain connectivity and neurological disorders after stroke: *Current Opinion in Neurology*, *29*(6), 706–713. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000396 (cité page 142)

Baldwin, J. M. (1896). A New Factor in Evolution. *The American Naturalist*, *30*(355), 536–553. https://doi.org/10.1086/276428 (cité page 6)

Ballet, G. (1890). *Die innerliche Sprache und die verchiedenen Formen der Aphasie.* (Deuticke.). (cité pages 55, 58).

Balter, S., Lin, G., Leyden, K. M., Paul, B. M., & McDonald, C. R. (2019). Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, *193*, 31–44. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.06.002 (cité page 64)

Bancaud, J., & Talairach, J. (1973). Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy. *Revue d'oto-neuro-ophtalmologie*, *45*(4), 315 (cité page 63).

Banjac, S., Roger, E., Cousin, É., Perrone-Bertolotti, M., Haldin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Minotti, L., Kahane, P., & Baciu, M. (2020). Interactive mapping of language and memory with the GE2REC protocol. *Brain Imaging and Behavior*. https://doi.org/10.1007/s11682-020-00355-x (cité page 73)

Barajas, R. F., Hess, C. P., Phillips, J. J., Morze, C. J. V., Yu, J. P., Chang, S. M., Nelson, S. J., McDermott, M. W., Berger, M. S., & Cha, S. (2013). Super-Resolution Track Density Imaging of Glioblastoma: Histopathologic Correlation [Publisher: American Journal of Neuroradiology

Section: Brain]. *American Journal of Neuroradiology*, *34*(7), 1319–1325. https://doi.org/10.3174/ajnr.A3400 (cité page 119)

Barnett, A. J., Reilly, W., Dimsdale-Zucker, H., Mizrak, E., Reagh, Z., & Ranganath, C. (2020). Organization of cortico-hippocampal networks in the human brain. [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Section: New Results]. *bioRxiv*, 2020.06.09.142166 (cité pages 59, 86, 137, 138).

Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain [Number: 7 Publisher: Nature Publishing Group]. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(7), 419–429. https://doi.org/10.1038/nrn3950 (cité page 7)

Barry, D. N., & Maguire, E. A. (2019). Remote Memory and the Hippocampus: A Constructive Critique. *Trends in Cognitive Sciences*, *23*(2), 128–142. https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.11.005 (cité page 98)

Bartha-Doering, L., & Trinka, E. (2014). The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia*, *55*(10), 1512–1525. https://doi.org/10.1111/epi.12743 (cité page 42)

Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Bénar, C. (2017). Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis [Publisher: John Wiley & Sons, Ltd]. *Epilepsia*, *58*(7), 1131–1147. https://doi.org/10.1111/epi.13791 (cité page 20)

Bartolomei, F., Wendling, F., Bellanger, J.-J., Régis, J., & Chauvel, P. (2001). Neural networks involving the medial temporal structures in temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *112*(9), 1746–1760. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00591-0 (cité page 20)

Barttfeld, P., Uhrig, L., Sitt, J. D., Sigman, M., Jarraya, B., & Dehaene, S. (2015). Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(3), 887–892. https://doi.org/10.1073/pnas.1418031112 (cité page 87)

Bassett, D. S., & Bullmore, E. T. (2017). Small-World Brain Networks Revisited. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 499–516 (cité page 60).

Bassett, D. S., & Gazzaniga, M. S. (2011). Understanding complexity in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(5), 200–209. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.03.006 (cité page 140)

Baxendale, S., Wilson, S. J., Baker, G. A., Barr, W., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., Langfitt, J., Reuner, G., Rzezak, P., Samson, S., & Smith, M.-L. (2019). Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1684/epd.2019.1065]. *Epileptic Disorders*, *21*(3), 221–234. https://doi.org/10.1684/epd.2019.1065 (cité pages 26, 27)

Bayrak, Ş., Khalil, A. A., Villringer, K., Fiebach, J. B., Villringer, A., Margulies, D. S., & Ovadia-Caro, S. (2019). The impact of ischemic stroke on connectivity gradients. *NeuroImage: Clinical*, *24*, 101947. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101947 (cité page 142)

Bell, B. D. (2006). WMS-III Logical Memory Performance after a Two-Week Delay in Temporal Lobe Epilepsy and Control Groups [Publisher: Routledge _eprint: https://doi.org/10.1080/13803390500434367]. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(8), 1435–1443. https://doi.org/10.1080/13803390500434367 (cité page 43)

Ben-Ari, Y., Crepel, V., & Represa, A. (2008). Seizures beget seizures in temporal lobe epilepsies: the boomerang effects of newly formed aberrant kainatergic synapses. *Epilepsy currents*, *8*(3), 68–72 (cité pages 22, 105, 120).

Benedek, M., Jauk, E., Beaty, R. E., Fink, A., Koschutnig, K., & Neubauer, A. C. (2016). Brain mechanisms associated with internally directed attention and self-generated thought

[Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Scientific Reports*, *6*(1), 22959. https://doi.org/10.1038/srep22959 (cité page 133)

Benjamin, D. J., Berger, J. O., Johannesson, M., Nosek, B. A., Wagenmakers, E.-J., Berk, R., Bollen, K. A., Brembs, B., Brown, L., Camerer, C., Cesarini, D., Chambers, C. D., Clyde, M., Cook, T. D., De Boeck, P., Dienes, Z., Dreber, A., Easwaran, K., Efferson, C., . . . Johnson, V. E. (2018). Redefine statistical significance. *Nature Human Behaviour*, *2*(1), 6–10. https://doi.org/10.1038/s41562-017-0189-z (cité page 35)

Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human brain mapping*, *31*(3), 378–390 (cité page 102).

Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bernhardt, B. C., & Schrader, D. (2011). Advances in MRI for'cryptogenic'epilepsies. *Nature reviews neurology*, *7*(2), 99–108 (cité page 24).

Bernasconi, N., Duchesne, S., Janke, A., Lerch, J., Collins, D., & Bernasconi, A. (2004). Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, *23*(2), 717–723 (cité page 104).

Bernhardt, B. C., Bernasconi, N., Hong, S.-J., Dery, S., & Bernasconi, A. (2016). Subregional Mesiotemporal Network Topology Is Altered in Temporal Lobe Epilepsy. *Cerebral Cortex*, *26*(7), 3237–3248. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv166 (cité page 24)

Bernhardt, B. C., Chen, Z., He, Y., Evans, A. C., & Bernasconi, N. (2011). Graph-Theoretical Analysis Reveals Disrupted Small-World Organization of Cortical Thickness Correlation Networks in Temporal Lobe Epilepsy. *Cerebral Cortex*, *21*(9), 2147–2157. https://doi.org/10.1093/cercor/bhq291 (cité page 64)

Bertola, L., Mota, N. B., Copelli, M., Rivero, T., Diniz, B. S., Romano-Silva, M. A., Ribeiro, S., & Malloy-Diniz, L. F. (2014). Graph analysis of verbal fluency test discriminate between patients with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal elderly controls [Publisher: Frontiers]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00185 (cité page 44)

Berwick, R. C., Friederici, A. D., Chomsky, N., & Bolhuis, J. J. (2013). Evolution, brain, and the nature of language. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(2), 89–98. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.002 (cité page 8)

Besseling, R. M. H., Jansen, J. F. A., Overvliet, G. M., Vaessen, M. J., Braakman, H. M. H., Hofman, P. A. M., Aldenkamp, A. P., & Backes, W. H. (2012). Tract Specific Reproducibility of Tractography Based Morphology and Diffusion Metrics [Publisher: Public Library of Science]. *PLOS ONE*, *7*(4), e34125. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034125 (cité page 119)

Besson, P., Bandt, S. K., Proix, T., Lagarde, S., Jirsa, V. K., Ranjeva, J.-P., Bartolomei, F., & Guye, M. (2017). Anatomic consistencies across epilepsies: a stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain*, *140*(10), 2639–2652. https://doi.org/10.1093/brain/awx181 (cité page 86)

Bettus, G., Bartolomei, F., Confort-Gouny, S., Guedj, E., Chauvel, P., Cozzone, P. J., Ranjeva, J.-P., & Guye, M. (2010). Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*(10), 1147–1154. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.191460 (cité pages 64, 86)

Binder, J. R. (2012). fMRI of Language Systems: Methods and Applications (S. H. Faro & F. B. Mohamed, Eds.). In S. H. Faro & F. B. Mohamed (Eds.), *Functional Neuroradiology: Principles and Clinical Applications*. Boston, Springer-Verlag. (cité page 61).

Binder, J. R., & Desai, R. H. (2011). The neurobiology of semantic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(11), 527–536. https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.10.001 (cité pages 133, 134)

Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where Is the Semantic System? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. *Cerebral Cortex*, *19*(12), 2767–2796. https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055 (cité page 61)

Blinkov, S. (1955). *Special features of the structure of the human brain.* (Moscow: Medgiz.). (cité page 56).

Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*(6407), 31–39 (cité page 21).

Blom-Smink, M., Verly, M., Spielmann, K., Smits, M., Ribbers, G. M., & van de Sandt-Koenderman, M. W. M. E. (2020). Change in Right Inferior Longitudinal Fasciculus Integrity Is Associated With Naming Recovery in Subacute Poststroke Aphasia [Publisher: SAGE Publications Inc STM]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 1545968320940982. https://doi.org/10.1177/1545968320940982 (cité page 122)

Bloom, J. S., & Hynd, G. W. (2005). The Role of the Corpus Callosum in Interhemispheric Transfer of Information: Excitation or Inhibition? *Neuropsychology Review*, *15*(2), 59–71. https://doi.org/10.1007/s11065-005-6252-y (cité page 99)

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bien, C. G., Cendes, F., Coras, R., Cross, J. H., Jacques, T. S., Kahane, P., Mathern, G. W., Miyata, H., Moshé, S. L., Oz, B., Özkara, Ç., Perucca, E., … Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, *54*(7), 1315–1329. https://doi.org/10.1111/epi.12220 (cité page 23)

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., Jacques, T. S., Avanzini, G., Barkovich, A. J., Battaglia, G., Becker, A., Cepeda, C., Cendes, F., Colombo, N., Crino, P., Cross, J. H., Delalande, O., Dubeau, F., Duncan, J., … Spreafico, R. (2011). The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, *52*(1), 158–174. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x (cité page 20)

Boeckx, C. A., & Benítez-Burraco, A. (2014). The shape of the human language-ready brain. *Frontiers in psychology*, *5*, 282. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00282 (cité page 131)

Bolt, T., Nomi, J. S., Rubinov, M., & Uddin, L. Q. (2017). Correspondence between evoked and intrinsic functional brain network configurations [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hbm.23500]. *Human Brain Mapping*, *38*(4), 1992–2007. https://doi.org/10.1002/hbm.23500 (cité page 59)

Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Vollmar, C., Powell, R. H. W., Symms, M. R., McEvoy, A. W., Micallef, C., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2012). Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: Results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*, *53*(4), 639–650. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03433.x (cité page 64)

Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G. U., Joseph, J. E., Spampinato, M. V., Edwards, J. C., & Tabesh, A. (2012). Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(9), 903–909. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302476 (cité page 86)

Bora, E., & Meletti, S. (2016). Social cognition in temporal lobe epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior*, *60*, 50–57. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.024 (cité page 27)

Boucetta, S., Crochet, S., Chauvette, S., Seigneur, J., & Timofeev, I. (2013). Extracellular Ca2+ fluctuations in vivo affect afterhyperpolarization potential and modify firing patterns of

neocortical neurons. *Experimental Neurology*, *245*, 5–14. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.12.001 (cité page 21)

Boyer, P. (2008). Evolutionary economics of mental time travel? *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(6), 219–224. https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.03.003 (cité page 133)

Braga, R. M., & Buckner, R. L. (2017). Parallel Interdigitated Distributed Networks within the Individual Estimated by Intrinsic Functional Connectivity. *Neuron*, *95*(2), 457–471.e5. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.06.038 (cité page 59)

Braga, R. M., DiNicola, L. M., & Buckner, R. L. (2019). Situating the Left-Lateralized Language Network in the Broader Organization of Multiple Specialized Large-Scale Distributed Networks [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Section: New Results]. *bioRxiv*, 2019.12.11.873174. https://doi.org/10.1101/2019.12.11.873174 (cité pages 132, 134)

Braga, R. M., Sharp, D. J., Leeson, C., Wise, R. J. S., & Leech, R. (2013). Echoes of the Brain within Default Mode, Association, and Heteromodal Cortices. *Journal of Neuroscience*, *33*(35), 14031–14039. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0570-13.2013 (cité page 139)

Brissart, H., & Maillard, L. (2018). *Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: Approche clinique et pratique* [Google-Books-ID: H_JuDwAAQBAJ]. De Boeck Supérieur. (cité pages 26, 27).

Broca, P. (1861). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bull Soc Anthropo*, 235–238 (cité page 58).

Broca, P. (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, *6*(1), 377–393. https://doi.org/10.3406/bmsap.1865.9495 (cité page 55)

Brown-Schmidt, S., & Duff, M. C. (2016). Memory and Common Ground Processes in Language Use. *Top Cogn Sci*, *8*(4), 722–736. https://doi.org/10.1111/tops.12224 (cité page 7)

Buckner, R. L. (2012). The serendipitous discovery of the brain's default network. *NeuroImage*, *62*(2), 1137–1145. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.035 (cité page 58)

Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease (A. Kingstone & M. B. Miller, Eds.). In A. Kingstone & M. B. Miller (Eds.), *Annals of the New York Academy of Sciences: Vol. 1124. The year in cognitive neuroscience 2008*. New York, Blackwell Publishing. (cité page 133).

Buckner, R. L., & Krienen, F. M. (2013). The evolution of distributed association networks in the human brain [Publisher: Elsevier]. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(12), 648–665. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.017 (cité page 134)

Bullmore, E., & Sporns, O. (2012). The economy of brain network organization. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(5), 336–349. https://doi.org/10.1038/nrn3214 (cité page 88)

Bullock, D., Takemura, H., Caiafa, C. F., Kitchell, L., McPherson, B., Caron, B., & Pestilli, F. (2019). Associative white matter connecting the dorsal and ventral posterior human cortex. *Brain Structure and Function*, *224*(8), 2631–2660. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01907-8 (cité page 122)

Buzsáki, G. (2020). The Brain–Cognitive Behavior Problem: A Retrospective. *eNeuro*, *7*(4). https://doi.org/10.1523/ENEURO.0069-20.2020 (cité page 131)

Bzdok, D., Altman, N., & Krzywinski, M. (2018). Statistics versus machine learning. *Nature Methods*, *15*(4), 233–234. https://doi.org/10.1038/nmeth.4642 (cité page 125)

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*, *17*(1), 85 (cité page 64).

Caciagli, L., Bernasconi, A., Wiebe, S., Koepp, M. J., Bernasconi, N., & Bernhardt, B. C. (2017). A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology*, *89*(5), 506–516. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004176 (cité page 24)

Calamante, F. (2017). Track-weighted imaging methods: extracting information from a streamlines tractogram. *Magma (New York, N.Y.)*, *30*(4), 317–335. https://doi.org/10.1007/s10334-017-0608-1 (cité page 119)

Calamante, F., Smith, R. E., Tournier, J.-D., Raffelt, D., & Connelly, A. (2015). Quantification of voxel-wise total fibre density: Investigating the problems associated with track-count mapping. *NeuroImage*, *117*, 284–293. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.070 (cité page 119)

Calamante, F., Tournier, J.-D., Heidemann, R. M., Anwander, A., Jackson, G. D., & Connelly, A. (2011). Track density imaging (TDI): Validation of super resolution property. *NeuroImage*, *56*(3), 1259–1266. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.059 (cité pages 108, 119)

Calhoun, V. D., & Sui, J. (2016). Multimodal fusion of brain imaging data: A key to finding the missing link(s) in complex mental illness. *Biological psychiatry : cognitive neuroscience and neuroimaging*, *1*(3), 230–244. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.12.005 (cité page 130)

Caligiuri, M. E., Labate, A., Cherubini, A., Mumoli, L., Ferlazzo, E., Aguglia, U., Quattrone, A., & Gambardella, A. (2016). Integrity of the corpus callosum in patients with benign temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *57*(4), 590–596 (cité pages 104, 106).

Cammarota, M., Losi, G., Chiavegato, A., Zonta, M., & Carmignoto, G. (2013). Fast spiking interneuron control of seizure propagation in a cortical slice model of focal epilepsy. *The Journal of Physiology*, *591*(4), 807–822. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.238154 (cité page 20)

Campbell, K. L., & Tyler, L. K. (2018). Language-related domain-specific and domain-general systems in the human brain. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *21*, 132–137. https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.04.008 (cité page 4)

Campo, P., Garrido, M. I., Moran, R. J., Maestú, F., García-Morales, I., Gil-Nagel, A., del Pozo, F., Dolan, R. J., & Friston, K. J. (2012). Remote Effects of Hippocampal Sclerosis on Effective Connectivity during Working Memory Encoding: A Case of Connectional Diaschisis? *Cerebral Cortex*, *22*(6), 1225–1236. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr201 (cité pages 46, 85)

Cao, H., Plichta, M. M., Schäfer, A., Haddad, L., Grimm, O., Schneider, M., Esslinger, C., Kirsch, P., Meyer-Lindenberg, A., & Tost, H. (2014). Test–retest reliability of fMRI-based graph theoretical properties during working memory, emotion processing, and resting state. *NeuroImage*, *84*, 888–900. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.013 (cité pages 73, 74)

Carrera, E., & Tononi, G. (2014). Diaschisis: past, present, future. *Brain*, *137*(9), 2408–2422. https://doi.org/10.1093/brain/awu101 (cité pages 46, 85, 121)

Carruthers, P. (2013). Mindreading in Infancy. *Mind & Language*, 141–172 (cité page 7).

Catani, M., Dell'Acqua, F., Bizzi, A., Forkel, S. J., Williams, S. C., Simmons, A., Murphy, D. G., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). Beyond cortical localization in clinico-anatomical correlation. *Cortex*, *48*(10), 1262–1287. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.001 (cité page 96)

Catani, M., Dell'Acqua, F., & Thiebaut de Schotten, M. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724–1737. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001 (cité pages 97, 98)

Catani, M., Mesulam, M. M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C., Thompson, C. K., Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Weintraub, S., & Rogalski, E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, *136*(8), 2619–2628. https://doi.org/10.1093/brain/awt163 (cité page 96)

Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2012). *Atlas of human brain connections*. Oxford University Press. (cité pages 95–97).

Cearns, M., Hahn, T., & Baune, B. T. (2019). Recommendations and future directions for supervised machine learning in psychiatry [Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Translational Psychiatry*, *9*(1), 1–12. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0607-2 (cité page 124)

Chang, Y.-H. A., Kemmotsu, N., Leyden, K. M., Kucukboyaci, N. E., Iragui, V. J., Tecoma, E. S., Kansal, L., Norman, M. A., Compton, R., Ehrlich, T. J., Uttarwar, V. S., Reyes, A., Paul, B. M., & McDonald, C. R. (2017). Multimodal imaging of language reorganization in patients with left temporal lobe epilepsy. *Brain and language*, *170*, 82–92. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.03.012 (cité page 123)

Chauvière, L. (2020). Update on temporal lobe-dependent information processing, in health and disease [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ejn.14594]. *European Journal of Neuroscience*, *51*(11), 2159–2204. https://doi.org/10.1111/ejn.14594 (cité page 137)

Chierchia, G. (2010). Mass nouns, vagueness and semantic variation. *Synthese*, *174*(1), 99–149. https://doi.org/10.1007/s11229-009-9686-6 (cité page 131)

Cho, K.-O., Lybrand, Z. R., Ito, N., Brulet, R., Tafacory, F., Zhang, L., Good, L., Ure, K., Kernie, S. G., Birnbaum, S. G., Scharfman, H. E., Eisch, A. J., & Hsieh, J. (2015). Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nature Communications*, *6*, 6606. https://doi.org/10.1038/ncomms7606 (cité page 105)

Chomsky, N. (1995). Language and Nature. *Mind*, *104*(413), 1–61. https://doi.org/10.1093/mind/104.413.1 (cité page 131)

Chomsky, N. (2013). Problems of projection. *Lingua*, *130*, 33–49. https://doi.org/10.1016/j.lingua.2012.12.003 (cité pages 131, 135)

Clark, H. H., & Marshall, C. R. (1981). Definite Reference and Mutual Knowledge (A. K. Joshi, B. L. Webber, & I. A. Sag, Eds.). In A. K. Joshi, B. L. Webber, & I. A. Sag (Eds.), *Elements of discourse understanding*. Cambridge, Cambridge University Press. (cité page 7).

Cocchi, L., Zalesky, A., Fornito, A., & Mattingley, J. B. (2013). Dynamic cooperation and competition between brain systems during cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 493–501. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.006 (cité pages 61, 87, 134)

Cocuzza, C. V., Ito, T., Schultz, D., Bassett, D. S., & Cole, M. W. (2020). Flexible Coordinator and Switcher Hubs for Adaptive Task Control [Publisher: Society for Neuroscience Section: Research Articles]. *Journal of Neuroscience*, *40*(36), 6949–6968. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2559-19.2020 (cité page 134)

Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*. https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008 (cité page 58)

Cole, M. W., Bassett, D. S., Power, J. D., Braver, T. S., & Petersen, S. E. (2014). Intrinsic and Task-Evoked Network Architectures of the Human Brain. *Neuron*, *83*(1), 238–251. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.014 (cité page 65)

Cole, M. W., Ito, T., Bassett, D. S., & Schultz, D. H. (2016). Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *Nature Neuroscience*, *19*(12), 1718–1726. https://doi.org/10.1038/nn.4406 (cité pages 65, 75)

Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature Neuroscience*, *16*(9), 1348–1355. https://doi.org/10.1038/nn.3470 (cité page 86)

Collignon, O., Champoux, F., Voss, P., & Lepore, F. (2011). Sensory rehabilitation in the plastic brain, In *Progress in Brain Research*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00003-5. (cité page 142)

Concha, L., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2005). Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, *57*(2), 188–196 (cité page 103).

Concha, L., Kim, H., Bernasconi, A., Bernhardt, B. C., & Bernasconi, N. (2012). Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, WNL.0b013e31826170b6. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826170b6 (cité page 24)

Concha, L., Livy, D. J., Beaulieu, C., Wheatley, B. M., & Gross, D. W. (2010). In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroscience*, *30*(3), 996–1002 (cité page 104).

Constantinescu, A. O., O'Reilly, J. X., & Behrens, T. E. J. (2016). Organizing conceptual knowledge in humans with a gridlike code. *Science*, *352*(6292), 1464–1468. https://doi.org/10.1126/science.aaf0941 (cité page 134)

Conti, F., & Manzoni, T. (1994). The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behavioural brain research*, *64*(1), 37–53 (cité page 99).

Conway, M. A., & Loveday, C. (2015). Remembering, imagining, false memories & personal meanings. *Consciousness and Cognition*, *33*, 574–581. https://doi.org/10.1016/j.concog.2014.12.002 (cité pages 6, 9)

Cooper, R. A., & Ritchey, M. (2020). Progression from Feature-Specific Brain Activity to Hippocampal Binding during Episodic Encoding. *J. Neurosci.*, *40*(8), 1701–1709. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1971-19.2019 (cité page 139)

Corballis, M. C. (2019). Minimalism and Evolution. *Front. Commun.*, *4*, 46. https://doi.org/10.3389/fcomm.2019.00046 (cité page 6)

Cousin, E., Peyrin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Le Bas, J.-F., & Baciu, M. (2007). Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by a phonological and a semantic task. *European Journal of Radiology*, *63*(2), 274–285. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.01.030 (cité page 61)

Covington, N. V., & Duff, M. C. (2016). Expanding the Language Network: Direct Contributions from the Hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, *20*(12), 869–870. https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.10.006 (cité page 9)

Cowan, N. (1998). *Attention and Memory: An Integrated Framework* [Google-Books-ID: 5T7kNhh9zyMC]. Oxford University Press. (cité page 57).

Cowell, R. A., Barense, M. D., & Sadil, P. S. (2019). A Roadmap for Understanding Memory: Decomposing Cognitive Processes into Operations and Representations. *eNeuro*, *6*(4), ENEURO.0122–19.2019. https://doi.org/10.1523/ENEURO.0122-19.2019 (cité pages 46, 130, 131, 137, 140)

Crossley, N. A., Mechelli, A., Scott, J., Carletti, F., Fox, P. T., McGuire, P., & Bullmore, E. T. (2014). The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, *137*(8), 2382–2395. https://doi.org/10.1093/brain/awu132 (cité page 85)

Ćurčić-Blake, B., Ford, J. M., Hubl, D., Orlov, N. D., Sommer, I. E., Waters, F., Allen, P., Jardri, R., Woodruff, P. W., David, O., Mulert, C., Woodward, T. S., & Aleman, A. (2017). Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. *Progress in Neurobiology*, *148*, 1–20. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.002 (cité page 3)

Damoiseaux, J. S., Smith, S. M., Witter, M. P., Sanz-Arigita, E. J., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2009). White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Human Brain Mapping*, *30*(4), 1051–1059 (cité page 102).

Danker, J. F., & Anderson, J. R. (2010). The ghosts of brain states past: Remembering reactivates the brain regions engaged during encoding. *Psychological Bulletin*, *136*(1), 87–102. https://doi.org/10.1037/a0017937 (cité page 62)

Darwin, C. (1871). *The Descent of Man and Selection in Relation to Sex, 2nd Edn*. New York, NY, Appleton. (cité page 6).

David, L. S., & Topolnik, L. (2017). Target-specific alterations in the VIP inhibitory drive to hippocampal GABAergic cells after status epilepticus. *Experimental Neurology*, *292*, 102–112. https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.03.007 (cité page 21)

De Witte, E., Van Hecke, W., Dua, G., De Surgeloose, D., Moens, M., & Marien, P. (2014). Atypical cerebral language dominance in a right-handed patient: An anatomoclinical study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 12–21 (cité page 125).

de Curtis, M., & Avoli, M. (2015). Initiation, propagation, and termination of partial (focal) seizures. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *5*(7), a022368 (cité page 20).

de Saussure, F. (1916). Cours de linguistique générale. (cité page 3).

de Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., Oppenheim, C., Chiron, C., & Chassoux, F. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: Mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage*, *58*(4), 1131–1138. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.086 (cité page 98)

Dejerine, J., & Dejerine-Klumpke, A. (1895). Anatomie des centres nerveux: Méthodes générales d'étude-embryologie-histogénèse et histologie. *Anatomie du cerveau*, *1* (cité pages 55, 58, 96).

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images: DO 80*. Paris, France, Éd. du Centre de psychologie appliquée. (cité page 28).

DeSalvo, M. N., Douw, L., Takaya, S., Liu, H., & Stufflebeam, S. M. (2014). Task-dependent reorganization of functional connectivity networks during visual semantic decision making [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/brb3.286]. *Brain and Behavior*, *4*(6), 877–885. https://doi.org/10.1002/brb3.286 (cité page 65)

DeVore, I., & Tooby, J. (1987). The reconstruction of hominid behavioral evolution through strategic modeling (WG Kinzey), 183–237 (cité page 6).

Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379–386. https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001 (cité page 98)

Dick, A. S., Bernal, B., & Tremblay, P. (2014). The Language Connectome: New Pathways, New Concepts. *The Neuroscientist*, *20*(5), 453–467. https://doi.org/10.1177/1073858413513502 (cité pages 56, 97)

Dingledine, R., Varvel, N. H., & Dudek, F. E. (2014). When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis?, In *Issues in clinical epileptology: a view from the bench*. Springer. (cité page 120).

DiNicola, L. M., Braga, R. M., & Buckner, R. L. (2020). Parallel Distributed Networks Dissociate Episodic and Social Functions Within the Individual. *Journal of Neurophysiology*, *123*(3), 1144–1179 (cité page 135).

Dohmatob, E., Dumas, G., & Bzdok, D. (2020). Dark Control: The Default Mode Network as a Reinforcement Learning Agent. *Human Brain Mapping*, 38 (cité pages 134, 137).

Doucet, G. E., He, X., Sperling, M. R., Sharan, A., & Tracy, J. I. (2017). From "rest" to language task: Task activation selects and prunes from broader resting-state network [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hbm.23539]. *Human Brain Mapping*, 2540–2552 (cité pages 64, 85).

Doucet, G. E., Lee, W. H., & Frangou, S. (2019). Evaluation of the spatial variability in the major resting-state networks across human brain functional atlases [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hbm.24722]. *Human Brain Mapping*, *40*(15), 4577–4587. https://doi.org/10.1002/hbm.24722 (cité pages 59, 133)

Doucet, G. E., Pustina, D., Skidmore, C., Sharan, A., Sperling, M. R., & Tracy, J. I. (2015). Resting-state functional connectivity predicts the strength of hemispheric lateralization for language processing in temporal lobe epilepsy and normals. *Human Brain Mapping*, *36*(1), 288–303. https://doi.org/10.1002/hbm.22628 (cité page 64)

Dresp, B. (1999). The cognitive impenetrability hypothesis: Doomsday for the unity of the cognitive neurosciences? [Publisher: Cambridge University Press]. *Behavioral and Brain Sciences*, *22*(3), 375–376. https://doi.org/10.1017/S0140525X99322020 (cité page 55)

Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Cachia, A., Mangin, J. F., Le Bihan, D., & Dehaene-Lambertz, G. (2009). Structural Asymmetries in the Infant Language and Sensori-Motor Networks. *Cerebral Cortex*, *19*(2), 414–423. https://doi.org/10.1093/cercor/bhn097 (cité page 98)

Dubois, J., Dehaene-Lambertz, G., Mangin, J.-F., Le Bihan, D., Hüppi, P. S., & Hertz-Pannier, L. (2012). Neurophysiologie clinique: développement cérébral du nourrisson et imagerie par résonance magnétique. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *42*(1), 1–9 (cité page 102).

Dubois, J., Hertz-Pannier, L., Dehaene-Lambertz, G., Cointepas, Y., & Le Bihan, D. (2006). Assessment of the early organization and maturation of infants' cerebral white matter fiber bundles: a feasibility study using quantitative diffusion tensor imaging and tractography. *Neuroimage*, *30*(4), 1121–1132 (cité page 101).

Duff, M. C., & Brown-Schmidt, S. (2012). The hippocampus and the flexible use and processing of language. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00069 (cité page 86)

Duff, M. C., Covington, N. V., Hilverman, C., & Cohen, N. J. (2020). Semantic Memory and the Hippocampus: Revisiting, Reaffirming, and Extending the Reach of Their Critical Relationship. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00471 (cité page 45)

Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited. *Neuropsychologia*, *46*(4), 927–934. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.025 (cité page 56)

Duffau, H. (2017). A two-level model of interindividual anatomo-functional variability of the brain and its implications for neurosurgery. *Cortex*, *86*, 303–313 (cité page 101).

Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, *256*(3), 382–389. https://doi.org/10.1007/s00415-009-0053-9 (cité pages 99, 121)

Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: Proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language*, *131*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011 (cité pages 55, 56, 97, 100)

Dumas de la Roque, A., Oppenheim, C., Chassoux, F., Rodrigo, S., Beuvon, F., Daumas-Duport, C., Devaux, B., & Meder, J.-F. (2005). Diffusion tensor imaging of partial intractable epilepsy. *European Radiology*, *15*(2), 279–285. https://doi.org/10.1007/s00330-004-2578-8 (cité page 103)

Duncan, J. (2010). The multiple-demand (MD) system of the primate brain: mental programs for intelligent behaviour. *Trends in Cognitive Sciences*, *14*(4), 172–179. https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.004 (cité page 63)

Dupont, S., Samson, Y., Moortele, P.-F. V. d., Samson, S., Poline, J.-B., Hasboun, D., Bihan, D. L., & Baulac, M. (2002). Bilateral hemispheric alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *73*(5), 478–485. https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.478 (cité page 42)

Duvernoy, H. M., Cattin, F., & Risold, P.-Y. (2013). *The Human Hippocampus*. Berlin, Heidelberg, Springer, Berlin Heidelberg. (cité page 98).

Ebbinghaus, H. (1885). *Uber das gedachtnis: untersuchungen zur experimentellen psychologie.* (Duncker & Humblot). (cité page 3).

Ekstrom, A. D., & Yonelinas, A. P. (2020). Precision, binding, and the hippocampus: Precisely what are we talking about? *Neuropsychologia*, *138*, 107341. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107341 (cité page 141)

Ellmore, T. M., Pieters, T. A., & Tandon, N. (2011). Dissociation between diffusion MR tractography density and strength in epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, *93*(2-3), 197–203. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.11.009 (cité page 119)

Elverman, K. H., Resch, Z. J., Quasney, E. E., Sabsevitz, D. S., Binder, J. R., & Swanson, S. J. (2019). Temporal lobe epilepsy is associated with distinct cognitive phenotypes. *Epilepsy & Behavior*, *96*, 61–68. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.015 (cité page 46)

Engel, J. (2013). *Seizures and epilepsy* (Vol. 83). Oxford University Press. (cité page 19).

Englot, D. J., D'Haese, P.-F., Konrad, P. E., Jacobs, M. L., Gore, J. C., Abou-Khalil, B. W., & Morgan, V. L. (2017). Functional connectivity disturbances of the ascending reticular activating system in temporal lobe epilepsy [Publisher: NIH Public Access]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *88*(11), 925. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315732 (cité page 87)

Englot, D. J., Hinkley, L. B., Kort, N. S., Imber, B. S., Mizuiri, D., Honma, S. M., Findlay, A. M., Garrett, C., Cheung, P. L., Mantle, M., Tarapore, P. E., Knowlton, R. C., Chang, E. F., Kirsch, H. E., & Nagarajan, S. S. (2015). Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*, *138*(8), 2249–2262. https://doi.org/10.1093/brain/awv130 (cité page 87)

Erickson, R. L., Paul, L. K., & Brown, W. S. (2014). Verbal learning and memory in agenesis of the corpus callosum. *Neuropsychologia*, *60*, 121–130. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.003 (cité page 99)

Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, 33–46 (cité page 9).

Esclapez, M., Hirsch, J. C., Ben-Ari, Y., & Bernard, C. (1999). Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *Journal of Comparative Neurology*, *408*(4), 449–460 (cité page 22).

Everts, R., Simon Harvey, A., Lillywhite, L., Wrennall, J., Abbott, D. F., Gonzalez, L., Kean, M., Jackson, G. D., & Anderson, V. (2010). Language lateralization correlates with verbal memory performance in children with focal epilepsy. *Epilepsia*, *51*(4), 627–638. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02406.x (cité page 3)

Exton-McGuinness, M. T., Lee, J. L., & Reichelt, A. C. (2015). Updating memories—The role of prediction errors in memory reconsolidation. *Behavioural Brain Research*, *278*, 375–384. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.011 (cité page 131)

Fame, R. M., MacDonald, J., & Macklis, J. (2011). Development, Specification, and Diversity of Callosal Projection Neurons. *Trends in neurosciences*, 41–50 (cité page 123).

Fiebig, F., & Lansner, A. (2014). Memory consolidation from seconds to weeks: a three-stage neural network model with autonomous reinstatement dynamics. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *8*, 64. https://doi.org/10.3389/fncom.2014.00064 (cité page 138)

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., & Glynn, M. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482 (cité page 19).

Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., & Roulet Perez, E. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522–530 (cité page 19).

Flechsig, P. E. (1876). *Die Leitungsbahnen im Gehirn und Rückenmark des Menschen, auf Grund entwickelungsgeschichtlicher Untersuchungen*. Engelmann. (cité page 101).

Flechsig, P. E. (1901). Developmental (Myelogenetic) Localisation of the Cerebral Cortex in the Human Subject. (The Lancet), 1027–1028 (cité page 101).

Fodor, J. A. (1983). *The Modularity of Mind* [Google-Books-ID: 0vg0AwAAQBAJ]. MIT Press. (cité page 55).

Forkel, S., Friedrich, P., Thiebaut de Schotten, M., & Howells, H. (2020). White matter variability, cognition, and disorders: a systematic review. *medRxiv* (cité page 98).

Fornito, A., Harrison, B. J., Zalesky, A., & Simons, J. S. (2012). Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(31), 12788–12793. https://doi.org/10.1073/pnas.1204185109 (cité pages 74, 86)

Fornito, A., Zalesky, A., & Breakspear, M. (2015). The connectomics of brain disorders. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(3), 159–172. https://doi.org/10.1038/nrn3901 (cité page 85)

Foscolo, S., Periot, O., Rodrigo, S., Schmitt, E., Brocard, S., & Braun, M. (2007). NR-WS-5 Les faisceaux uncine et longitudinal inferieur dans l'epilepsie temporale : etude preliminaire en tractographie. *Journal de Radiologie*, *88*(10), 1549–1550. https://doi.org/10.1016/S0221-0363(07)81777-X (cité page 103)

Foster, C. M., Kennedy, K. M., Hoagey, D. A., & Rodrigue, K. M. (2019). The role of hippocampal subfield volume and fornix microstructure in episodic memory across the lifespan. *Hippocampus*, *29*(12), 1206–1223. https://doi.org/10.1002/hipo.23133 (cité page 121)

Frank, B., Hurley, L., Scott, T. M., Olsen, P., Dugan, P., & Barr, W. B. (2018). Machine learning as a new paradigm for characterizing localization and lateralization of neuropsychological test data in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *86*, 58–65. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.006 (cité page 42)

Freyschlag, C. F., & Duffau, H. (2014). Awake brain mapping of cortex and subcortical pathways in brain tumor surgery. *Journal of neurosurgical sciences*, *58*(4), 199–213 (cité page 56).

Friederici, A. D., Rüschemeyer, S.-A., Hahne, A., & Fiebach, C. J. (2003). The Role of Left Inferior Frontal and Superior Temporal Cortex in Sentence Comprehension: Localizing Syntactic and Semantic Processes. *Cerebral Cortex*, *13*(2), 170–177. https://doi.org/10.1093/cercor/13.2.170 (cité page 61)

Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiological reviews*, *91*(4), 1357–1392 (cité page 62).

Friederici, A. D. (2012). The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(5), 262–268. https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.04.001 (cité pages 56, 97)

Friston, K., & Kiebel, S. (2009). Predictive coding under the free-energy principle [Publisher: Royal Society]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 1211–1221 (cité page 7).

Gales, J. M., Jehi, L., Nowacki, A., & Prayson, R. A. (2017). The role of histopathologic subtype in the setting of hippocampal sclerosis–associated mesial temporal lobe epilepsy. *Human Pathology*, *63*, 79–88. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.02.013 (cité page 23)

Gall, F. J. (1818). *Anatomie et physiologie du systême nerveux en général, et du cerveau en particulier: avec des observations sur la possibilité de reconnoitre plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leurs têtes* [Google-Books-ID: CfCzDJS6oYcC]. F. Schoell. (cité page 55).

Galovic, M., van Dooren, V. Q. H., Postma, T., Vos, S. B., Caciagli, L., Borzì, G., Rosillo, J. C., Vuong, K. A., de Tisi, J., Nachev, P., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2019). Progressive Cortical Thinning in Patients With Focal Epilepsy. *JAMA neurology*. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1708 (cité page 24)

Garbelli, R., Milesi, G., Medici, V., Villani, F., Didato, G., Deleo, F., D'Incerti, L., Morbin, M., Mazzoleni, G., Giovagnoli, A. R., Parente, A., Zucca, I., Mastropietro, A., & Spreafico, R. (2012). Blurring in patients with temporal lobe epilepsy: clinical, high-field imaging and ultrastructural study [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, *135*(8), 2337–2349. https://doi.org/10.1093/brain/aws149 (cité page 23)

Gazzaniga, M. S. (1983). Reply to Levy and to Zaidel. *The American Psychologist*, *38*(5), 547–549 (cité page 96).

Gazzaniga, M. S., & Bizzi, E. (Eds.). (2009). *The cognitive neurosciences* (4. ed) [OCLC: 297494728]. Cambridge, Mass., MIT Press. (cité page 62).

Geib, B. R., Stanley, M. L., Wing, E. A., Laurienti, P. J., & Cabeza, R. (2017). Hippocampal Contributions to the Large-Scale Episodic Memory Network Predict Vivid Visual Memories. *Cerebral Cortex*, *27*(1), 680–693. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv272 (cité page 139)

Genon, S., Reid, A., Langner, R., Amunts, K., & Eickhoff, S. B. (2018). How to Characterize the Function of a Brain Region. *Trends in Cognitive Sciences*, *22*(4), 350–364. https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.01.010 (cité pages 46, 140)

Gentner, D. (2010). Psychology in Cognitive Science: 1978–2038 [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1756-8765.2010.01103.x]. *Topics in Cognitive Science*, *2*(3), 328–344. https://doi.org/10.1111/j.1756-8765.2010.01103.x (cité page 55)

Geschwind, N. (1969). Anatomy and the Higher Functions of the Brain (R. S. Cohen & M. W. Wartofsky, Eds.). In R. S. Cohen & M. W. Wartofsky (Eds.), *Proceedings of the Boston Colloquium for the Philosophy of Science 1966/1968*. Dordrecht, Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-010-3378-7_3. (cité page 58)

Geschwind, N. (1979). Specializations of the Human Brain [Publisher: Scientific American, a division of Nature America, Inc.]. *Scientific American*, *241*(3), 180–201 (cité page 56).

Gibson, E. M., Purger, D., Mount, C. W., Goldstein, A. K., Lin, G. L., Wood, L. S., Inema, I., Miller, S. E., Bieri, G., & Zuchero, J. B. (2014). Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science*, *344*(6183), 1252304 (cité page 101).

Glasser, M. F., Coalson, T. S., Robinson, E. C., Hacker, C. D., Harwell, J., Yacoub, E., Ugurbil, K., Andersson, J., Beckmann, C. F., Jenkinson, M., Smith, S. M., & Van Essen, D. C. (2016). A multi-modal parcellation of human cerebral cortex [Number: 7615 Publisher: Nature Publishing Group]. *Nature*, *536*(7615), 171–178. https://doi.org/10.1038/nature18933 (cité page 59)

Glickstein, M., & Berlucchi, G. (2008). Classical disconnection studies of the corpus callosum. *Cortex*, *44*(8), 914–927 (cité page 95).

Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. Marseille, DE BOECK UNIVERSITE. (cité page 28).

Godwin, D., Barry, R. L., & Marois, R. (2015). Breakdown of the brain's functional network modularity with awareness [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*(12), 3799–3804. https://doi.org/10.1073/pnas.1414466112 (cité page 87)

Gold, B. T., Jiang, Y., Powell, D. K., & Smith, C. D. (2012). Multimodal Imaging Evidence for Axonal and Myelin Deterioration in Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *31*(s3), S19–S31. https://doi.org/10.3233/JAD-2012-112165 (cité page 102)

Gordon, E. M., Laumann, T. O., Marek, S., Raut, R. V., Gratton, C., Newbold, D. J., Greene, D. J., Coalson, R. S., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., Petersen, S. E., Dosenbach, N. U. F., & Nelson, S. M. (2020). Default-mode network streams for coupling to language and control systems [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*(29), 17308–17319. https://doi.org/10.1073/pnas.2005238117 (cité pages 59, 134)

Goucha, T., Zaccarella, E., & Friederici, A. (2017). A revival of Homo loquens as a builder of labeled structures: Neurocognitive considerations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *81*, 213–224. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.036 (cité pages 131, 135)

Grewe, P., Neu, D., Aengenendt, J., Woermann, F. G., Mertens, M., Bien, C. G., & Kissler, J. (2020). Rhinal and hippocampal contributions to spontaneous inter-item binding and verbal memory recall: Evidence from temporal lobe epilepsy. *Cortex*, *124*, 204–216. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.11.015 (cité page 44)

Gross, D. W., Concha, L., & Beaulieu, C. (2006). Extratemporal White Matter Abnormalities in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Demonstrated with Diffusion Tensor Imaging. *Epilepsia*, *47*(8), 1360–1363. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00603.x (cité page 104)

Haag, A., & Bonelli, S. (2013). Clinical application of language and memory fMRI in epilepsy. *Epileptologie*, *30*, 101–8 (cité page 64).

Hagmann, P. (2005). *From Diffusion Mri to Brain Connectomics* (Doctoral dissertation). EPFL. (cité page 3).

Hagoort, P. (2016). MUC (Memory, Unification, Control): A Model on the Neurobiology of Language Beyond Single Word Processing. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407794-2.00028-6. (cité page 135)

Hall, P., Marron, J. S., & Neeman, A. (2005). Geometric representation of high dimension, low sample size data [_eprint: https://rss.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1467-9868.2005.00510.x]. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology)*, *67*(3), 427–444. https://doi.org/10.1111/j.1467-9868.2005.00510.x (cité pages 111, 130)

Hamati-Haddad, A., & Abou-Khalil, B. (1998). Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology*, *50*(4), 917–922. https://doi.org/10.1212/WNL.50.4.917 (cité page 23)

Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Network Analysis of the Default Mode Network Using Functional Connectivity MRI in Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (90). https://doi.org/10.3791/51442 (cité page 86)

Hasson, U., Chen, J., & Honey, C. J. (2015). Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(6), 304–313. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.006 (cité page 140)

Hatton, S. N., Huynh, K. H., Bonilha, L., Abela, E., Alhusaini, S., Altmann, A., Alvim, M. K. M., Balachandra, A. R., Bartolini, E., Bender, B., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Bernhardt, B.,

Bargallo, N., Caldairou, B., Caligiuri, M. E., Carr, S. J. A., Cavalleri, G. L., Cendes, F., … McDonald, C. R. (2020). White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: an ENIGMA-Epilepsy study [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, *143*(8), 2454–2473. https://doi.org/10.1093/brain/awaa200 (cité pages 103, 106, 118, 120, 121)

Hayes, D. J., & Huxtable, A. G. (2012). Interpreting Deactivations in Neuroimaging. *Frontiers in Psychology*, *3*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00027 (cité page 78)

Head, D., Buckner, R. L., Shimony, J. S., Williams, L. E., Akbudak, E., Conturo, T. E., McAvoy, M., Morris, J. C., & Snyder, A. Z. (2004). Differential Vulnerability of Anterior White Matter in Nondemented Aging with Minimal Acceleration in Dementia of the Alzheimer Type: Evidence from Diffusion Tensor Imaging. *Cerebral Cortex*, *14*(4), 410–423. https://doi.org/10.1093/cercor/bhh003 (cité page 102)

Hearne, L. J., Cocchi, L., Zalesky, A., & Mattingley, J. B. (2017). Reconfiguration of Brain Network Architectures between Resting-State and Complexity-Dependent Cognitive Reasoning. [Publisher: Society for Neuroscience]. *The Journal of Neuroscience*, 8399 (cité page 73).

Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior: A neurophysiological approach*. Wiley.[JH]. (cité page 101).

Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2012). Clinical neuropsychology in epilepsy, In *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7. (cité pages 26, 28)

Helmstaedter, C., & Witt, J.-A. (2017). Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, *49*, 83–89. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017 (cité page 28)

Herbet, G., & Duffau, H. (2020). Revisiting the functional anatomy of the human brain: Toward a meta-networking theory of cerebral functions. *Physiological Reviews*. https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2019 (cité pages 61, 65, 87)

Hermann, B., Loring, D. W., & Wilson, S. (2017). Paradigm Shifts in the Neuropsychology of Epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, *23*(9-10), 791–805. https://doi.org/10.1017/S1355617717000650 (cité page 26)

Hervé, P.-Y., Zago, L., Petit, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2013). Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends in cognitive sciences*, *17*(2), 69–80 (cité pages 62, 100, 101, 123).

Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(5), 393–402. https://doi.org/10.1038/nrn2113 (cité pages 62, 98)

Higgins, C., Liu, Y., Vidaurre, D., Kurth-Nelson, Z., Dolan, R., Behrens, T., & Woolrich, M. (2020). Replay bursts coincide with activation of the default mode and parietal alpha network [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Section: New Results]. *bioRxiv*, 2020.06.23.166645. https://doi.org/10.1101/2020.06.23.166645 (cité pages 138, 139)

Hilgetag, C. C., & Goulas, A. (2020). 'Hierarchy' in the organization of brain networks [Publisher: Royal Society]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *375*(1796), 20190319. https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0319 (cité pages 57, 59, 60)

Hinkley, L. B. N., Marco, E. J., Brown, E. G., Bukshpun, P., Gold, J., Hill, S., Findlay, A. M., Jeremy, R. J., Wakahiro, M. L., Barkovich, A. J., Mukherjee, P., Sherr, E. H., & Nagarajan, S. S. (2016). The Contribution of the Corpus Callosum to Language Lateralization [Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles]. *Journal of Neuroscience*, *36*(16), 4522–4533. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3850-14.2016 (cité page 122)

Holdnack, J. A., Zhou, X., Larrabee, G. J., Millis, S. R., & Salthouse, T. A. (2011). Confirmatory Factor Analysis of the WAIS-IV/WMS-IV: [Publisher: SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA]. *Assessment*. https://doi.org/10.1177/1073191110393106 (cité page 48)

Holland, D., Kuperman, J. M., & Dale, A. M. (2010). Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *NeuroImage*, *50*(1), 175–183. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.044 (cité page 107)

Hoppe, C., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, *48*(s9), 26–29 (cité pages 27, 28).

Horstmann, M.-T., Bialonski, S., Noennig, N., Mai, H., Prusseit, J., Wellmer, J., Hinrichs, H., & Lehnertz, K. (2010). State dependent properties of epileptic brain networks: Comparative graph–theoretical analyses of simultaneously recorded EEG and MEG. *Clinical Neurophysiology*, *121*(2), 172–185. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.013 (cité page 64)

Horton, W. S. (2007). The influence of partner-specific memory associations on language production: Evidence from picture naming. *Language and Cognitive Processes*, *22*(7), 1114–1139. https://doi.org/10.1080/01690960701402933 (cité page 7)

Howard, C. E., Andrés, P., Broks, P., Noad, R., Sadler, M., Coker, D., & Mazzoni, G. (2010). Memory, metamemory and their dissociation in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, *48*(4), 921–932. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.11.011 (cité page 43)

Hula, W. D., Panesar, S., Gravier, M. L., Yeh, F.-C., Dresang, H. C., Dickey, M. W., & Fernandez-Miranda, J. C. (2020). Structural white matter connectometry of word production in aphasia: an observational study [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, *143*(8), 2532–2544. https://doi.org/10.1093/brain/awaa193 (cité page 122)

Humphreys, G. F., & Lambon Ralph, M. A. (2015). Fusion and Fission of Cognitive Functions in the Human Parietal Cortex. *Cereb. Cortex*, *25*(10), 3547–3560. https://doi.org/10.1093/cercor/bhu198 (cité page 133)

Huth, A. G., de Heer, W. A., Griffiths, T. L., Theunissen, F. E., & Gallant, J. L. (2016). Natural speech reveals the semantic maps that tile human cerebral cortex. *Nature*, *532*(7600), 453–458. https://doi.org/10.1038/nature17637 (cité pages 42, 133)

Hwang, K., Bertolero, M. A., Liu, W. B., & D'Esposito, M. (2017). The Human Thalamus Is an Integrative Hub for Functional Brain Networks. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *37*(23), 5594–5607. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0067-17.2017 (cité page 87)

Illman, N. A., Kemp, S., Souchay, C., Morris, R. G., & Moulin, C. J. A. (2016). Assessing a metacognitive account of associative memory impairments in temporal lobe epilepsy [Publisher: Hindawi Limited]. *Epilepsy Research and Treatment* (cité page 43).

Imamura, H., Matsumoto, R., Takaya, S., Nakagawa, T., Shimotake, A., Kikuchi, T., Sawamoto, N., Kunieda, T., Mikuni, N., & Miyamoto, S. (2016). Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, *120*, 65–72 (cité page 104).

Ius, T., Angelini, E., Schotten, M. T. D., Mandonnet, E., & Duffau, H. (2011). Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas. *NeuroImage*, *56*(3). https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.022 (cité pages 101, 103)

Jaimes-Bautista, A. G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I. E., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2015). Semantic Processing Impairment in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, *2015*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2015/746745 (cité pages 3, 9, 22, 26)

Jasper, H. H. (1969). Basic Mechanisms of the Epilepsies (cité page 21).

Jenssen, S., Gracely, E. J., & Sperling, M. R. (2006). How Long Do Most Seizures Last? A Systematic Comparison of Seizures Recorded in the Epilepsy Monitoring Unit. *Epilepsia*, *47*(9), 1499–1503. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00622.x (cité page 19)

Jeong, W., Chung, C. K., & Kim, J. S. (2015). Episodic memory in aspects of large-scale brain networks. *Front. Hum. Neurosci.*, *9*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00454 (cité page 133)

Jeurissen, B., Leemans, A., Tournier, J.-D., Jones, D. K., & Sijbers, J. (2013). Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging: Prevalence of Multifiber Voxels in WM. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2747–2766. https://doi.org/10.1002/hbm.22099 (cité page 105)

Ji, J. L., Spronk, M., Kulkarni, K., Repovš, G., Anticevic, A., & Cole, M. W. (2019). Mapping the human brain's cortical-subcortical functional network organization. *NeuroImage*, 35–57 (cité pages 59, 133, 134).

Jirsa, V. K., Stacey, W. C., Quilichini, P. P., Ivanov, A. I., & Bernard, C. (2014). On the nature of seizure dynamics. *Brain*, *137*(8), 2210–2230. https://doi.org/10.1093/brain/awu133 (cité page 19)

Jiruska, P., & De Curtis, M. (2014). *Modern Concepts of Focal Epileptic Networks* [Google-Books-ID: VGNzAwAAQBAJ]. Elsevier. (cité pages 19, 21).

Jokel, R., Seixas Lima, B., Fernandez, A., & Murphy, K. J. (2019). Language in Amnestic Mild Cognitive Impairment and Dementia of Alzheimer's Type: Quantitatively or Qualitatively Different? [Publisher: Karger Publishers]. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, *9*(1), 136–151. https://doi.org/10.1159/000496824 (cité page 3)

Joliot, M., Jobard, G., Naveau, M., Delcroix, N., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Mellet, E., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2015). AICHA: An atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. *Journal of Neuroscience Methods*, *254*, 46–59. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013 (cité page 66)

Jones, D. K., Knösche, T. R., & Turner, R. (2013). White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage*, *73*, 239–254. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.081 (cité pages 105, 106)

Jones, J. E., Hermann, B. P., Barry, J. J., Gilliam, F. G., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2003). Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *4*, 31–38. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.019 (cité page 25)

Jonin, P.-Y., Calia, C., Muratot, S., Belliard, S., Duché, Q., Barbeau, E. J., & Parra, M. A. (2019). Refining understanding of working memory buffers through the construct of binding: Evidence from a single case informs theory and clinical practise. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *112*, 37–57. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.011 (cité pages 44, 137, 140)

Kahane, P., & Bartolomei, F. (2010). Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x]. *Epilepsia*, *51*(s1), 59–62. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x (cité pages 20, 23)

Kahane, P., Landré, E., Minotti, L., Francione, S., & Ryvlin, P. (2006). The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disorders*, *8*(2), 16–26 (cité page 19).

Kanner, A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *15*(1), 83–87. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.034 (cité page 25)

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). The Boston Naming Test. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. (cité page 28).

Karolis, V. R., Corbetta, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2019). The architecture of functional lateralisation and its relationship to callosal connectivity in the human brain [Number: 1

Publisher: Nature Publishing Group]. *Nature Communications*, *10*(1), 1417. https://doi.org/10.1038/s41467-019-09344-1 (cité page 123)

Kawaguchi, Y. (1992). Receptor subtypes involved in callosally-induced postsynaptic potentials in rat frontal agranular cortex in vitro. *Experimental brain research*, *88*(1), 33–40 (cité page 99).

Keller, S. S., Glenn, G. R., Weber, B., Kreilkamp, B. A. K., Jensen, J. H., Helpern, J. A., Wagner, J., Barker, G. J., Richardson, M. P., & Bonilha, L. (2017). Preoperative automated fibre quantification predicts postoperative seizure outcome in temporal lobe epilepsy. [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, 68–82 (cité page 125).

Keller, S. S., Schoene-Bake, J.-C., Gerdes, J. S., Weber, B., & Deppe, M. (2012). Concomitant fractional anisotropy and volumetric abnormalities in temporal lobe epilepsy: cross-sectional evidence for progressive neurologic injury. *PloS one*, *7*(10), e46791 (cité pages 103, 104, 121).

Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Biswal, B. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Competition between functional brain networks mediates behavioral variability. *NeuroImage*, *39*(1), 527–537. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.008 (cité page 86)

Kim, H., Yi, S., Son, E. I., & Kim, J. (2004). Lateralization of Epileptic Foci by Neuropsychological Testing in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychology*, *18*(1), 141–151. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.141 (cité page 42)

Kingsley, P. (2006). Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. (Wiley Online Library). *Concepts in Magnetic Resonance* (cité page 105).

Kiran, S. (2012). What Is the Nature of Poststroke Language Recovery and Reorganization? *ISRN Neurology*, *2012*, 1–13. https://doi.org/10.5402/2012/786872 (cité page 100)

Klemfuss, J. Z. (2015). Differential Contributions of Language Skills to Children's Episodic Recall. *Journal of Cognition and Development*, *16*(4), 608–620. https://doi.org/10.1080/15248372.2014.952415 (cité page 4)

Kobow, K., & Blümcke, I. (2017). Epigenetics in epilepsy. *Neuroscience Letters*. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.01.012 (cité page 25)

Konishi, M., McLaren, D. G., Engen, H., & Smallwood, J. (2015). Shaped by the Past: The Default Mode Network Supports Cognition that Is Independent of Immediate Perceptual Input [Publisher: Public Library of Science]. *PLOS ONE*, *10*(6), e0132209. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132209 (cité page 133)

Kramer, M. A., & Cash, S. S. (2012). Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist*, *18*(4), 360–372. https://doi.org/10.1177/1073858411422754 (cité pages 19, 21)

Kramer, M. A., Eden, U. T., Kolaczyk, E. D., Zepeda, R., Eskandar, E. N., & Cash, S. S. (2010). Coalescence and Fragmentation of Cortical Networks during Focal Seizures [Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles]. *Journal of Neuroscience*, *30*(30), 10076–10085. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6309-09.2010 (cité page 20)

Krestel, H., Annoni, J.-M., & Jagella, C. (2013). White matter in aphasia: A historical review of the Dejerines' studies. *Brain and Language*. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.019 (cité page 96)

Krienen, F. M., Tu, P.-C., & Buckner, R. L. (2010). Clan Mentality: Evidence That the Medial Prefrontal Cortex Responds to Close Others. *Journal of Neuroscience*, *30*(41), 13906–13915. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2180-10.2010 (cité page 134)

Kuhn, T. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions.* (University of Chicago Press, Vol. 2) [Publisher:]. (cité page 55).

Kurita, T., Sakurai, K., Takeda, Y., Horinouchi, T., & Kusumi, I. (2016). Very Long-Term Outcome of Non-Surgically Treated Patients with Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis:

A Retrospective Study. *PLOS ONE*, *11*(7), e0159464. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159464 (cité page 25)

Kuruba, R., Hattiangady, B., & Shetty, A. K. (2009). Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *14*(1, Supplement 1), 65–73. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.08.020 (cité page 22)

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x]. *Epilepsia*, *51*(6), 1069–1077. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x (cité page 25)

Labache, L., Joliot, M., Saracco, J., Jobard, G., Hesling, I., Zago, L., Mellet, E., Petit, L., Crivello, F., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2019). A SENtence Supramodal Areas AtlaS (SENSAAS) based on multiple task-induced activation mapping and graph analysis of intrinsic connectivity in 144 healthy right-handers. *Brain Structure and Function*, *224*(2), 859–882. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1810-2 (cité page 66)

Larivière, S., Weng, Y., Wael, R. V. d., Frauscher, B., Wang, Z., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Schrader, D. V., Zhang, Z., & Bernhardt, B. C. (2020). Functional connectome contractions in temporal lobe epilepsy: microstructural underpinnings and associations to surgical outcome [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Section: New Results]. *bioRxiv*, 756494. https://doi.org/10.1101/756494 (cité pages 24, 88)

Larsen, S. F., Schrauf, R. W., Fromholt, P., & Rubin, D. C. (2002). Inner speech and bilingual autobiographical memory: A Polish-Danish cross-cultural study. *Memory*, *10*(1), 45–54. https://doi.org/10.1080/09658210143000218 (cité page 4)

Lau, E. F., Gramfort, A., Hämäläinen, M. S., & Kuperberg, G. R. (2013). Automatic Semantic Facilitation in Anterior Temporal Cortex Revealed through Multimodal Neuroimaging. *J. Neurosci.*, *33*(43), 17174–17181. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1018-13.2013 (cité pages 61, 133)

Le Bihan, D., Breton, E., Lallemand, D., Grenier, P., Cabanis, E., & Laval-Jeantet, M. (1986). MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, *161*(2), 401–407 (cité page 102).

Leek, N. J., Kreilkamp, B. A. K., Neason, M., Bezenac, C. d., Ziso, B., Elkommos, S., Das, K., Marson, A. G., & Keller, S. S. (2020). Thalamohippocampal atrophy in focal epilepsy of unknown cause at the time of diagnosis [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Press]. *medRxiv*, 2020.07.24.20159368 (cité pages 22, 129).

Lehéricy, S., Cohen, L., Bazin, B., Samson, S., Giacomini, E., Rougetet, R., Hertz-Pannier, L., Le Bihan, D., Marsault, C., & Baulac, M. (2000). Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology*, *54*(8), 1625–1633 (cité page 117).

Lehner, E., & D'Argembeau, A. (2016). The role of personal goals in autonoetic experience when imagining future events. *Consciousness and Cognition*, *42*, 267–276. https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.04.002 (cité page 6)

Levelt, W. J. M. (1989). *Speaking: From intention to articulation*. Cambridge, MA, MIT Press. (cité page 55).

Levitan, S., & Reggia, J. A. (2000). A computational model of lateralization and asymmetries in cortical maps. *Neural computation*, *12*(9), 2037–2062. https://doi.org/10.1162/089976600300015051 (cité page 123)

Levy, J. (1983). Language, cognition, and the right hemisphere: A response to Gazzaniga [Place: US Publisher: American Psychological Association]. *American Psychologist*, *38*(5), 538–541. https://doi.org/10.1037/0003-066X.38.5.538 (cité page 96)

Leyden, K., Kucukboyaci, N., Puckett, O., Lee, D., Loi, R., Paul, B., & McDonald, C. (2015). What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 247 (cité pages 106, 123).

Liao, W., Ji, G.-J., Xu, Q., Wei, W., Wang, J., Wang, Z., Yang, F., Sun, K., Jiao, Q., Richardson, M. P., Zang, Y.-F., Zhang, Z., & Lu, G. (2016). Functional Connectome before and following Temporal Lobectomy in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. [Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Scientific Reports*, 23153 (cité page 64).

Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., Luo, C., Lu, G., & Chen, H. (2010). Altered Functional Connectivity and Small-World in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *PLOS ONE*, *5*(1), e8525. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008525 (cité page 64)

Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, (7), 433–484 (cité page 56).

Lieb, J. P., Dasheiff, R. M., & Engel, J. (1991). Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*, *32*(6), 822–837 (cité page 104).

Lin, J. J., Riley, J. D., Juranek, J., & Cramer, S. C. (2008). Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *82*(2), 162–170. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.07.020 (cité page 121)

Lœvenbruck, H., Grandchamp, R., Rapin, L., Nalborczyk, L., Dohen, M., Perrier, P., Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2018). A cognitive neuroscience view of inner language: to predict and to hear, see, feel (P. Langland-Hassan & A. Vicente, Eds.). In P. Langland-Hassan & A. Vicente (Eds.), *Inner Speech: New Voices*. Oxford, Oxford University Press. (cité page 98).

Lomber, S. G., Meredith, M. A., & Kral, A. (2010). Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nature neuroscience*, *13*(11), 1421–1427 (cité page 101).

Lomlomdjian, C., Múnera, C. P., Low, D. M., Terpiluk, V., Solís, P., Abusamra, V., & Kochen, S. (2017). The right hemisphere's contribution to discourse processing: A study in temporal lobe epilepsy. *Brain and Language*, *171*, 31–41. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.001 (cité page 27)

Loring, D. W., Lowenstein, D. H., Barbaro, N. M., Fureman, B. E., Odenkirchen, J., Jacobs, M. P., Austin, J. K., Dlugos, D. J., French, J. A., Gaillard, W. D., Hermann, B. P., Hesdorffer, D. C., Roper, S. N., Van Cott, A. C., Grinnon, S., & Stout, A. (2011). Common data elements in epilepsy research: development and implementation of the NINDS epilepsy CDE project. *Epilepsia*, *52*(6), 1186–1191. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03018.x (cité page 27)

Loring, D. W., Strauss, E., Hermann, B. P., Barr, W. B., Perrine, K., Trenerry, M. R., Chelune, G., Westerveld, M., Lee, G. P., Meador, K. J., & Bowden, S. C. (2008). Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(3), 394–400. https://doi.org/10.1017/S1355617708080582 (cité page 42)

Luders, H. O. (2008). *Textbook of Epilepsy Surgery* [Google-Books-ID: 7brLBQAAQBAJ]. CRC Press. (cité pages 19, 25).

Lunven, M., Thiebaut de Schotten, M., Bourlon, C., Duret, C., Migliaccio, R., Rode, G., & Bartolomeo, P. (2015). White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain*, *138*(3), 746–760 (cité page 100).

Luria, A. (1973). *The working brain: An introduction to neuropsychology.* (USA: Basic Books). (cité page 48).

Lyksborg, M., Siebner, H. R., Sørensen, P. S., Blinkenberg, M., Parker, G. J. M., Dogonowski, A.-M., Garde, E., Larsen, R., & Dyrby, T. B. (2014). Secondary Progressive and Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Leads to Motor-Related Decreased Anatomical Connectivity [Publisher: Public Library of Science]. *PLOS ONE*, *9*(4), e95540. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095540 (cité page 119)

MacDonald, M. C. (2013). How language production shapes language form and comprehension [Publisher: Frontiers]. *Frontiers in Psychology*, *4*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00226 (cité page 8)

Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N.-k., & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 386–400 (cité page 102).

Malmgren, K., & Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis—origins and imaging. *Epilepsia*, *53*(s4), 19–33 (cité page 22).

Malpighi, M. (1666). *The Human Brain and Spinal Cord* (De cerebri cortice.). Bologna: Montius. (cité page 101).

Mandonnet, E., Sarubbo, S., & Petit, L. (2018). The Nomenclature of Human White Matter Association Pathways: Proposal for a Systematic Taxonomic Anatomical Classification. *Frontiers in Neuroanatomy*, 94 (cité page 95).

Mann, M., & Pons, G. (2008). Drug resistance in partial epilepsy: epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics and therapeutical aspects. *Neuro-chirurgie*, *54*(3), 259–264. https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.018 (cité page 25)

Manohar, S. G., Zokaei, N., Fallon, S. J., Vogels, T. P., & Husain, M. (2019). Neural mechanisms of attending to items in working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *101*, 1–12. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.017 (cité pages 137, 138)

Margulies, D. S., Ghosh, S. S., Goulas, A., Falkiewicz, M., Huntenburg, J. M., Langs, G., Bezgin, G., Eickhoff, S. B., Castellanos, F. X., Petrides, M., Jefferies, E., & Smallwood, J. (2016). Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(44), 12574–12579. https://doi.org/10.1073/pnas.1608282113 (cité pages 57, 58, 78, 134)

Marian, V., & Neisser, U. (2000). Language-Dependent Recall of Autobiographical Memories. *Journal of Experimental Psychology: General*, *126*(3), 361–368 (cité page 4).

Marner, L., Nyengaard, J. R., Tang, Y., & Pakkenberg, B. (2003). Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *The Journal of Comparative Neurology*, *462*(2), 144–152. https://doi.org/10.1002/cne.10714 (cité page 102)

Marquand, A. F., Rezek, I., Buitelaar, J., & Beckmann, C. F. (2016). Understanding Heterogeneity in Clinical Cohorts Using Normative Models: Beyond Case-Control Studies. *Biological Psychiatry*, *80*(7), 552–561. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.023 (cité page 124)

Matthen, M. (2005). *Seeing, Doing, and Knowing: A Philosophical Theory of Sense Perception*. Oxford, Oxford University Press. (cité page 133).

Mayanagi, Y., Watanabe, E., & Kaneko, Y. (1996). Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia*, *37*(s3), 57–60 (cité page 104).

Mayeux, R., Brandt, J., Rosen, J., & Benson, D. F. (1980). Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *30*(2), 120–120. https://doi.org/10.1212/WNL.30.2.120 (cité page 27)

Mazoyer, B., Zago, L., Jobard, G., Crivello, F., Joliot, M., Perchey, G., Mellet, E., Petit, L., & Tzourio-Mazoyer, N. (2014). Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language

in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One*, *9*(6), e101165 (cité page 62).

McAndrews, M. P., & Cohn, M. (2012). Neuropsychology in Temporal Lobe Epilepsy: Influences from Cognitive Neuroscience and Functional Neuroimaging. https://doi.org/10.1155/2012/925238. (cité page 27)

McClelland, J., & Rogers, T. (2003). The parallel distributed processing approach to semantic cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 310–322 (cité page 57).

McCormick, C., Protzner, A. B., Barnett, A. J., Cohn, M., Valiante, T. A., & McAndrews, M. P. (2014). Linking DMN connectivity to episodic memory capacity: What can we learn from patients with medial temporal lobe damage? *NeuroImage: Clinical*, *5*, 188–196. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.05.008 (cité page 133)

McCormick, D. A., & Contreras, D. (2001). On The Cellular and Network Bases of Epileptic Seizures. *Annual Review of Physiology*, *63*(1), 815–846. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.63.1.815 (cité page 22)

McInnes, L., Healy, J., & Melville, J. (2018). UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction. *arXiv* (cité page 111).

Medina, L. S., Bernal, B., & Ruiz, J. (2007). Role of Functional MR in Determining Language Dominance in Epilepsy and Nonepilepsy Populations: A Bayesian Analysis [Publisher: Radiological Society of North America]. *Radiology*, *242*(1), 94–100. https://doi.org/10.1148/radiol.2421050677 (cité page 63)

Meilă, M. (2007). Comparing clusterings—an information based distance. *Journal of Multivariate Analysis*, *98*(5), 873–895. https://doi.org/10.1016/j.jmva.2006.11.013 (cité page 74)

Mennes, M., Kelly, C., Colcombe, S., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2013). The Extrinsic and Intrinsic Functional Architectures of the Human Brain Are Not Equivalent. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *23*(1), 223–229. https://doi.org/10.1093/cercor/bhs010 (cité page 61)

Mesulam, M. (1998). From sensation to cognition. [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, 1013–1052 (cité page 57).

Mesulam, M.-M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Annals of Neurology*, *28*(5), 597–613. https://doi.org/10.1002/ana.410280502 (cité page 59)

Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of behavioral and cognitive neurology*. Oxford University Press. (cité pages 58, 96, 97).

Metternich, B., Buschmann, F., Wagner, K., Schulze-Bonhage, A., & Kriston, L. (2014). Verbal Fluency in Focal Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *24*(2), 200–218. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9255-8 (cité page 27)

Mill, R. D., Ito, T., & Cole, M. W. (2017). From connectome to cognition: The search for mechanism in human functional brain networks. *NeuroImage*, *160*, 124–139. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.060 (cité page 65)

Milner, B. (1970). Memory and the medial temporal regions of the brain. *Biology of memory*, *23*, 31–59 (cité page 42).

Miozzo, M., & Hamberger, M. J. (2015). Preserved meaning in the context of impaired naming in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, *29*(2), 274–281. https://doi.org/10.1037/neu0000097 (cité page 43)

Mittner, M., Hawkins, G. E., Boekel, W., & Forstmann, B. U. (2017). A Neural Model of Mind Wandering: (Trends in Cognitive Sciences 20, 570-578, 2016). *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(6), 489. https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.008 (cité page 87)

Mohr, H., Wolfensteller, U., Betzel, R. F., Mišić, B., Sporns, O., Richiardi, J., & Ruge, H. (2016). Integration and segregation of large-scale brain networks during short-term task automatization [Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Nature Communications*, *7*(1), 13217. https://doi.org/10.1038/ncomms13217 (cité page 73)

Molnar, C. (2018). *Interpretable Machine Learning*. Leanpub. (cité page 30).

Moniz, E., & Lima, A. (1936). *Premiers essais de phycho-chirurgie: twechnique et résultats*. (cité page 95).

Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu. Rev. Psychol.*, *67*(1), 105–134. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733 (cité page 9)

Moussa, M. N., Steen, M. R., Laurienti, P. J., & Hayasaka, S. (2012). Consistency of Network Modules in Resting-State fMRI Connectome Data. *PLOS ONE*, *7*(8), e44428. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044428 (cité page 59)

Muhlhofer, W., Tan, Y.-L., Mueller, S. G., & Knowlton, R. (2017). MRI-negative temporal lobe epilepsy—What do we know? [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/epi.13699]. *Epilepsia*, *58*(5), 727–742. https://doi.org/10.1111/epi.13699 (cité page 23)

Murphy, E. (2015). Labels, cognomes, and cyclic computation: an ethological perspective. *Front. Psychol.*, *6*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00715 (cité pages 131, 135)

Murray, J. D., Bernacchia, A., Roy, N. A., Constantinidis, C., Romo, R., & Wang, X.-J. (2017). Stable population coding for working memory coexists with heterogeneous neural dynamics in prefrontal cortex [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(2), 394–399. https://doi.org/10.1073/pnas.1619449114 (cité page 138)

Myachykov, A., Scheepers, C., & Shtyrov, Y. Y. (2013). Interfaces between language and cognition. *Front. Psychol.*, *4*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00258 (cité page 5)

Naves, P. V. F., Caboclo, L. O. S. F., Carrete, H., Kelmann, B. V., Gaça, L. B., Sandim, G. B., Centeno, R. S., & Yacubian, E. M. T. (2015). Temporopolar blurring in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and long-term prognosis after epilepsy surgery. *Epilepsy Research*, *112*, 76–83. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.02.013 (cité page 23)

Nelson, P. T., Schmitt, F. A., Lin, Y., Abner, E. L., Jicha, G. A., Patel, E., Thomason, P. C., Neltner, J. H., Smith, C. D., Santacruz, K. S., Sonnen, J. A., Poon, L. W., Gearing, M., Green, R. C., Woodard, J. L., Van Eldik, L. J., & Kryscio, R. J. (2011). Hippocampal sclerosis in advanced age: clinical and pathological features [Publisher: Oxford Academic]. *Brain*, *134*(5), 1506–1518. https://doi.org/10.1093/brain/awr053 (cité page 23)

Novelly, R. A. (1992). The debt of neuropsychology to the epilepsies. *American Psychologist*, *47*(9), 1126–1129. https://doi.org/10.1037/0003-066X.47.9.1126 (cité page 26)

Numssen, O., Bzdok, D., & Hartwigsen, G. (2020). Hemispheric specialization within the inferior parietal lobe across cognitive domains [Publisher: Cold Spring Harbor Laboratory Section: New Results]. *bioRxiv*, 2020.07.01.181602. https://doi.org/10.1101/2020.07.01.181602 (cité page 140)

O'Connor, A. R., Han, S., & Dobbins, I. G. (2010). The Inferior Parietal Lobule and Recognition Memory: Expectancy Violation or Successful Retrieval? *Journal of Neuroscience*, *30*(8), 2924–2934. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4225-09.2010 (cité pages 131, 139)

Osorio, I., Frei, M. G., Sornette, D., Milton, J., & Lai, Y.-C. (2010). Epileptic seizures: Quakes of the brain? *Physical Review E*, *82*(2), 021919. https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.021919 (cité page 21)

Otte, W. M., van Eijsden, P., Sander, J. W., Duncan, J. S., Dijkhuizen, R. M., & Braun, K. P. (2012). A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*, *53*(4), 659–667 (cité page 104).

Ovadia-Caro, S., Villringer, K., Fiebach, J., Jungehulsing, G. J., van der Meer, E., Margulies, D. S., & Villringer, A. (2013). Longitudinal Effects of Lesions on Functional Networks after Stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, *33*(8), 1279–1285. https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.80 (cité page 142)

Oyegbile, T. O., Bayless, K., Dabbs, K., Jones, J., Rutecki, P., Pierson, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The nature and extent of cerebellar atrophy in chronic temporal lobe epilepsy [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1528-1167.2010.02937.x]. *Epilepsia*, *52*(4), 698–706. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02937.x (cité page 130)

Palacio, N., & Cardenas, F. (2019). A systematic review of brain functional connectivity patterns involved in episodic and semantic memory. *Reviews in the Neurosciences*, *30*(8), 889–902. https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0117 (cité page 139)

Parr, T., & Friston, K. J. (2017). Working memory, attention, and salience in active inference. *Sci Rep*, *7*(1), 14678. https://doi.org/10.1038/s41598-017-15249-0 (cité pages 130, 133)

Perani, D., Saccuman, M. C., Scifo, P., Anwander, A., Spada, D., Baldoli, C., Poloniato, A., Lohmann, G., & Friederici, A. D. (2011). Neural language networks at birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(38), 16056–16061 (cité page 100).

Perrone-Bertolotti, M., Girard, C., Cousin, E., Vidal, J. R., Pichat, C., Kahane, P., & Baciu, M. (2015). NEREC, an effective brain mapping protocol for combined language and long-term memory functions. *Epilepsy & Behavior*, *53*, 140–148. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.017 (cité page 98)

Perrone-Bertolotti, M., Yvert, G., & Baciu, M. (2011). Evaluation de la réorganisation cérébrale du langage chez les patients épileptiques. Apport de la psychologie cognitive. *Les Cahiers d'EpilepsieS : revue de la Ligue française et des ligues francophones contre l'épilepsie*, 9–14 (cité page 62).

Piai, V., Anderson, K. L., Lin, J. J., Dewar, C., Parvizi, J., Dronkers, N. F., & Knight, R. T. (2016). Direct brain recordings reveal hippocampal rhythm underpinnings of language processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *113*(40), 11366–11371. https://doi.org/10.1073/pnas.1603312113 (cité page 45)

Pidgeon, L. M., & Morcom, A. M. (2016). Cortical pattern separation and item-specific memory encoding. *Neuropsychologia*, *85*, 256–271. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.026 (cité page 137)

Pinker, S. (2010). The cognitive niche: Coevolution of intelligence, sociality, and language [Publisher: National Academy of Sciences Section: Colloquium Paper]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(Supplement 2), 8993–8999. https://doi.org/10.1073/pnas.0914630107 (cité page 6)

Pitkänen, A., & Sutula, T. P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet. Neurology*, *1*(3), 173–181. https://doi.org/10.1016/s1474-4422(02)00073-x (cité page 25)

Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2012). Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *53*(6), 1013–1023. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03464.x (cité page 86)

Pollard, H., Bugra, K., Khrestchatisky, M., Represa, A., & Ben-Ari, Y. (1996). Seizure-induced molecular changes, sprouting and synaptogenesis of hippocampal mossy fibers. *Epilepsy research. Supplement*, *12*, 355 (cité page 22).

Postma, T. S., Cury, C., Baxendale, S., Thompson, P. J., Cano-López, I., Tisi, J. d., Burdett, J. L., Sidhu, M. K., Caciagli, L., Winston, G. P., Vos, S. B., Thom, M., Duncan, J. S., Koepp, M. J., & Galovic, M. (2020). Hippocampal Shape Is Associated with Memory Deficits in Temporal Lobe Epilepsy [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ana.25762]. *Annals of Neurology*, *88*(1), 170–182. https://doi.org/10.1002/ana.25762 (cité page 45)

Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., Vogel, A. C., Laumann, T. O., Miezin, F. M., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2011). Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, *72*(4), 665–678. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006 (cité page 59)

Pravatà, E., Sestieri, C., Mantini, D., Briganti, C., Colicchio, G., Marra, C., Colosimo, C., Tartaro, A., Romani, G. L., & Caulo, M. (2011). Functional Connectivity MR Imaging of the Language Network in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, *32*(3), 532–540. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2311 (cité page 64)

Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816–847. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062 (cité pages 61, 98)

Puig, J., Blasco, G., Schlaug, G., Stinear, C. M., Daunis-i-Estadella, P., Biarnes, C., Figueras, J., Serena, J., Hernández-Pérez, M., Alberich-Bayarri, A., Castellanos, M., Liebeskind, D. S., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Thomalla, G., Nael, K., Wintermark, M., & Pedraza, S. (2017). Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke. *Neuroradiology*, *59*(4), 343–351. https://doi.org/10.1007/s00234-017-1816-0 (cité page 102)

Pustina, D., Avants, B., Sperling, M., Gorniak, R., He, X., Doucet, G., Barnett, P., Mintzer, S., Sharan, A., & Tracy, J. (2015). Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI: A multimodal study. *NeuroImage: Clinical*, *9*, 20–31. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.010 (cité page 130)

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. https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676 (cité pages 58, 86)

Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, *38*(1), 433–447. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030 (cité page 133)

Ramón y Cajal, S. (1906). Les structures et les connexions des cellules nerveux. *Les Prix Nobel 1904-1906. Stockholm: Imprimerie Royale* (cité page 56).

Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(10), 713–726. https://doi.org/10.1038/nrn3338 (cité pages 56, 86, 98)

Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects [Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Nature Neuroscience*, *2*(1), 79–87. https://doi.org/10.1038/4580 (cité page 7)

Renard, F., Heinrich, C., Bouthillon, M., Schenck, M., Schneider, F., Kremer, S., & Achard, S. (2020). Manifold learning for brain connectivity [arXiv: 2005.00469]. *arXiv* (cité page 115).

Reuland, E. (2017). Language and imagination: Evolutionary explorations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *81*, 255–278. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.017 (cité page 7)

Reyes, A., Kaestner, E., Ferguson, L., Jones, J. E., Seidenberg, M., Barr, W. B., Busch, R. M., Hermann, B. P., & McDonald, C. R. (2020). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy utilizing data- and clinically driven approaches: Moving toward a new taxonomy [_-

eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/epi.16528]. *Epilepsia*, 1211–1220 (cité pages 26, 28, 46).

Ribeiro, M. T., Singh, S., & Guestrin, C. (2016). Model-Agnostic Interpretability of Machine Learning (cité page 31).

Richardson, M. P., Strange, B. A., Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Dolan, R. J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, *127*(11), 2419–2426. https://doi.org/10.1093/brain/awh293 (cité page 64)

Richter, F. R., Cooper, R. A., Bays, P. M., & Simons, J. S. (2016). Distinct neural mechanisms underlie the success, precision, and vividness of episodic memory. *eLife*, *5*, e18260. https://doi.org/10.7554/eLife.18260 (cité page 98)

Riley, J. D., Franklin, D. L., Choi, V., Kim, R. C., Binder, D. K., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2010). Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, *51*(4), 536–545 (cité pages 104, 119).

Rodríguez-Cruces, R., Bernhardt, B. C., & Concha, L. (2019). Multidimensional associations between cognition and connectome organization in temporal lobe epilepsy. *bioRxiv*, 675884. https://doi.org/10.1101/675884 (cité pages 106, 120)

Rodríguez-Cruces, R., & Concha, L. (2015). White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, *5*(2), 264 (cité page 103).

Rodríguez-Cruces, R., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Barragán-Campos, H. M., Camacho-Téllez, V., & Concha, L. (2018). Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *79*, 138–145. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.040 (cité page 24)

Roger, E., Petit, L., Perrone-Bertolotti, M., Job, A.-S., Minotti, L., Kahane, P., & Baciu, M. (2018). The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. *Epileptic Disord Epileptic Disord*, *20*, 88–98. https://doi.org/10.1684/epd.2018.0958 (cité page 125)

Roger, E., Pichat, C., Renard, F., Cousin, E., Perrone-Bertolotti, M., Hot, P., Minotti, L., Job, A.-S., Kahane, P., Trébuchon, A., Krainik, A., & Baciu, M. (2019). Multimodal assessment of language and memory reorganization: a proof of concept in two patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy. [Published: OHBM (Organization of the human Brain Mapping) 2019]. *Epileptic Disorders*, *21*(5), 411–424. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20097.35686 (cité page 125)

Roger, E., Pichat, C., Torlay, L., David, O., Renard, F., Banjac, S., Attyé, A., Minotti, L., Lamalle, L., Kahane, P., & Baciu, M. (2019). Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network. *Human Brain Mapping*. https://doi.org/10.1002/hbm.24839 (cité page 86)

Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*, *32*(5), 773–785. https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y (cité page 59)

Rosenberg, D. S., Mauguière, F., Demarquay, G., Ryvlin, P., Isnard, J., Fischer, C., Guénot, M., & Magnin, M. (2006). Involvement of Medial Pulvinar Thalamic Nucleus in Human Temporal Lobe Seizures [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1528-1167.2006.00375.x]. *Epilepsia*, *47*(1), 98–107. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00375.x (cité page 23)

Rousset, J., & Gatignol, P. (2014). Intérêt d'un nouvel étalonnage de tests : réflexion et mise en pratique autour de la batterie de dénomination orale d'images DO80. *Revue Neurologique*, *170*, A210. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.01.586 (cité page 43)

Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*(3), 1059–1069. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003 (cité pages 34, 74)

Rudzinski, L. A., & Meador, K. J. (2013). Epilepsy and Neuropsychological Comorbidities. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *19*(3), 682. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431382.06438.cd (cité page 47)

Runnqvist, E., Bonnard, M., Gauvin, H. S., Attarian, S., Trébuchon, A., Hartsuiker, R. J., & Alario, F.-X. (2016). Internal modeling of upcoming speech: A causal role of the right posterior cerebellum in non-motor aspects of language production. *Cortex*, *81*, 203–214. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.008 (cité page 130)

Rzezak, P., Lima, E. M., Gargaro, A. C., Coimbra, E., de Vincentiis, S., Velasco, T. R., Leite, J. P., Busatto, G. F., & Valente, K. D. (2017). Everyday memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *69*, 31–36. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.008 (cité page 43)

Rzucidlo, J. K., Roseman, P. L., Laurienti, P. J., & Dagenbach, D. (2013). Stability of Whole Brain and Regional Network Topology within and between Resting and Cognitive States [Publisher: Public Library of Science]. *PLOS ONE*, *8*(8), e70275. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070275 (cité page 65)

Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2010). The representational–hierarchical view of amnesia: Translation from animal to human. *Neuropsychologia*, *48*(8), 2370–2384 (cité pages 99, 137).

Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*, *132*(3), 570–582. https://doi.org/10.1093/brain/awp012 (cité pages 42, 44)

Santi, A., Friederici, A. D., Makuuchi, M., & Grodzinsky, Y. (2015). An fMRI study dissociating distance measures computed by Broca's area in movement processing: clause boundary vs. identity. *Front. Psychol.*, *6*, 654. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00654 (cité page 130)

Schechter, E. (2018). *Self-Consciousness and "Split" Brains: The Minds' I* [Google-Books-ID: tP5cDwAAQBAJ]. Oxford University Press. (cité page 100).

Schedlbauer, A. M., & Ekstrom, A. D. (2019). Flexible network community organization during the encoding and retrieval of spatiotemporal episodic memories [Accepted: 2019-11-07T01:36:38Z Publisher: MIT PRESS]. *Network neuroscience (Cambridge, Mass.)* https://doi.org/10.1162/netn_a_00102 (cité page 65)

Schlegel, A. A., Rudelson, J. J., & Peter, U. T. (2012). White matter structure changes as adults learn a second language. *Journal of cognitive neuroscience*, *24*(8), 1664–1670 (cité page 102).

Schuchard, J., & Thompson, C. K. (2014). Implicit and Explicit Learning in Individuals with Agrammatic Aphasia. *J Psycholinguist Res*, *43*(3), 209–224. https://doi.org/10.1007/s10936-013-9248-4 (cité page 3)

Schulte, T., & Müller-Oehring, E. M. (2010). Contribution of callosal connections to the interhemispheric integration of visuomotor and cognitive processes. *Neuropsychology review*, *20*(2), 174–190 (cité page 122).

Schwering, S. C., & MacDonald, M. C. (2020). Verbal Working Memory as Emergent from Language Comprehension and Production. *Front. Hum. Neurosci.*, *14*, 68. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00068 (cité pages 3, 7, 9)

Seghier, M. L. (2008). Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magnetic Resonance Imaging*, *26*(5), 594–601. https://doi.org/10.1016/j.mri.2007.10.010 (cité page 117)

Seidenberg, M. (1982). Automatic access of the meanings of ambiguous words in context : some limitations of knowledge-based processing. *Center for the Study of Reading Technical Report; no. 240.* (cité page 55).

Senders, J. T., Staples, P. C., Karhade, A. V., Zaki, M. M., Gormley, W. B., Broekman, M. L. D., Smith, T. R., & Arnaout, O. (2018). Machine Learning and Neurosurgical Outcome Prediction: A Systematic Review. *World Neurosurgery*, *109*, 476–486.e1. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.149 (cité page 47)

Sheldon, S., Farb, N., Palombo, D. J., & Levine, B. (2016). Intrinsic medial temporal lobe connectivity relates to individual differences in episodic autobiographical remembering. *Cortex*, *74*, 206–216. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.005 (cité page 98)

Shine, J. M., Bissett, P. G., Bell, P. T., Koyejo, O., Balsters, J. H., Gorgolewski, K. J., Moodie, C. A., & Poldrack, R. A. (2016). The Dynamics of Functional Brain Networks: Integrated Network States during Cognitive Task Performance. *Neuron*, *92*(2), 544–554. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.018 (cité page 87)

Shine, J., Breakspear, M., Bell, P., Ehgoetz Martens, K., Shine, R., Koyejo, O., Sporns, O., & Poldrack, R. (2018). The dynamic basis of cognition: an integrative core under the control of the ascending neuromodulatory system. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/266635 (cité page 87)

Siegel, J. S., Ramsey, L. E., Snyder, A. Z., Metcalf, N. V., Chacko, R. V., Weinberger, K., Baldassarre, A., Hacker, C. D., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2016). Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, *113*(30), E4367–E4376. https://doi.org/10.1073/pnas.1521083113 (cité page 142)

Silbert, L. J., Honey, C. J., Simony, E., Poeppel, D., & Hasson, U. (2014). Coupled neural systems underlie the production and comprehension of naturalistic narrative speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(43), E4687–E4696. https://doi.org/10.1073/pnas.1323812111 (cité page 98)

Simony, E., Honey, C. J., Chen, J., Lositsky, O., Yeshurun, Y., Wiesel, A., & Hasson, U. (2016). Dynamic reconfiguration of the default mode network during narrative comprehension. *Nat Commun*, *7*(1), 12141. https://doi.org/10.1038/ncomms12141 (cité page 134)

Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., Laird, A. R., & Beckmann, C. F. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(31), 13040–13045. https://doi.org/10.1073/pnas.0905267106 (cité page 65)

Sneve, M. H., Grydeland, H., Amlien, I. K., Langnes, E., Walhovd, K. B., & Fjell, A. M. (2017). Decoupling of large-scale brain networks supports the consolidation of durable episodic memories. *NeuroImage*, *153*, 336–345. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.048 (cité page 139)

Solomon, E. A., Lega, B. C., Sperling, M. R., & Kahana, M. J. (2019). Hippocampal theta codes for distances in semantic and temporal spaces. *Proc Natl Acad Sci USA*, *116*(48), 24343–24352. https://doi.org/10.1073/pnas.1906729116 (cité page 45)

Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, *47*(8), 1765–1779. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028 (cité page 66)

Spelke, E. S., & Kinzler, K. D. (2007). Core knowledge. *Developmental Science*, *10*(1), 89–96. https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2007.00569.x (cité page 131)

Sperber, C., & Karnath, H.-O. (2017). Impact of correction factors in human brain lesion-behavior inference. *Human Brain Mapping*, *38*(3), 1692–1701. https://doi.org/10.1002/hbm.23490 (cité page 116)

Spiers, H. J. (2020). The Hippocampal Cognitive Map: One Space or Many? *Trends in Cognitive Sciences*, S1364661319303158. https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.013 (cité pages 45, 86)

Sporns, O., Tononi, G., & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLOS Computational Biology*, *1*(4), e42. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0010042 (cité page 3)

Spreng, R. N., Sepulcre, J., Turner, G. R., Stevens, W. D., & Schacter, D. L. (2013). Intrinsic Architecture Underlying the Relations among the Default, Dorsal Attention, and Frontoparietal Control Networks of the Human Brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *25*(1), 74–86. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00281 (cité page 134)

Squire, S., Larry. (1984). The Neuropsychology of Memory (P. Marler & H. S. Terrace, Eds.). In P. Marler & H. S. Terrace (Eds.), *The Biology of Learning. Dahlem Workshop Reports (Life Sciences Research Reports)*. Berlin, Heidelberg, Springer. (cité page 62).

Staley, K. J., & Dudek, F. E. (2006). Interictal Spikes and Epileptogenesis. *Epilepsy Currents*, *6*(6), 199–202. https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2006.00145.x (cité page 21)

Stam, C. J., & van Straaten, E. C. W. (2012). The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology*, *123*(6), 1067–1087. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.01.011 (cité page 19)

Stark, D. E., Margulies, D. S., Shehzad, Z. E., Reiss, P., Kelly, A. M. C., Uddin, L. Q., Gee, D. G., Roy, A. K., Banich, M. T., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2008). Regional Variation in Interhemispheric Coordination of Intrinsic Hemodynamic Fluctuations [Publisher: Society for Neuroscience Section: Articles]. *Journal of Neuroscience*, 13754–13764 (cité page 67).

Stead, M., Bower, M., Brinkmann, B. H., Lee, K., Marsh, W. R., Meyer, F. B., Litt, B., Van Gompel, J., & Worrell, G. A. (2010). Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain*, *133*(9), 2789–2797 (cité page 20).

Stemmer, B., & Whitaker, H. A. (2008). *Handbook of the Neuroscience of Language* [Google-Books-ID: zuILVNblenIC]. Academic Press. (cité page 9).

Stokes, M. G. (2015). 'Activity-silent' working memory in prefrontal cortex: a dynamic coding framework [Publisher: Elsevier]. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(7), 394–405. https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.05.004 (cité page 138)

Stretton, J., & Thompson, P. J. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *98*(1), 1–13. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.009 (cité pages 45, 46)

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651 (cité page 28)

Suárez, L. E., Markello, R. D., Betzel, R. F., & Misic, B. (2020). Linking Structure and Function in Macroscale Brain Networks. *Trends in Cognitive Sciences*, *24*(4), 302–315. https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.01.008 (cité page 46)

Sun, X., Salat, D., Upchurch, K., Deason, R., Kowall, N., & Budson, A. (2014). Destruction of White Matter Integrity in Patients With Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease. *Journal of Investigative Medicine*, *62*(7), 927–933. https://doi.org/10.1097/JIM.0000000000000102 (cité page 102)

Suzuki, W. A. (2007). Integrating associative learning signals across the brain [_eprint: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hipo.20321]. *Hippocampus*, *17*(9), 842–850. https://doi.org/10.1002/hipo.20321 (cité page 44)

Taylor, R. S., Sander, J. W., Taylor, R. J., & Baker, G. A. (2011). Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, *52*(12), 2168–2180. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x (cité page 26)

Téllez-Zenteno, J. F., Hernández-Ronquillo, L., Buckley, S., Zahagun, R., & Rizvi, S. (2014). A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *55*(6), 829–834. https://doi.org/10.1111/epi.12633 (cité page 24)

Termenon, M., Jaillard, A., Delon-Martin, C., & Achard, S. (2016). Reliability of graph analysis of resting state fMRI using test-retest dataset from the Human Connectome Project. *NeuroImage*, *142*, 172–187. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.062 (cité page 70)

Timofeev, I., & Steriade, M. (2004). Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience*, *123*(2), 299–336. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.08.051 (cité page 19)

Tomasi, D., Ernst, T., Caparelli, E. C., & Chang, L. (2006). Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: An intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Human Brain Mapping*, *27*(8), 694–705. https://doi.org/10.1002/hbm.20211 (cité page 78)

Tomassy, G. S., Berger, D. R., Chen, H.-H., Kasthuri, N., Hayworth, K. J., Vercelli, A., Seung, H. S., Lichtman, J. W., & Arlotta, P. (2014). Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. *Science*, *344*(6181), 319–324 (cité page 101).

Tournier, J.-D., Mori, S., & Leemans, A. (2011). Diffusion Tensor Imaging and Beyond. *Magnetic Resonance in Medicine*, *65*(6), 1532–1556. https://doi.org/10.1002/mrm.22924 (cité page 105)

Tournier, J.-D., Calamante, F., & Connelly, A. (2007). Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *NeuroImage*, *35*(4), 1459–1472. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.016 (cité pages 105–107)

Tramoni-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F., & Felician, O. (2017). Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue Neurologique*, *173*(7), 490–497. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.011 (cité pages 43, 47)

Travers, N. (2008). L'étude micro-anatomique des fibres du faisceau unciné et ses implications dans la chirurgie fronto-temporo-insulaire. *Académie Nationale de Chirurgie*, *7*, 31–41 (cité page 98).

Trevelyan, A. J., Sussillo, D., & Yuste, R. (2007). Feedforward Inhibition Contributes to the Control of Epileptiform Propagation Speed. *Journal of Neuroscience*, *27*(13), 3383–3387. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0145-07.2007 (cité page 21)

Trimmel, K., van Graan, A. L., Caciagli, L., Haag, A., Koepp, M. J., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2018). Left temporal lobe language network connectivity in temporal lobe epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, *141*(8), 2406–2418. https://doi.org/10.1093/brain/awy164 (cité page 64)

Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory., In *Organization of memory.* Oxford, England, Academic Press. (cité pages 3, 56).

Tulving, E. (1982). Synergistic ecphory in recall and recognition [Place: Canada Publisher: Canadian Psychological Association]. *Canadian Journal of Psychology/Revue canadienne de psychologie*, *36*(2), 130–147. https://doi.org/10.1037/h0080641 (cité page 6)

Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, *26*(1), 1–12. https://doi.org/10.1037/h0080017 (cité page 6)

Tzourio-Mazoyer, N., Petit, L., Razafimandimby, A., Crivello, F., Zago, L., Jobard, G., Joliot, M., Mellet, E., & Mazoyer, B. (2010). Left hemisphere lateralization for language in right-handers is controlled in part by familial sinistrality, manual preference strength, and head size. *Journal of Neuroscience*, *30*(40), 13314–13318 (cité page 100).

van der Knaap, L. J., & van der Ham, I. J. M. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural Brain Research*, *223*(1), 211–221. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.04.018 (cité pages 99, 100, 122)

van Eijsden, P., Otte, W. M., Saskia van der Hel, W., van Nieuwenhuizen, O., Dijkhuizen, R. M., de Graaf, R. A., & Braun, K. P. (2011). In vivo diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post–status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *52*(4), 841–845 (cité page 103).

Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P.-Y., Jobard, G., Petit, L., Crivello, F., Mellet, E., Zago, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2011). What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? *NeuroImage*, *54*(1), 577–593. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.036 (cité page 62)

Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: Phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, *30*(4), 1414–1432. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002 (cité page 61)

Vlooswijk, M. C. G., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., de Krom, M. C. F. T. M., Majoie, H. J. M., Hofman, P. A. M., Aldenkamp, A. P., & Backes, W. H. (2011). Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology*, *77*(10), 938–944. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc2f (cité page 64)

Vogt, V. L., Äikiä, M., Barrio, A. d., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J. H., Dimova, P., Fabo, D., Foroglou, N., Francione, S., Gersamia, A., Gil-Nagel, A., Guekht, A., Harrison, S., Hecimovic, H., … Helmstaedter, C. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, *58*(3), 343–355. https://doi.org/10.1111/epi.13646 (cité page 27)

von Monakov, C. (1969). Diaschisis [Publisher: Penguin]. *Brain and behavior I: mood states and mind*, 27–36 (cité page 56).

von Monakow, C. (1914). *Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde*. JF Bergmann. (cité pages 46, 95).

Vos de Wael, R., Benkarim, O., Paquola, C., Lariviere, S., Royer, J., Tavakol, S., Xu, T., Hong, S.-J., Langs, G., Valk, S., Misic, B., Milham, M., Margulies, D., Smallwood, J., & Bernhardt, B. C. (2020). BrainSpace: a toolbox for the analysis of macroscale gradients in neuroimaging and connectomics datasets [Number: 1 Publisher: Nature Publishing Group]. *Communications Biology*, *3*(1), 1–10. https://doi.org/10.1038/s42003-020-0794-7 (cité page 79)

Wada, J. (1949). A new method of determining the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. *Igaku to seibutsugaki*, *14*, 221–222 (cité pages 63, 117).

Waites, A. B., Briellmann, R. S., Saling, M. M., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2006). Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *59*(2), 335–343. https://doi.org/10.1002/ana.20733 (cité page 64)

Walhovd, K. B., Johansen-Berg, H., & Karadottir, R. T. (2014). Unraveling the secrets of white matter–bridging the gap between cellular, animal and human imaging studies. *Neuroscience*, *276*, 2–13 (cité page 101).

Wang, W.-H., Liou, H.-H., Chen, C.-C., Chiu, M.-J., Chen, T.-F., Cheng, T.-W., & Hua, M.-S. (2011). Neuropsychological performance and seizure-related risk factors in patients with temporal lobe epilepsy: A retrospective cross-sectional study. *Epilepsy & Behavior*, *22*(4), 728–734. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.038 (cité page 47)

Wang, X., Margulies, D. S., Smallwood, J., & Jefferies, E. (2020). *A gradient from long-term memory to novel cognition: transitions through default mode and executive cortex* (preprint). Neuroscience. https://doi.org/10.1101/2020.01.16.908327. (cité pages 132–134)

Wasserthal, J., Neher, P., & Maier-Hein, K. H. (2018). TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. *NeuroImage*, *183*, 239–253. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.070 (cité pages 107, 125)

Weber, B., Fliessbach, K., Lange, N., Kügler, F., & Elger, C. E. (2007). Material-specific memory processing is related to language dominance. *NeuroImage*, *37*(2), 611–617. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.022 (cité page 107)

Wechsler, D. (2011). Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV). ECPA. (cité page 28).

Wechsler, D. (2012). Test MEM-IV échelle clinique de mémoire de WECHSLER. *ECPA* (cité page 28).

Wernicke, C. (1874). *Der aphasische Symptomencomplex: Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis* [Google-Books-ID: pe9AAAAAYAAJ]. Cohn. (cité page 55).

Westphal, A. J., Wang, S., & Rissman, J. (2017). Episodic Memory Retrieval Benefits from a Less Modular Brain Network Organization [Publisher: Society for Neuroscience Section: Research Articles]. *Journal of Neuroscience*, *37*(13), 3523–3531. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2509-16.2017 (cité pages 87, 88)

Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., Alhusaini, S., Alvim, M. K. M., Auvinen, P., Bartolini, E., Bergo, F. P. G., Bernardes, T., Blackmon, K., Braga, B., Caligiuri, M. E., Calvo, A., Carr, S. J., Chen, J., Chen, S., … Sisodiya, S. M. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, *141*(2), 391–408. https://doi.org/10.1093/brain/awx341 (cité page 24)

Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, *2*(3), 125–141. https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073 (cité page 69)

Wieser, H. (2004). Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia*, *45*(6), 695–714. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x (cité pages 24, 30)

Willats, L., Raffelt, D., Smith, R. E., Tournier, J.-D., Connelly, A., & Calamante, F. (2014). Quantification of track-weighted imaging (TWI): Characterisation of within-subject reproducibility and between-subject variability. *NeuroImage*, *87*, 18–31. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.016 (cité pages 108, 119, 120, 123)

Witt, J.-A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2013). Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? *Epilepsy & Behavior*, *29*(1), 141–143. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.013 (cité page 26)

Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, *259*(8), 1727–1731. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2 (cité pages 26, 27)

Xu, Y., He, Y., & Bi, Y. (2017). A Tri-network Model of Human Semantic Processing. *Frontiers in Psychology*, *8*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01538 (cité pages 132–134)

Yang, M., Logothetis, N. K., & Eschenko, O. (2019). Occurrence of Hippocampal Ripples is Associated with Activity Suppression in the Mediodorsal Thalamic Nucleus [Publisher: Society for Neuroscience Section: Research Articles]. *Journal of Neuroscience*, *39*(3), 434–444. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2107-18.2018 (cité page 139)

Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nature Methods*, *8*(8), 665–670. https://doi.org/10.1038/nmeth.1635 (cité page 66)

Yassa, M. A., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *34*(10), 515–525. https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006 (cité pages 137, 139)

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011 (cité pages 59, 60, 67, 74, 77, 79, 80, 134, 136)

Zaccarella, E., & Friederici, A. D. (2015). Merge in the Human Brain: A Sub-Region Based Functional Investigation in the Left Pars Opercularis [Publisher: Frontiers]. *Frontiers in Psychology*, *6*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01818 (cité page 4)

Zaidel, D. W. (1995). Separated hemispheres, separated memories: Lessons on long-term memory from split-brain patients, In *Broken memories: Case studies in memory impairment*. Malden, Blackwell Publishing. (cité page 100).

Zalesky, A., Fornito, A., Cocchi, L., Gollo, L. L., & Breakspear, M. (2014). Time-resolved resting-state brain networks [Publisher: National Academy of Sciences Section: Biological Sciences]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(28), 10341–10346. https://doi.org/10.1073/pnas.1400181111 (cité page 88)

Zhang, J., Aggarwal, M., & Mori, S. (2012). Structural insights into the rodent CNS via diffusion tensor imaging. *Trends in neurosciences*, 412–421 (cité pages 105, 120).

Zhang, Z. J., Koifman, J., Shin, D. S., Ye, H., Florez, C. M., Zhang, L., Valiante, T. A., & Carlen, P. L. (2012). Transition to Seizure: Ictal Discharge Is Preceded by Exhausted Presynaptic GABA Release in the Hippocampal CA3 Region. *Journal of Neuroscience*, *32*(7), 2499–2512. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4247-11.2012 (cité page 21)

Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Liao, W., Wang, Z., Wang, Z., Li, K., Chen, H., & Liu, Y. (2010). Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Research*, *1323*(Supplement C), 152–160. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.042 (cité page 64)

Zhao, F., Kang, H., Llbo, Y., Rastogi, P., Venkatesh, D., & Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol*, *17*(4), 374–382. https://doi.org/10.4103/0972-2327.144003 (cité pages 42, 45)

Zhou, D., Lynn, C. W., Cui, Z., Ciric, R., Baum, G. L., Moore, T. M., Roalf, D. R., Detre, J. A., Gur, R. C., Gur, R. E., Satterthwaite, T. D., & Bassett, D. S. (2020). Efficient Coding in the Economics of Human Brain Connectomics. *arXiv:2001.05078 [q-bio]* (cité page 137).

Zijlmans, M., Zweiphenning, W., & van Klink, N. (2019). Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nature Reviews. Neurology*, *15*(10), 594–606. https://doi.org/10.1038/s41582-019-0224-y (cité page 25)

A Annexes

A.1 Récapitulatif des principaux résultats

Chapitres	Objectifs	Méthodes	Principaux résultats
1. Cognition	Évaluation de la pertinence du bilan cognitif pour prédire la localisation de la TLE	**→ Principaux indicateurs cognitifs** *Machine Learning* sur scores cognitifs (**Étude 1**) - Classification binaire - Interprétation de modèle (PDP)	• Utilité du bilan neuropsychologique dans son ensemble • Importance des scores langage-mémoire, en combinaison (AMI, SFL, PFL) pour la prédiction • Identification de scores seuils cognitifs (*cut-offs*) *
	Phénotype cognitif présenté par les patients TLE	**→ Indicateurs cognitifs (panel élargi)** *Graph Theory* sur scores cognitifs (réseaux cognitifs ; **Étude 2**) - Étude des communautés - Identification de scores centraux	• Nette ségrégation scores verbaux / non verbaux • Forts liens langage-mémoire • Scores exécutifs verbaux centraux chez les RTLE, totalement isolés et ségrégués chez les LTLE (scores périphériques)
2. Fonction	Identification des perturbations de connectivité intrinsèque (*offline* / repos)	**→ IRMf de repos (yeux ouverts)** *Graph Theory* - Perturbations locales (régionales ; **Étude 1**) - Perturbations globales (réseaux ; **Étude 2**)	• Perturbation des régions centrales langage-mémoire (*hubs*) • Hyper-connectivité mésio-limbique bilatérale • Perturbation synchronisation intra-DMN
	Identification des perturbations de connectivité extrinsèque (*online* / tâche)	**→ IRMf de tâche langage-mémoire (tâche GE du protocole GE2REC)** *Graph Theory* (**Étude 2**) - Approche Composante-réseaux - Analyse de la structure modulaire *Machine Learning* : - Réduction de dimension et projection intégrée (**Étude 3**)	• Réduction synchronisation DMN-FPN en tâche • Désengagement du FPN en tâche • Fragmentation modulaire anatomo-centrée (proximale)
3. Structure	Estimation des atteintes structurelles typiques	**→ IRM de diffusion (tractogrammes)** *Machine Learning* - *Clustering* hiérarchique (distance euclidienne ; **Étude 1**)	• Altérations micro/méso-structurelles (essentiellement sur le paramètre TWI-FA) • Atteinte de nombreux faisceaux langage-mémoire • Gradient d'atteinte : faisceaux mésio-limbiques bilatéraux > fronto-antérieurs ipsilatéraux > postérieurs et controlatéraux
	Localisation ciblée des atteintes	**→ IRM de diffusion (contraste TWI-FA)** *Manifold Learning (TractLearn ;* **Étude 2***)* - Distance intergroupe (divergence de Kullback-Leibler) - z scores voxels	• Variabilité intergroupe/interindividuelle notable • Atteintes localisées et centralisées sur des portions de fibres (clusters d'atteintes) • Localisation intra-individuelle et étude de cas détaillée *

NB. * = **Utilité clinique directe**. Dans l'ensemble, les perturbations identifiées sont en lien avec les troubles cognitifs présentés par les patients TLE et certaines variables cliniques relatives à la sévérité de l'épilepsie (durée de la maladie, sclérose hippocampique, traitements antiépileptiques…).

A.2 Articles publiés

A.2.1 Indicateurs cognitifs et machine learning, *Neuropsychologia* (2020)

Neuropsychologia 142 (2020) 107455

Contents lists available at ScienceDirect

Neuropsychologia

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/neuropsychologia

A machine learning approach to explore cognitive signatures in patients with temporo-mesial epilepsy

E. Roger [a], L. Torlay [a], J. Gardette [a], C. Mosca [b], S. Banjac [a], L. Minotti [b], P. Kahane [b], M. Baciu [a,*]

[a] Univ. Grenoble Alpes, CNRS LPNC UMR 5105, 38000, Grenoble, France
[b] Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institute of Neuroscience 'Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie' & Neurology Department, 38000, Grenoble, France

ARTICLE INFO

Keywords:
Neuropsychology
Language
Memory
Epilepsy
SVM
XGBoost
Partial dependence plot

ABSTRACT

We aimed to identify cognitive signatures (phenotypes) of patients suffering from mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) with respect to their epilepsy lateralization (left or right), through the use of SVM (Support Vector Machine) and XGBoost (eXtreme Gradient Boosting) machine learning (ML) algorithms. Specifically, we explored the ability of the two algorithms to identify the most significant scores (features, in ML terms) that segregate the left from the right mTLE patients. We had two versions of our dataset which consisted of neuropsychological test scores: a "reduced and working" version (n = 46 patients) without any missing data, and another one "original" (n = 57) with missing data but useful for testing the robustness of results obtained with the working dataset. The emphasis was placed on a precautionary machine learning (ML) approach for classification, with reproducible and generalizable results. The effects of several clinical medical variables were also studied. We obtained excellent predictive classification performances (>75%) of left and right mTLE with both versions of the dataset. The most segregating features were four language and memory tests, with a remarkable stability close to 100%. Thus, these cognitive tests appear to be highly relevant for neuropsychological assessment of patients. Moreover, clinical variables such as structural asymmetry between hippocampal gyri, the age of patients and the number of anti-epileptic drugs, influenced the cognitive phenotype. This exploratory study represents an in-depth analysis of cognitive scores and allows observing interesting interactions between language and memory performance. We discuss implications of these findings in terms of clinical and theoretical applications and perspectives in the field of neuropsychology.

1. Introduction

Cognitive impairment recently became an integral part of the definition and classification of epilepsies adopted by the International League Against Epilepsy (ILAE; Fisher et al., 2005). Cognitive deficits are common in epilepsy (up to 70% of patients) and reported very early in some cases (i.e. in newly diagnosed epilepsy), even before the introduction of the antiepileptic therapy (Witt and Helmstaedter, 2012, 2015). However, it is challenging to assume causal relationship between seizures and cognitive phenotypes. All the specific characteristics related to the causes and/or the consequences of the epileptic pathology could indeed be at the origin of the cognitive difficulties (i.e. lesions, atypical configuration of brain networks, abnormal inter-ictal activity, psychiatric co-morbities; Dinkelacker et al., 2016). In terms of cognitive symptoms, the focal subtypes of epilepsies are more frequently associated with specific and restricted cognitive deficits than the generalized forms (Brissart and Maillard, 2018) and the observed impairments are generally mild to moderate (for a review see Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015). This suggests a continuous cerebral reorganization through time, depending on neuroplasticity phenomena taking over the impaired cognitive function(s) (i.e. chronic plasticity; (Berg and Scheffer, 2011).

Temporal lobe epilepsy (TLE) accounts over three-quarters of focal epilepsy cases in adults (Jaimes-Bautista et al., 2015), probably because the temporal lobe is the highest epileptogenic region of the human brain (Ladino et al., 2014). The underlying dysfunction (epileptogenic zone, EZ) is frequently located in temporal mesial structures (mTLE; Burianová et al., 2017). In terms of putative cause, hippocampal scleroses (HS) are very commonly observed in association with epilepsy (about 80% of cases; Tatum, 2012). In addition, this is the form of focal epilepsy

* Corresponding author. LPNC UMR CNRS 5105, Université Grenoble Alpes, BP 47 38040, Grenoble Cedex 09, France.
E-mail address: monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr (M. Baciu).

https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107455
Received 15 November 2019; Received in revised form 25 February 2020; Accepted 27 March 2020
Available online 6 April 2020
0028-3932/© 2020 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

presenting the highest rate of drug-resistance and recurrent seizures, in this case, continue to induce brain damage.

Deficits of language and memory are frequently reported in the literature on TLE (Alessio et al., 2013; Jaimes-Bautista et al., 2015; McAndrews and Cohn, 2012; Metternich et al., 2014). In terms of neuroanatomical basis, temporal regions support language and memory networks, which could explain why these cognitive functions are more likely to be impaired in TLE (Mayeux et al., 1980). Nevertheless, the temporal lobe is also involved in other cognitive processes, liable to induce a variety of cognitive deficits (executive functioning, social cognition or even face recognition; Bora and Meletti, 2016; Lomlomdjian et al., 2017). One explanation may be found in the recent proposition of Genon et al. (2018) that have introduced an interesting conceptualization of the functional hippocampal specialization as a polyhedron, with as many facets as the various functions in which the hippocampus may be involved. Taking this stand, the neuropsychological deficits associated with mTLE are potentially multiple.

Next to their multiple and potentially disabling nature, cognitive impairments can worsen over time, sometimes aggravated by the antiepileptic drugs, and they can have a negative impact on the quality of life (Witt et al., 2013). It has indeed been shown that cognitive deficits alter the quality of life in a similar way to other factors such as the frequency and severity of seizures, psychiatric co-morbidities, adverse drug reactions, or even as more social factors, namely the professional exclusion (Taylor et al., 2011). Therefore, it seems essential to know how to diagnose and identify cognitive profiles to monitor and propose a remediation if needed. Interestingly, Witt & Helmstaedter (2012) have shown that in TLE patients the objective language and memory deficits (48%) assessed during the neuropsychological evaluation (NPE) were more frequently observed than subjective complaints (25%). A similar pattern was observed for the executive functions (EF). The authors emphasize the underestimation of cognitive deficits when based only on subjective complaints and advocate thus the need for objective screening (Brissart and Maillard, 2018). A main issue in this context is the high variability of tools used for the NPE. Indeed, Vogt et al. (2017) highlighted a significant variability, reporting 186 different tests identified in 26 European Hospital Centers. Moreover, not a lot of information were provided by the clinicians on the validity and sensitivity of tools used to diagnose cognitive impairments in epilepsy (Vogt et al., 2017).

Based on these observations, the practical goal of our study is to estimate the psychometric properties of the main tests used in the traditional NPE of epileptic patients with mesio-temporal epilepsy. To this end, we have used a machine learning approach, a powerful tool to assess the sensitivity, the reliability and the predictive validity of the NPE. Machine learning (ML) refers to computational sophisticated algorithms used to emulate human intelligence and decision-making by learning from the environment (El Naqa and Murphy, 2015). This approach has been increasingly used in the past few years in the field of neuroscience and cognition. Significant amount of research highlighted the efficiency of ML for differential diagnosis of patient population (Salvatore et al., 2014), or even prediction of drug treatment consequences (Chekroud et al., 2016; and Munsell et al., 2015 in the case of epilepsy). Several studies also focused on the identification of different cognitive subtypes, especially in the case of schizophrenia (Gould et al., 2014). However, to our knowledge, very few studies used the ML approach to evaluate the effectiveness of NPE in pre-surgical evaluation of mTLE patients, focusing on an in-depth study of their cognitive phenotypes.

Concretely, we applied a supervised ML using both SVM (Support Vector Machine) and XGBoost (eXtreme Gradient Boosting). In the first step, we applied a binary classification and a feature selection. This allows characterizing specific cognitive signatures of mTLE patients. As the epilepsy lateralization has a major impact on the cerebral reorganization (Besson et al., 2014), mTLE patients should be considered as two separate groups according to the lateralization of epilepsy (left: L-mTLE and right: R-mTLE). We have therefore carried out classifications of these two groups of patients. Results allowed estimating NPE efficiency to classify patients (*binary classification performance*) and finding the most relevant cognitive scores (*feature selection*) for the classification. In the second step, we applied partial dependence analyses (PDP) to determine the predictive profile of cognitive scores and their interactions in the classification (*model interpretation*). Overall, this ML procedure provides, as a proof of concept, extensive and comprehensive identification and examination of cognitive profiles in mTLE patients.

2. Materials

2.1. Patients

Fifty-seven drug-resistant patients with unilateral mTLE according to the ILAE committee report (Wieser for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy, 2004) have been included. All patients underwent pre-surgical examination including clinical (neurological), neuropsychological and speech assessment, as well as electrical (video-EEG recordings) and brain structure (MRI) evaluations. Pre-surgical evaluation allowed identifying the hemispheric and regional localization of the epileptogenic zone (EZ). According to it, patients were separated in two groups, left (L-mTLE) and right (R-mTLE). Only 46 patients had no missing NPE data, 27 L-mTLE and 19 R-mTLE patients. Thus, we used two versions of our dataset: a "reduced and working" version (D': n = 46 patients) without any missing data, and another one "original" (D: n = 57, 24% more patients than in D'; 5% of missing values). The rationale for using the "original" dataset with the missing data was to test the robustness of results.

2.2. Neuropsychological assessment

All the NPE were carried out by a neuropsychologist and a speech therapist from the Epilepsy Unit of the Neurology Department. It consisted of the evaluation of several cognitive domains assessed with standardized tests: (a) general cognitive level (IQ) assessment composed of verbal comprehension index (VCI) and perceptual reasoning index (PRI) (WAIS IV, Wechsler, 2011); (b) language assessment composed of naming (DO80 test, French equivalent of the Boston Naming Task; Deloche and Hannequin, 1997) and verbal fluency (phonemic and semantic fluency; Godefroy & GREFEX, 2008); (c) memory assessment composed of auditory memory index (AMI) and visual memory index (VMI) of the Wechsler Memory Scale (WMS IV; Wechsler, 2012); (d) assessment of executive functions including processing speed and mental flexibility (TMT: Trail Making Test B-A; Godefroy & GREFEX, 2008), as well as mental inhibition of irrelevant responses (Stroop; Stroop, 1935). For all the tests mentioned above, the raw scores were standardized according to the patient's age. Except for the indexes from the WAIS-V (VCI and PRI), the raw performances were also corrected with respect to gender and sociocultural level. The standardization and normalization of scores was performed by the neuropsychologist with respect to the norms provided in respective manuals (Appendix S1). These scores were then expressed in terms of standard deviation from the norm (z scores). In total, 9 cognitive tests (IQ, VCI, PRI, DO80, verbal fluency, AMI, VMI, TMT and Stroop) have been used as features, to perform ML analyses. All NPE information is provided for each patient in the supplementary material (Table S1; Appendix S1).

3. Methods

3.1. Machine learning approach

The first objective of this exploratory study was to assess the ability of NPE to predict the lateralization of epileptogenic zone in our population of patients (i.e. in other words, to classify categories of patients).

The second objective was to identify the most discriminating scores for classification and determine their interactions. To this end, we performed several ML workflows including binary classification and feature selection. In practical terms, two parallel analyses have been conducted on the two versions of the dataset (i.e., D and D') using two different algorithms: (a) a classical Support Vector Machine (SVM) algorithm (Cortes and Vapnik, 1995) with a Radial Basis Function (RBF); and (b) a state-of-the-art XGBoost algorithm (Chen and Guestrin, 2016), previously and successfully used by our team (Torlay et al., 2017). We decided to use two different algorithms in particular to deal with missing values. A possible solution for dealing with missing values would have been to use an imputation method resulting in the computation of artificial data. However, the use of imputed data remains a matter of debate (Jakobsen et al., 2017). Therefore, we opted for XGBoost, an algorithm that deals with missing values. Both SVM RBF and XGBoost were applied on the reduced and working dataset (D′), but only XGBoost was applied to analyze the original version of the dataset (D) that includes 5% of missing values. Our multi-algorithm approach also allowed to: (i) see if the results depend on the type of algorithms used; and (ii) perform supplementary analyses useful to verify the robustness of the results obtained in a different version of the dataset (D, including 24% more patients).

Finally, to get an insight into the relationships between neuropsychological scores (features), we used Partial Dependence Plots (PDP). Indeed, ML algorithms have often been criticized to be black boxes compared to more simple and directly interpretable modeling approaches as a linear regression. Namely, PDP can show a marginal effect that one or two features can have on the predicted outcome of a machine-learning model (Friedman, 2001). Taking that into account, PDP could be useful supplement to our analyses by providing an interpretation of our models. More concretely, a partial dependence plot can show whether the relationship between the target and a feature is linear, monotonic or more complex (Molnar, 2018) allowing to draw conclusions according to the observed pattern. Fig. 1 represents a global overview of our procedure.

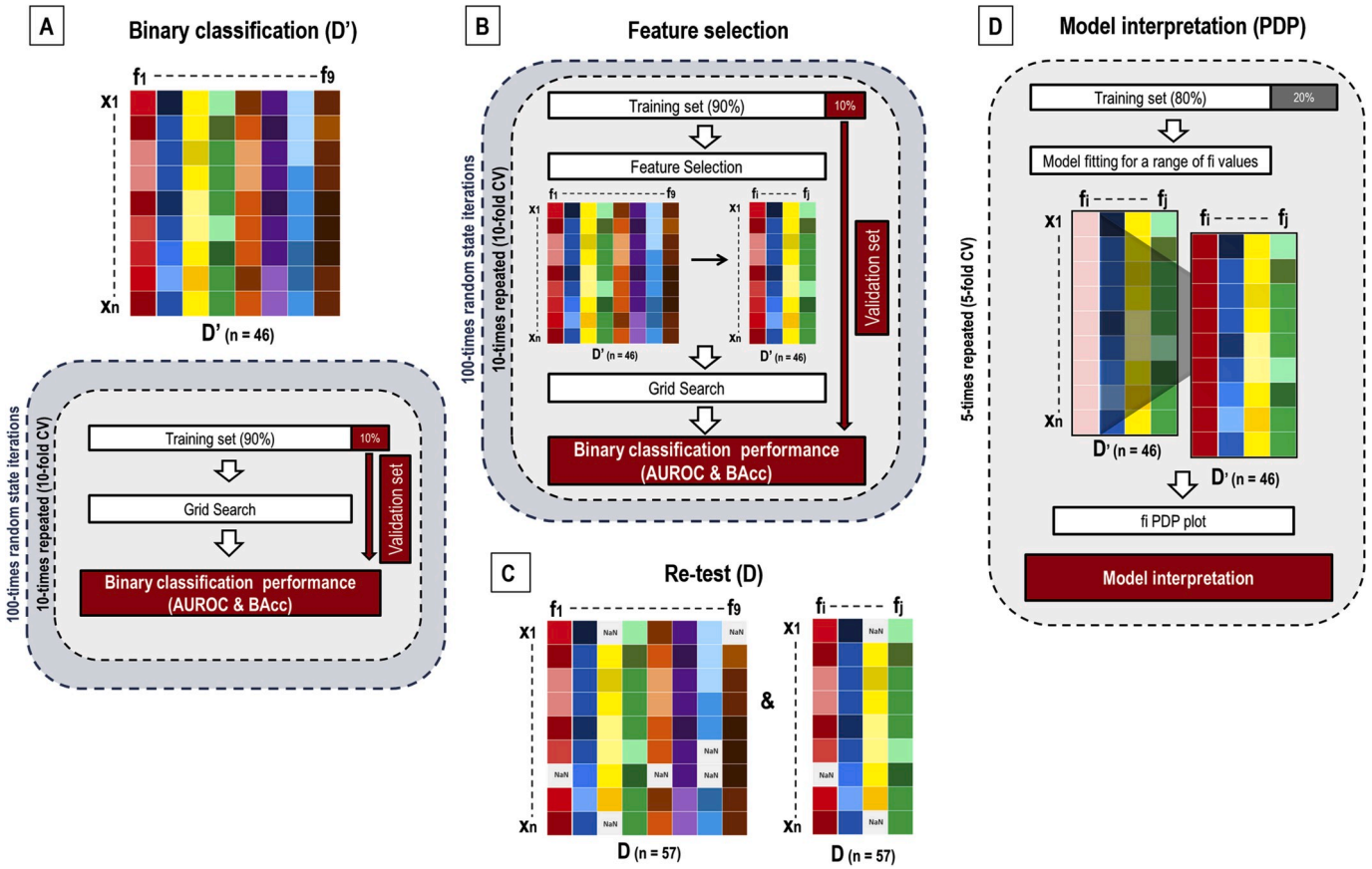


Fig. 1. General overview of the different steps of ML analyses. A. Workflow of the supervised binary classification applied between L-mTLE and R-mTLE. The classification was made using XGBoost and SVM on the dataset D′ composed of the 9 features of interest. The estimated performance (AUROC, BAcc) indicates the importance of these 9 features on the prediction. B. Workflow of the feature selection step. L2 logistic-regressions were used to select the most contributed features at each iteration. In this way we identify the most contributing and stable features of the classification but also if they are sufficient to separate on average our two mTLE populations. The selection stability was assessed using two metrics (frequency and phi: Φ) computed on the 1000 iterations, giving an idea of the robustness of the results obtained by the feature selection. Once the feature selected we have redone a binary classification on the reduced and working version of the dataset (D′) restricted to the selected features. C. Re-test step of the ML results obtained with D'. We used here the original version of the dataset D (24% more patients but 5% of missing values) to assess the classification performance of the 9 features of interest as well as on the restricted dataset composed of the same features selected in the previous step of feature selection (step B). Since this dataset is composed of missing values, only XGBoost was used to compute the classification performances. This step – although made on a not completely independent dataset – allows estimating the robustness and the generalization of the results obtained in the two first steps (A and B). D. Workflow of the partial dependence plot and model interpretation. The goal of the PDP is to observe how the selected features values change the prediction or interact with each other. The PDP was made on the dataset D′, restricted to the selected feature. The values of a chosen feature F are changed in small steps between the min and max values of F; whereas all the other features are kept unchanged. In this way we could estimate the effect of F on the classification (PDP 1 dimension). The same procedure could be done on 2 features in order to estimate the interaction between these two feature, on the prediction (PDP 2 dimensions). This method is efficient to go into the details of the classification and make interpretations about the model, as find some cut-offs above or below which the prediction increases in accuracy, for instance.

3.2. Binary classification

Many assumptions used in a learning algorithm (such as the Radial Basis Function kernel of Support Vector Machines (SVM-RBF) or the L2 regularizers of linear models (used in our feature selection workflow) assume that features are standardized. If not, the estimator may be unable to learn correctly. The reduced and working version of the dataset (D′) was hence standardized. Since XGBoost is not based on these assumptions, we did not preprocess the original version of the dataset (D). The goal was to predict the lateralization of mTLE patients (left or right) based on our neuropsychological measures of interest. In other words, we aimed to train a model (supervised learning) to assign correctly a patient to one of two classes, left or right (binary classification) based on a series of features. The algorithm uses the labeled data as the training set and its prediction performance is subsequently measured by using the unlabeled data as the validation set. A special attention has been paid on the generalization ability of the machine learning workflow. We used a classical 10-fold cross-validation (CV) scheme repeated 100 times and an inner CV in each training fold to do a grid search for hyper-parameters. Those CV were stratified, i.e., samples were randomly chosen in order to get always the same ratio of left and right epileptic patients in folds. To quantify the quality of predictions, we chose two widely used performance measurements: the Area Under the Curve of the Receiving Operator Curve (AUROC) and the balanced accuracy (BAcc). The AUROC of a classifier is equivalent to the probability that it will rank a randomly chosen positive instance higher than a randomly chosen negative instance. An AUROC score of a perfect model is of 100%, while a random classification score is of 50%. The BAcc is defined as the average recall obtained on each class (mean of the true positive and negative rates) in order to deal with imbalanced datasets. The error rate can be directly appreciating as: 1 - BAcc. Fig. 1 schematizes the binary classification procedure we used.

3.3. Feature selection and stability

While using a ML approach, we may mix relevant and irrelevant features to approximate the function between the input and the output, here, the lateralization of epilepsy. A feature selection step could help reducing the model to only relevant neuropsychological scores. To this end we used penalized linear models, often used to get sparse solutions since they offer solutions with fewer non-zero coefficients. We tried both L1 and L2 penalty logistic regression and the L2-norm was the sparsest approach. More precisely, we used it in each training set among 10 × 100 with the default threshold implemented in the scikit-learn library (v. 0.21.2; Pedregosa et al., 2011), i.e. mean of the features importance. Selected features were then used to train the algorithm with a grid search before measuring the performance with the held-out fold. To sum up, the feature selection was repeated 1000 times to get a good estimate of stability and performance. For reproducibility reasons, the measurement of stability is very important. We computed two types of stability indicators: the selected features' frequency and the stability metric $\widehat{\Phi}$ introduced by Nogueira et al. (2018) allowing rigorous algorithms comparisons. The Fig. 1 panel B represents a schematic illustration of our feature selection approach.

3.4. Algorithms

XGBoost belongs to the well-known decision trees family. They are invariant under scaling and they are robust to the effects of outliers. XGBoost is an optimized distributed gradient boosting library designed to be highly efficient. It provides a parallel tree boosting in a fast and accurate way. Several hyper-parameters (learning rate, maximum depth, gamma, minimum child weight and colsample bytree) were not fixed at default values but were optimized in each training set by a classical exhaustive grid search. The other algorithm, the SVM, is a versatile algorithm that constructs a hyper-plane with the largest margin separating the samples of any class. This algorithm is less time-consuming than XGBoost but may be less-performing and is unable to deal with missing values. The two hyper-parameters of the algorithm (C and gamma) were also classically optimized by grid search. The code used for the ML analyses is provided in the supplementary material (Appendix S2).

3.5. Model interpretation (PDP analyses)

Model-agnostic methods are not specific to ML (Ribeiro et al., 2016) but allow the interpretation of any model. This type of method offers the possibility to explore how state-of-the-art algorithms work rather than to be limited to directly interpretable but less-performing models like regressions or simple decision trees. We have chosen to use Partial Dependence Plot (PDP) in order to explore the way in which the values of selected features change the prediction and how these features interact. In practice, the PDP builds the model by averaging features with the exception of a chosen feature F and measures changes in prediction for different values of F (Fig. 1, Panel D). Taking into account that the working version of the dataset (D') was restricted to the selected features, we randomly performed a 5-fold cross validation with a mean AUROC of 95%, by using the XGBoost algorithm. We obtained five illustrations based on each training fold. Each illustration contained four 1D (one-dimensional)-plots (one by feature) and six 2D (bi-dimensional) plots (one by pair). By using the cross validation, we limited the risk of over interpretations and provides a more reliable overview of the dataset structure.

3.6. Modulatory factors

We further applied classical statistical analyses to assess the impact of clinical variables on the ML results obtained by the feature selection. Comparisons between groups of patients were assessed by the means of *t*-test. We also applied multiple regressions between each continuous clinical factor and selected cognitive features resulting from the feature selection step. All results were considered as significant at a threshold of $p < .05$.

4. Results

4.1. A. binary classification and feature selection

When using the reduced and working version of the dataset (D′) and all the nine neuropsychological features, we get an average $AUROC_{XGBoost} = 88.2\%$ and $AUROC_{SVM-RBF} = 88.9\%$ and an average $BAcc_{XGBoost} = 77.39\%$ and $BAcc_{SVM-RBF} = 76.26\%$ (cf. Fig. 2, Panel A for an example of the performances distributions obtained using SVM; Appendix S3 for all the distributions). This high level of performance clearly shows the ability of the complete NPE to predict epilepsy lateralization. The feature selection approach (cf. Fig. 2, Panel B) shows a remarkable quality of stability, $\widehat{\Phi} = 93.2\%$ with $k = 4$ features selected on average and a very good performance level ($AUROC_{XGBoost} = 89.7\%$ and $AUROC_{SVM-RBF} = 85.9\%$; $BAcc_{XGBoost} = 76.08\%$ and $BAcc_{SVM-RBF} = 76.41\%$). The four selected features were language and memory scores with respective frequencies of: VMI = 100%, AMI = 99.5%, Semantic Fluency = 98.8% and Phonological Fluency = 96.4%. We obtained an excellent level of prediction when we measured again the performance with the same 100-times repeated 10-CV on the 4 selected features, we get $AUROC_{XGBoost} = 90.2\%$ and $AUROC_{SVM-RBF} = 86\%$; $BAcc_{XGBoost} = 77.70\%$ and $BAcc_{SVM-RBF} = 77.68\%$.

In the re-test step, when using the original extended version of the dataset (D; 24% more patients), the performance remained very good despite the number of missing values: $AUROC_{XGBoost} = 82\%$ with all scores and 84% with the selected ones ($BAcc_{XGBoost} = 75.16\%$ and

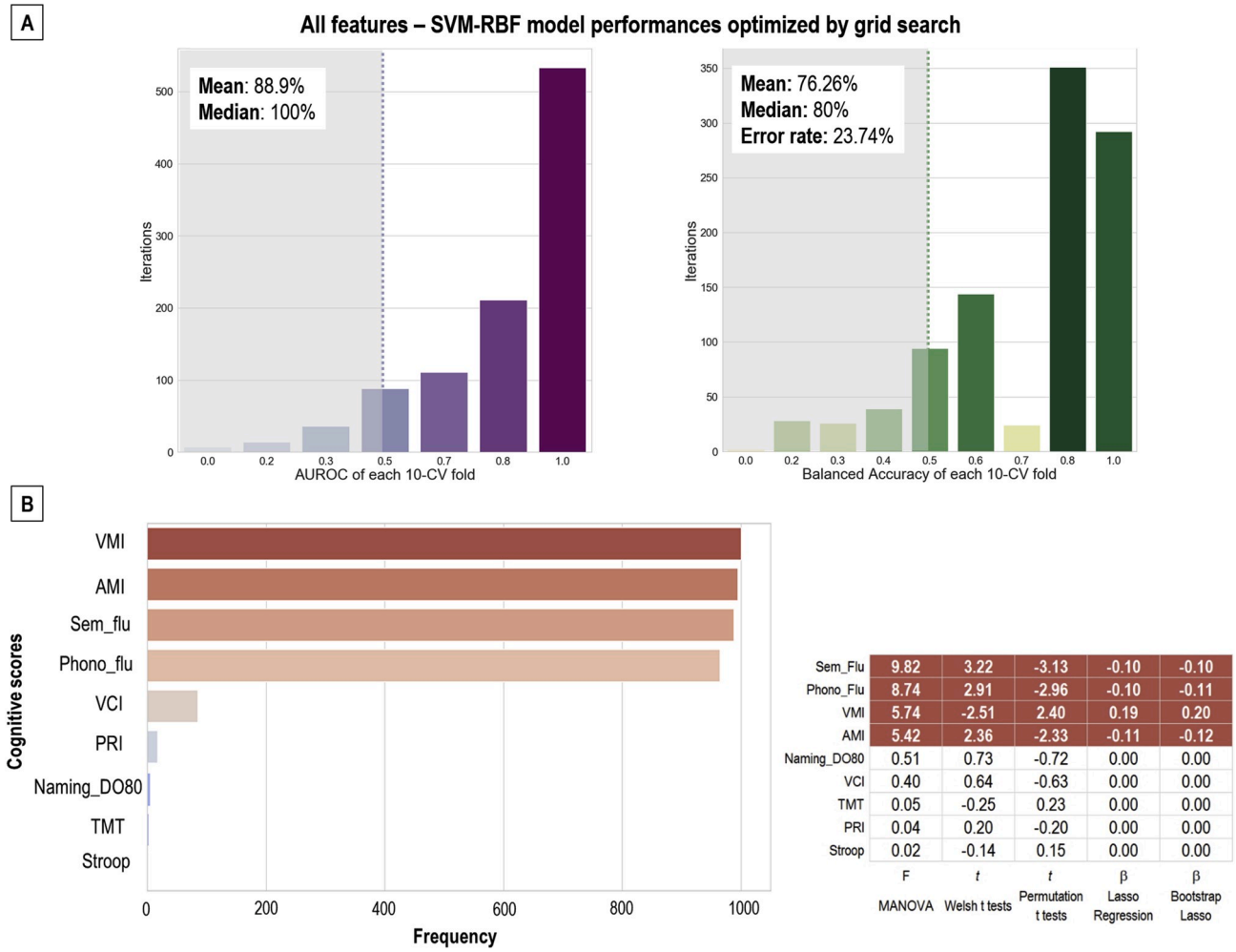


Fig. 2. Illustrations of the classification performances and the result of feature selection. A. Barplot illustrating the distribution of performance rates (AUROC and BAcc) obtained with SVM-RBF, for each iteration. B. At left: barplot of the frequency at which the 9 features of interest are selected from the feature selection step and through the 1000 iterations (at left). Four features were almost always selected: VMI, AMI, Sem_flu and Phono_flu; and have therefore a strong impact on the classification between mTLE patients. In contrast, the other features were almost never (or never) selected. At right: summary table of the comparisons with the results obtained using "traditional" statistical analyses. Significant results at $p < .05$ are highlighted in red. Overall, the results are similar to those from ML. **Note**: the assumption of normality has not been fully respected, which constitutes a limitation on the use of "classical" statistical analyses (see Appendix S3 for the complete statistical tables). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

$BAcc_{XGBoost}$ = 74.04%, respectively).

4.1.1. PDP and model interpretation

Regarding the PDP approach, we noted a clear threshold effect for AMI, VMI and Semantic fluency 1D plots (Fig. 3, Panel A). We thus examined interactions on 2D plots including these three features (Fig. 3, Panel B). Figs. S1–2 in the supplementary material show the different PDP obtained in the 5-fold cross-validation and for all 1D and 2D PDP.

In terms of model interpretation, the typical cognitive pattern of L-mTLE is represented by a poor auditory memory index (AMI; lower than norm −0.5 SD), and poor scores of semantic fluency (lower than norm −1 SD) in combination with high visual memory index (VMI; greater than norm −0.5 SD) (Fig. 3, panel A). The typical profile of R-mTLE is represented by AMI and semantic fluency score greater than norm (−0.5 SD) associated with a VMI score lower than norm (−1 SD) (Fig. 3, panel B). In general, despite areas of uncertainty close to ± 0.5 SD (gray area), the profiles become clearer as we move away from this cut-off points. Cut-offs associated with certainty levels can thus be identified.

4.1.2. Modulations by clinical data

On average, patient groups were matched regarding their demographical and clinical data. They did not differ significantly in terms of age ($t(55) = -0.27$, $p = .8$); handedness ($t(55) = -0.51$, $p = .6$); educational level ($t(55) = -0.58$, $p = .6$); hippocampal asymmetry ($t(55) = -0.49$, $p = .6$); age of seizures onset ($t(55) = -0.44$, $p = .7$); duration of epilepsy ($t(55) = 0.13$, $p = .9$); seizure frequency ($t(55) = 0.59$, $p = .5$); and number of antiepileptic drugs ($t(55) = 0.89$, $p = .4$). Only two regressions between the clinical factors and the 4 selected scores from the feature selection step were significant at $p < .05$. We observed a weak but significant effect of the HS asymmetry on AMI ($F(52) = 12.45$, $p < .001$, $R^2 = 0.19$) and VMI ($F(52) = 11.95$, $p < .001$, $R^2 = 0.19$) scores. More precisely, the higher the asymmetry between the two hippocampal gyri, the lower the AMI and VMI scores. We also found a significant effect of the patients' age on Phono_flu ($F(52) = 9.82$, $p < .001$, $R^2 = 0.29$) and of the Nb_AEDS on the Phono_flu ($F(52) = 9.8$, $p < .001$, $R^2 = 0.28$) as well. Overall, the higher the patient's age and the number of AEDs, the lower the phonological fluency scores. We did not observe significant effect of the other variables (handedness, duration of epilepsy, frequency of seizures) on the 4 selected scores. Fig. 4 illustrates how clinical factors influence the cognitive scores.

5. Discussion

Neuropsychological evaluation (NPE) represents an essential tool in

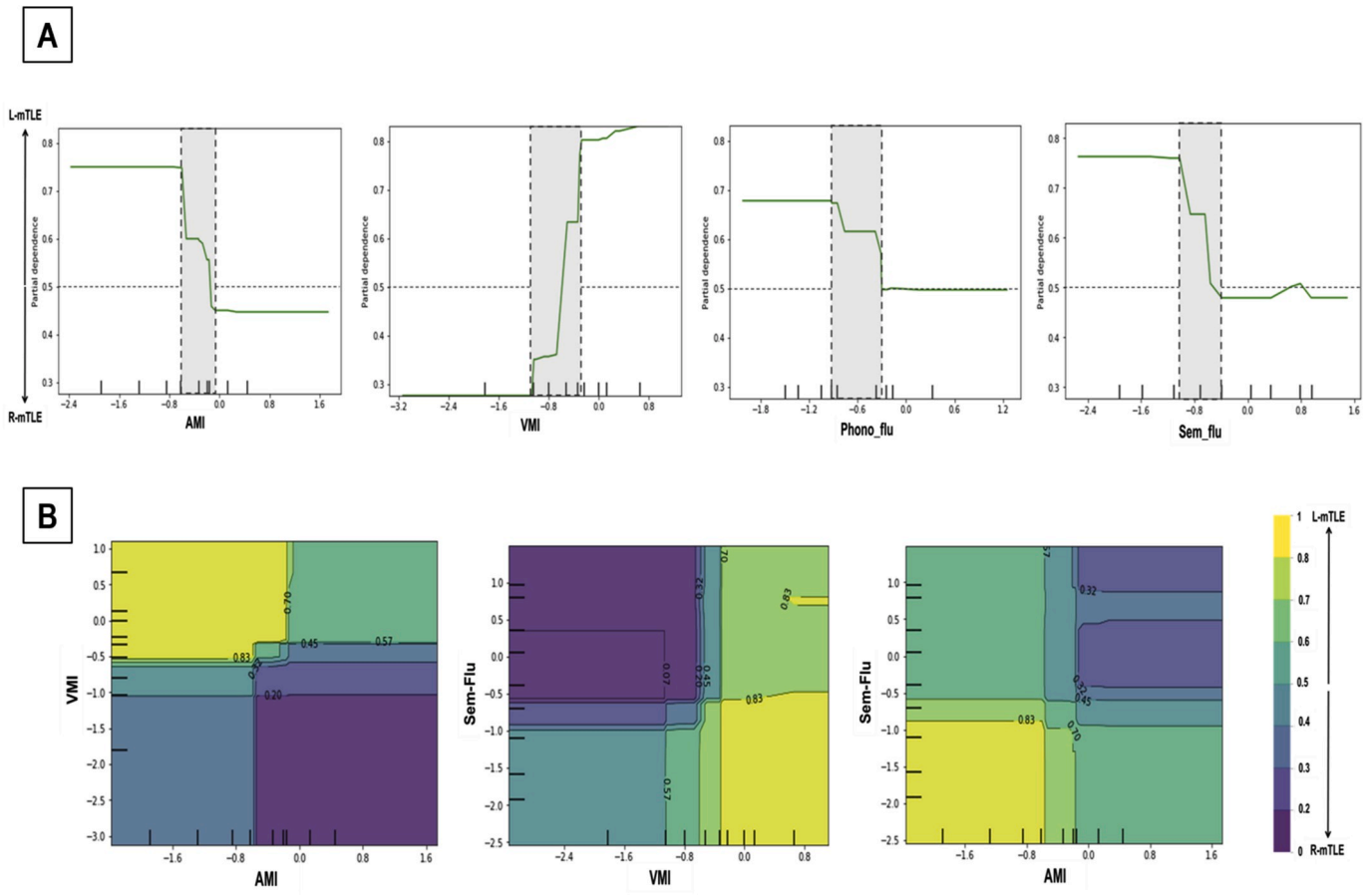


Fig. 3. The PDP observed for one CV-fold. **A.** Illustrates 1 dimension (1D) PDP. They show how the modifications of the values of each feature (taken separately whereas the others stay unchanged) affect the classification. The closer you get to 0 on the y-axis, the more likely you are to be an R-mTLE patient; the closer you are to 1, the more likely you are to be an L-mTLE patient. To take the example of a 'clear' feature, VMI, the more negative the values, the clearer the classification as R-mTLE becomes. Conversely, the more positive the values (above 0), the better the probability of being correctly classified L-mTLE when the patient is actually L-mTLE. The class jump for this feature is quite clear and the gray area of uncertainty is limited. To take the example of a slightly less clear-cut feature, Phono_flu, beyond the uncertainty zone the values are less clear-cut between 1 and 0 (y-axis). **B.** Illustrates 2 dimensions (2D) PDP. They show how the features interact and the influence of these interactions on the prediction. Different combinations of two features can be computed. The clearest combinations are represented here: VMI/AMI; Sem_Flu/VMI; and Sem_Flu/AMI. The more yellow the surface area, the more likely the patient is to be an L-mTLE; the more purple the area, the more likely the patient belongs to the R-mTLE group. The patterns are distinct and opposite. For example, for the VMI/AMI combination, L-mTLE patients tend to have poor AMI scores but good VMI scores. Regarding the R-mTLE, the pattern is reversed. See the supplementary materials (Fig. 1S and 2S) for the 5 CV-fold 1D and 2D PDP, giving a descriptive idea of the robustness of the results. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

the clinical care of epileptic patients. For instance, NPE can serve in practice for estimating epilepsy outcomes and the influence of pharmacological treatments on the behavior (Elger et al., 2004). In addition, when surgery is considered, the NPE could provide a valuable picture of the patients' cognitive landscape. As an indicator of the cognitive status before neurosurgical invasive procedures, the NPE supports the detection, location and lateralization of brain dysfunctions, helps the post-operative monitoring and guides cognitive remediation if needed. The NPE could also be an essential element of the pre-surgical planning and has been used for a long time to detect, locate and lateralize brain dysfunctions. Given its crucial clinical role, it is essential to conduct research aiming to provide indications that can assist and guide the neuropsychologist's practices.

In this perspective of evidence-based neuropsychology, the worth of the available neuropsychological instruments should be emphasized. Namely, the estimation of their validity, specificity and sensibility within the population of patients of interest is crucial. Previous research using traditional statistical procedures have already investigated the quality of the NPE in separating mTLE patients based on the presumed location of their epilepsies. However, the discriminatory power of the NPE in localizing and lateralizing the dysfunctional epileptogenic areas in the brain has not been clearly established. Some studies have indeed highlighted a limited role with a modest lateralization value (Dupont et al., 2002; Kim et al., 2004; Loring et al., 2008). Other studies, have demonstrated the utility of NPE to answer this specific question (e.g. Keary et al., 2007). Specifically, certain memory scores (WMS III auditory and visual memory index), language (Boston Naming Task and a reading task) and executive performance seemed to highly participate in the prediction of lateralization in TLE surgical candidates. Nevertheless, these studies are based on traditional statistical methods that allow testing only a few combinations of restricted models and are based on strong assumptions that limit their use. In addition, one of the major limitations of such studies is the generalizability of the results (Keary et al., 2007). ML approaches by contrast, estimate the predictive power and give an insight of the results' stability, allowing to address these issues. An interesting recent ML study conducted by Frank et al. (2018) had also provided some answers regarding the prediction of the seizure focus in TLE patients. By using different ML algorithms on a dataset restricted to language and memory tests (without IQ and executive functioning evaluations) they consistently found better-than-chance

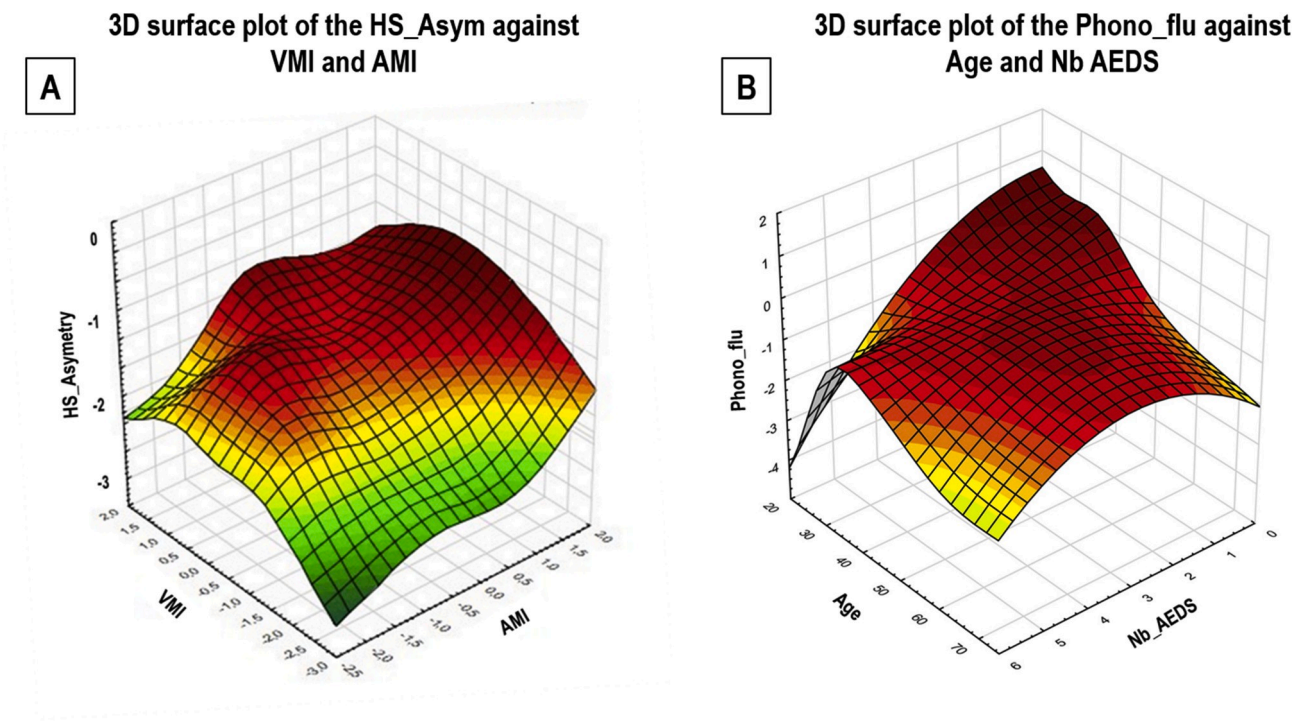


Fig. 4. 3D Surface plots of the modulatory effect observed between clinical variables and cognitive scores. **A.** We observed a significant effect of the hippocampal asymmetry (HS_asymetry) on the auditory memory index (AMI: $F(52) = 12.45$, $p < .001$, $R^2 = 0.19$) and on the visual memory index (VMI: $F(52) = 11.95$, $p < .001$, $R^2 = 0.19$) scores. On the z-axis is the z score of the asymmetry (the more negative the score and the greater the asymmetry between the two hippocampi). On the x-axis and y-axis are respectively the z scores of AMI and VMI. Overall, the higher the asymmetry between the two hippocampi, the lower the AMI and VMI scores. **B.** We found a significant effect of the patients' age on the phonological fluency (Phono_flu: $F(52) = 9.82$, $p < .001$, $R^2 = 0.29$) and of the number of antiepileptic drugs (Nb_AEDS) on the phonological fluency as well (Phono_flu: $F(52) = 9.8$, $p < .001$, $R^2 = 0.28$). On the z-axis the z scores of the phonological fluency test. On the x-axis is the number of antiepileptic drugs (taken daily) and on the y-axis is the age of patients (in number of years). Overall, the higher the patient's age and the number of AEDs, the lower the phonological fluency scores. Note: Below −1.5 standard deviations the cognitive scores can be considered pathological.

classification rates, suggesting a clinical utility of the NPE both to localize and lateralize the epilepsy (Frank et al., 2018). In the same way, the results of our exploratory ML analyses confirm and provide strong evidence about the validity and sensibility of the entire NPE to discriminate L-mTLE than R-mTLE patients, with a very good rate of performance (greater than 80% regardless of the algorithm used) and a very suitable stability.

Neuropsychological practices in epilepsy are variable and the selection of appropriate neuropsychological tests is difficult. The question of whether to approach the patient individually by eclectic test selection or through the use of a standard test battery represents a genuine problem (Helmstaedter and Witt, 2012). However, the identification of the most relevant cognitive tests for a given sub-population can lead to a tailored neuropsychological evaluation. For pragmatic reasons, the objective choice of these tests can indeed assist in determining which of them should be preferred to assess and to interpret in customized way cognitive profiles. The feature selection analysis we conducted for this purpose clearly supports here that among all the cognitive scores studied, language (phonological and semantic fluency) as well as memory performance (auditory memory index: AMI; and visual memory index: VMI) were the best predictors of the discrimination between L-mTLE and R-mTLE patients (see the feature selection results in Fig. 2).

Evidences from functional neuroimaging studies point in the same direction and highlight massive disruptions of the language and memory functioning in TLE (Dinkelacker et al., 2016; Pravatà et al., 2011; Roger et al., 2018 for a review). More precisely, previous fMRI studies have shown that L-mTLE patients are more likely to present an atypical brain organization of language (dominant in the right hemisphere or bilateral) than both patients with R-mTLE and healthy controls (Thivard et al., 2005). The incidence of atypical patterns is more than twice as much as in controls (4–6% versus 33% for L-mTLE; Adcock et al., 2003). In addition, some patients present subtler reorganizations within the dominant hemisphere for language. The latter tend to be underestimated given the level of precision required to estimate them accurately (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015). Other studies have demonstrated similar atypical patterns regarding the cerebral functioning of memory (Haag and Bonelli, 2013). These unusual patterns of brain processing previously identified in patients could constitute a possible origin of the behavioral disruption we observed for these cognitive functions in particular.

Next to the memory deficits usually reported in mTLE patients (Bell et al., 2011; Brissart and Maillard, 2018; Hoppe et al., 2007; Tramoni-Negre et al., 2017); one of the most frequently described language impairments of mTLE is the ability to name an object, including the well-known "tip of the tongue" phenomenon. Naming impairment would be more important in patients with L-mTLE than those with R-mTLE (Stemmer and Whitaker, 2008). Surprisingly, in our patient dataset, the naming score (DO80) was not considered as an important feature to differentiate groups of patients (feature selection results, Fig. 2). One possibility could be that naming deficits are underestimated or not systematically estimated in R-mTLE populations. The semantic network is indeed bilaterally represented and distributed across hemispheres (Cousin et al., 2006; Martin and Chao, 2001) and this vast network could therefore be similarly disrupted in R-mTLE cases. Some recent studies seem to show that naming deficits are only slightly more important in L-mTLE (between 40 and 55% of patients) than R-mTLE (36%; Bartha-Doering and Trinka, 2014) patients, which could be coherent with the hypothesis of an involvement of both hemispheres in semantic process. Another explanation could be that the DO80 naming task is not sufficiently sensitive and/or recently standardized to objectify clear differences between patients. These explanations do not necessarily compete with each other and are probably complementary.

Most of previous work focusing on prediction of epilepsy lateralization, including ML studies, has not specifically highlighted the interactions that may exist between the scores. In addition to the clinical interest of this approach for a better comprehension of the neuropsychological profile of the patient, there is also a fundamental interest in understanding cognitive functioning. By going further in the classification process, PDP analyses show how the different values that can be taken by a feature of interest (here the different possible z scores) affect and modulate the prediction. Technically, we can identify thresholds (cut-off points), beyond which the rates of prediction become sufficiently good and stable. In other words, the PDP analyses gave us an idea of the z scores above or below which we can classify patients with the greatest possible certainty (see Fig. 3, Panel A). PDP ML analysis also gives an idea of how features interact with each other, which is not entirely the case in traditional statistical analyses (Appendix S3). Using the PDP we observed very diverse combinations of features between the R-mTLE and L-mTLE patients, resulting in different interactive cognitive profiles (Fig. 3, Panel B). Contemporary cutting-edge studies go beyond the historically described modular framework of cognition and propose that there is in fact a vast "cognitive network" (Garcia-Ramos et al., 2016; Kellermann et al., 2016) with strong links between functions. Our PDP results described interactions between language and memory scores in the prediction of the hemispheric lateralization of seizures. The language and memory functions would indeed be strongly and directly interrelated to such an extent that Duff and Brown-Schmidt (2012) talk about a "language-and-memory interface". In terms of cerebral substrates and according to the same research team, the hippocampus would be the mediator of these language-and-memory interactions. Different pathways and paralleled distributed subsystems could interact closely. Namely, the phonological dorsal and the semantic ventral pathways, as well as a posterior parietal and hippocampus sub-circuit that is assumed to serve as a mediator between general language representations and other cognitive systems such as the episodic memory (Vandenberghe et al., 2013). The disruption of these communication streams, due to recurrent and refractory epileptic seizures originating in mesio-temporal structures and in the hippocampus in particular, could consequently have a double impact on both language and memory.

One limitation of our study is the size of our dataset, especially after sub-grouping, which could be problematic in ML. However, we have paid a special attention to the generalization of the results as well as to limiting the risk of overfitting. Namely, we used a multi-algorithm approach with a cross-validation and a re-test procedure performed in an extended version of the dataset. This "re-test" procedure on a second version of the dataset (D), including an additional quarter of patients, is not optimal since the sample used is not completely independent. However, as "*the use of different tests results in different outcomes, which cannot be directly compared*" (Helmstaedter and Witt, 2012), collecting a completely independent sample of patients presenting a one-sided diagnosis of mTLE and with the same cognitive evaluation would be a real challenge. We therefore proposed – for information purposes – this complementary and auxiliary analysis as an indicator of the robustness of the classification performances when adding additional patients.

As mentioned above, we paid a particular attention to the homogeneity of our sample. Some factors could influence the relations observed between the cognitive signatures and the location of the epilepsy. There were no significant differences between our two groups of patients on demographic data such as age, manual laterality or education level on average (Table S1). Similarly, the patients included in this study were clinically matched (no differences in clinical data such as duration of epilepsy, frequency of seizures, number of antiepileptic drugs, and hippocampal asymmetry). Nevertheless, these factors can have a transversal impact on cognition, independently of the patient groups. For example, TLE patients with hippocampal sclerosis (HS) have been found to have worse naming performance than those without HS and the volume of left hippocampus has been found to significantly predict verbal fluency and naming ability (Alessio et al., 2006). We have also found a significant and negative modulation of the hippocampal asymmetry on the cognitive data, but mainly on memory scores (AMI and VMI as well, Fig. 4). In addition, the number of antiepileptic drugs (AEDs) included in therapy as well as the patients' age have been reported to be significant predictors of language and executive functioning (Wang et al., 2011; see also Rudzinski and Meador, 2013). In line with these observations we have found a significant modulating effect of these factors on phonological fluency specifically (Fig. 4). The apparent susceptibility of frontal areas to the aging process (MacPherson et al., 2002) as well as to the influence of anti-epileptic drugs (Hamed, 2009) may explain phonological fluency difficulties probably resulting from executive functioning weaknesses. Other factors such as the severity of the disease including the duration (or the age of seizures onset) as well as the chronicity of the epilepsy (i.e. the seizures frequency) have previously been found to be predictors of poorer performance (Oyegbile et al., 2004; Rudzinski and Meador, 2013; Wang et al., 2011). However, none of these factors were significantly related to language and memory scores in our study. The neuropsychological tests included in this study are those that are typically used in the NPE of epileptic patients. However, as mentioned above for the DO80 naming test, some tests may not be sufficiently sensitive for some patients especially when the difficulties are not severe, which may cause some prediction errors. The use of newly developed standardized tests may be desirable. Finally, neuroimaging methods such as MRI volumetric study (Duchesne et al., 2006), resting state fMRI (Chiang et al., 2015) or combination of PET scan, structural MRI and DTI (Pustina et al., 2015) for example, could also help in predicting the lateralization of the seizure foci in TLE. It seems reasonable to believe that future studies will develop algorithms able to combine in an optimal way the results of all of these techniques (including the NPE) which could allow making highly reliable predictions, even on the most difficult cases.

6. Conclusion

The NPE is efficient to help clinicians in predicting the location/lateralization of the EZ. The cognitive tests used in this study are overall very sensitive and relevant in the discrimination of the two populations of mTLE patients. We observed different cognitive profiles according to the epilepsy location. Language (semantic and phonological fluency) and memory (WMS IV auditory and visual memory index) scores were the best predictors regardless the version of the patients' dataset used (i.e. the reduced or original version). Interestingly, some cut-off points have been identified beyond which the prediction increases with greater certainty. Finally, we found complex and interesting interactions between language and memory scores.

Some projects, as the European project E-PILEPSY, have the objective to harmonize practices and set standards for the NPE in epilepsy surgery (Vogt et al., 2017). The use of machine learning systems allows precisely a thorough study of the psychometric values of the cognitive tests classically used. In this perspective, our machine-learning experimentation-based study can provide direct guidance on relevant tests that should be used in the cognitive assessment of mTLE patients. Identifying the most relevant tests for the cognitive evaluation of mTLE patients provides the support for preoperative clinical practice (help in the hemispheric lateralization of the EZ, more tailored assessments for patients). This may help in reaching a decision if a neurosurgery is indeed necessary and possible. As "*the decision is more important than the incision*" (Senders et al., 2018), knowing the relevant indicators in the preoperative assessment is crucial to assist in neurosurgical decision-making process. ML analysis - associated with a cautious approach – therefore stands out as a privileged tool for the medicine of tomorrow as well. Moreover, ML analyses could provide details on the cognitive performance in the context of a pathological condition as epilepsy that, from a more theoretical point of view, allows moving beyond the modular vision of cognition towards a more interactive vision of an entangled cognitive functioning. In the light of that, the

perspectives and implications of the present study are multiple.

Funding

This work has been funded by the French program "AAP GENERIQUE 2017" run by the "Agence Nationale de la Recherche", grant "REORG" [grant number ANR-17-CE28-0015-01]; and by NeuroCoG IDEX UGA in the framework of the "Investissements d'avenir" program [grant number ANR-15-IDEX-02].

Ethical statement

Patients provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee (CPP: 09-CHUG-14/ANSM (ID RCB) 2009-A00632-55).

Declaration of competing interest

The authors report no conflicts of interest.

CRediT authorship contribution statement

E. Roger: Writing - original draft, Writing - review & editing, Methodology, Formal analysis, Visualization, Validation. **L. Torlay:** Data curation, Methodology, Formal analysis, Visualization, Software, Validation. **J. Gardette:** Conceptualization, Investigation. **C. Mosca:** Investigation, Resources. **S. Banjac:** Writing - review & editing. **L. Minotti:** Resources. **P. Kahane:** Resources. **M. Baciu:** Conceptualization, Methodology, Writing - original draft, Writing - review & editing, Supervision, Project administration.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107455.

References

Adcock, J.E., Wise, R.G., Oxbury, J.M., Oxbury, S.M., Matthews, P.M., 2003. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. Neuroimage 18 (2), 423–438. https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)00013-7.

Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L.L., Damasceno, B.P., Cendes, F., 2006. Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 8 (3), 593–600. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.01.007.

Alessio, A., Pereira, F.R., Sercheli, M.S., Rondina, J.M., Ozelo, H.B., Bilevicius, E., Pedro, T., Covolan, R.J., Damasceno, B.P., Cendes, F., 2013. Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis : an fMRI study. Hum. Brain Mapp. 34 (1), 186–199.

Baciu, M., Perrone-Bertolotti, M., 2015. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. Rev. Neurosci. 26 (3), 323–341. https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074.

Bartha-Doering, L., Trinka, E., 2014. The interictal language profile in adult epilepsy. Epilepsia 55 (10), 1512–1525. https://doi.org/10.1111/epi.12743.

Bell, B., Lin, J.J., Seidenberg, M., Hermann, B., 2011. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. Nat. Rev. Neurol. 7, 154.

Berg, A.T., Scheffer, I.E., 2011. New concepts in classification of the epilepsies : entering the 21st century. Epilepsia 52 (6), 1058–1062. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x.

Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehéricy, S., Samson, S., Dupont, S., 2014. Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. Neuroimage 100 (Suppl. C), 135–144. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071.

Bora, E., Meletti, S., 2016. Social cognition in temporal lobe epilepsy : a systematic review and meta-analysis. Epilepsy Behav. 60, 50–57. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.024.

Brissart, H., Maillard, L., 2018. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte : Approche clinique et pratique. De Boeck Supérieur.

Burianová, H., Faizo, N.L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., Reutens, D., 2017. Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. 137, 45–52. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.09.001.

Chekroud, A.M., Zotti, R.J., Shehzad, Z., Gueorguieva, R., Johnson, M.K., Trivedi, M.H., Cannon, T.D., Krystal, J.H., Corlett, P.R., 2016. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression : a machine learning approach. The Lancet Psychiatry 3 (3), 243–250. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00471-X.

Chen, T., Guestrin, C., 2016. XGBoost : a scalable tree boosting system. In: Proceedings of the 22Nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, pp. 785–794. https://doi.org/10.1145/2939672.2939785.

Chiang, S., Levin, H.S., Haneef, Z., 2015. Computer-automated focus lateralization of temporal lobe epilepsy using fMRI. J. Magn. Reson. Imag. 41 (6), 1689–1694. https://doi.org/10.1002/jmri.24696.

Cortes, C., Vapnik, V., 1995. Support-vector networks. Mach. Learn. 20 (3), 273–297. https://doi.org/10.1007/BF00994018.

Cousin, E., Peyrin, C., Baciu, M., 2006. Hemispheric predominance assessment of phonology and semantics : a divided visual field experiment. Brain Cognit. 61 (3), 298–304. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.02.005.

Deloche, G., Hannequin, D., 1997. *Test de dénomination orale d'images : DO 80*. Éd. du Centre de psychologie appliquée.

Dinkelacker, V., Dupont, S., Samson, S., 2016. The new approach to classification of focal epilepsies : epileptic discharge and disconnectivity in relation to cognition. Epilepsy Behav.: E&B 64 (Pt B), 322–328. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.028.

Duchesne, S., Bernasconi, N., Bernasconi, A., Collins, D.L., 2006. MR-based neurological disease classification methodology : application to lateralization of seizure focus in temporal lobe epilepsy. Neuroimage 29 (2), 557–566. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.052.

Duff, M.C., Brown-Schmidt, S., 2012. The hippocampus and the flexible use and processing of language. Front. Hum. Neurosci. 6 https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00069.

Dupont, S., Samson, Y., Moortele, P.-F. V. de, Samson, S., Poline, J.-B., Hasboun, D., Bihan, D.L., Baulac, M., 2002. Bilateral hemispheric alteration of memory processes in right medial temporal lobe epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 73 (5), 478–485. https://doi.org/10.1136/jnnp.73.5.478.

El Naqa, I., Murphy, M.J., 2015. What is machine learning? In: El Naqa, I., Li, R., Murphy, M.J. (Eds.), Machine Learning in Radiation Oncology : Theory and Applications. Springer International Publishing, pp. 3–11. https://doi.org/10.1007/978-3-319-18305-3_1.

Elger, C.E., Helmstaedter, C., Kurthen, M., 2004. Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurol. 3 (11), 663–672. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8.

Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J., 2005. Epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the international League against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). Epilepsia 46 (4), 470–472. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.

Frank, B., Hurley, L., Scott, T.M., Olsen, P., Dugan, P., Barr, W.B., 2018. Machine learning as a new paradigm for characterizing localization and lateralization of neuropsychological test data in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 86, 58–65. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.006.

Friedman, J.H., 2001. Greedy function approximation : a gradient boosting machine. Ann. Stat. 29 (5), 1189–1232. https://doi.org/10.1214/aos/1013203451.

Garcia-Ramos, C., Lin, J.J., Kellermann, T.S., Bonilha, L., Prabhakaran, V., Hermann, B.P., 2016. Graph theory and cognition : a complementary avenue for examining neuropsychological status in epilepsy. Epilepsy Behav. 64, 329–335. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.032.

Genon, S., Reid, A., Langner, R., Amunts, K., Eickhoff, S.B., 2018. How to characterize the function of a brain region. Trends Cognit. Sci. 22 (4), 350–364. https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.01.010.

Godefroy, O., GREFEX, 2008. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique. De Boeck Université.

Gould, I.C., Shepherd, A.M., Laurens, K.R., Cairns, M.J., Carr, V.J., Green, M.J., 2014. Multivariate neuroanatomical classification of cognitive subtypes in schizophrenia : a support vector machine learning approach. Neuroimage: Clinical 6, 229–236. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.09.009.

Haag, A., Bonelli, S., 2013. Clinical application of language and memory fMRI in epilepsy. Epileptologie 30, 101–108.

Hamed, S.A., 2009. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in Epilepsy : the role of antiepileptic medications. CNS Neurosci. Ther. 15 (2), 134–156. https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00062.x.

Helmstaedter, C., Witt, J.-A., 2012. Clinical neuropsychology in epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology, vol. 107. Elsevier, pp. 437–459. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52898-8.00036-7.

Hoppe, C., Elger, C.E., Helmstaedter, C., 2007. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. Epilepsia 48 (s9), 26–29.

Jaimes-Bautista, A.G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I.E., Rodríguez-Agudelo, Y., 2015. Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res. Treat. 2015, 1–8. https://doi.org/10.1155/2015/746745.

Jakobsen, J.C., Gluud, C., Wetterslev, J., Winkel, P., 2017. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials – a practical guide with flowcharts. BMC Med. Res. Methodol. 17 (1), 162. https://doi.org/10.1186/s12874-017-0442-1.

Keary, T.A., Frazier, T.W., Busch, R.M., Kubu, C.S., Iampietro, M., 2007. Multivariate neuropsychological prediction of seizure lateralization in temporal epilepsy surgical cases. Epilepsia 48 (8), 1438–1446. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01098.x.

Kellermann, T.S., Bonilha, L., Eskandari, R., Garcia-Ramos, C., Lin, J.J., Hermann, B.P., 2016. Mapping the neuropsychological profile of temporal lobe epilepsy using cognitive network topology and graph theory. Epilepsy Behav. 63, 9–16. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.030.

Kim, H., Yi, S., Son, E.I., Kim, J., 2004. Lateralization of epileptic foci by neuropsychological testing in mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychology 18 (1), 141–151. https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.141.

Ladino, L.D., Moien-Afshari, F., Téllez-Zenteno, J.F., 2014. A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. In: Neurological Disorders : Clinical Methods. https://www.iconceptpress.com/book/neurological-disorders–clinical-methods/11000113/1306001000/.

Lomlomdjian, C., Múnera, C.P., Low, D.M., Terpiluk, V., Solís, P., Abusamra, V., Kochen, S., 2017. The right hemisphere's contribution to discourse processing : a study in temporal lobe epilepsy. Brain Lang. 171, 31–41. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017.04.001.

Loring, D.W., Strauss, E., Hermann, B.P., Barr, W.B., Perrine, K., Trenerry, M.R., Chelune, G., Westerveld, M., Lee, G.P., Meador, K.J., Bowden, S.C., 2008. Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. J. Int. Neuropsychol. Soc. 14 (3), 394–400. https://doi.org/10.1017/S1355617708080582.

MacPherson, S.E., Phillips, L.H., Della Sala, S., 2002. Age, executive function and social decision making : a dorsolateral prefrontal theory of cognitive aging. Psychol. Aging 17 (4), 598–609. https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.4.598.

Martin, A., Chao, L.L., 2001. Semantic memory and the brain : structure and processes. Curr. Opin. Neurobiol. 11 (2), 194–201. https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00196-3.

Mayeux, R., Brandt, J., Rosen, J., Benson, D.F., 1980. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. Neurology 30 (2). https://doi.org/10.1212/WNL.30.2.120, 120-120.

McAndrews, M.P., Cohn, M., 2012. Neuropsychology in temporal lobe Epilepsy : influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging. Epilepsy Res. Treat. https://doi.org/10.1155/2012/925238 [Research article].

Metternich, B., Buschmann, F., Wagner, K., Schulze-Bonhage, A., Kriston, L., 2014. Verbal fluency in focal Epilepsy : a systematic review and meta-analysis. Neuropsychol. Rev. 24 (2), 200–218. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9255-8.

Molnar, C., 2018. *Interpretable Machine Learning*. Leanpub. https://leanpub.com/interpretable-machine-learning.

Munsell, B.C., Wee, C.-Y., Keller, S.S., Weber, B., Elger, C., da Silva, L.A.T., Nesland, T., Styner, M., Shen, D., Bonilha, L., 2015. Evaluation of machine learning algorithms for treatment outcome prediction in patients with epilepsy based on structural connectome data. Neuroimage 118, 219–230. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.008.

Nogueira, S., Sechidis, K., Brown, G., 2018. On the Stability of Feature Selection Algorithms.

Oyegbile, T.O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., Hermann, B.P., 2004. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. Neurology 62 (10), 1736–1742.

Pedregosa, F., Varoquaux, G., Gramfort, A., Michel, V., Thirion, B., Grisel, O., Blondel, M., Prettenhofer, P., Weiss, R., Dubourg, V., Vanderplas, J., Passos, A., Cournapeau, D., Brucher, M., Perrot, M., Duchesnay, É., 2011. Scikit-learn : machine learning in Python. J. Mach. Learn. Res. 12 (Oct), 2825–2830.

Pravatà, E., Sestieri, C., Mantini, D., Briganti, C., Colicchio, G., Marra, C., Colosimo, C., Tartaro, A., Romani, G.L., Caulo, M., 2011. Functional connectivity MR imaging of the language network in patients with drug-resistant epilepsy. Am. J. Neuroradiol. 32 (3), 532–540. https://doi.org/10.3174/ajnr.A2311.

Pustina, D., Avants, B., Sperling, M., Gorniak, R., He, X., Doucet, G., Barnett, P., Mintzer, S., Sharan, A., Tracy, J., 2015. Predicting the laterality of temporal lobe epilepsy from PET, MRI, and DTI : a multimodal study. Neuroimage: Clinical 9, 20–31. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.07.010.

Ribeiro, M.T., Singh, S., Guestrin, C., 2016. Model-Agnostic Interpretability of Machine Learning. https://arxiv.org/abs/1606.05386v1.

Roger, E., Petit, L., Perrone-Bertolotti, M., Job, A.-S., Minotti, L., Kahane, P., Baciu, M., 2018. The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. Epileptic Disord Epileptic Disord 20, 88–98. https://doi.org/10.1684/epd.2018.0958.

Rudzinski, L.A., Meador, K.J., 2013. Epilepsy and neuropsychological comorbidities. CONTINUUM: Lifelong Learn. Neurol. 19 (3), 682. https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431382.06438.cd.

Salvatore, C., Cerasa, A., Castiglioni, I., Gallivanone, F., Augimeri, A., Lopez, M., Arabia, G., Morelli, M., Gilardi, M.C., Quattrone, A., 2014. Machine learning on brain MRI data for differential diagnosis of Parkinson's disease and Progressive Supranuclear Palsy. J. Neurosci. Methods 222, 230–237. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.11.016.

Senders, J.T., Staples, P.C., Karhade, A.V., Zaki, M.M., Gormley, W.B., Broekman, M.L.D., Smith, T.R., Arnaout, O., 2018. Machine learning and neurosurgical outcome Prediction : a systematic review. World Neurosurgery 109, 476–486. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.149 e1.

Stemmer, B., Whitaker, H.A., 2008. Handbook of the Neuroscience of Language. Academic Press.

Stroop, J.R., 1935. Studies of interference in serial verbal reactions. J. Exp. Psychol. 18 (6), 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651.

Tatum, W.O.I., 2012. Mesial temporal lobe epilepsy. J. Clin. Neurophysiol. 29 (5), 356. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7.

Taylor, R.S., Sander, J.W., Taylor, R.J., Baker, G.A., 2011. Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy : a systematic review. Epilepsia 52 (12), 2168–2180. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x.

Thivard, L., Hombrouck, J., Tézenas du Montcel, S., Delmaire, C., Cohen, L., Samson, S., Dupont, S., Chiras, J., Baulac, M., Lehéricy, S., 2005. Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy. Neuroimage 24 (3), 841–851. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.001.

Torlay, L., Perrone-Bertolotti, M., Thomas, E., Baciu, M., 2017. Machine learning–XGBoost analysis of language networks to classify patients with epilepsy. Brain Informatics 4 (3), 159–169. https://doi.org/10.1007/s40708-017-0065-7.

Tramoni-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F., Felician, O., 2017. Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. Rev. Neurol. 173 (7), 490–497. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.011.

Vandenberghe, R., Wang, Y., Nelissen, N., Vandenbulcke, M., Dhollander, T., Sunaert, S., Dupont, P., 2013. The associative-semantic network for words and pictures : effective connectivity and graph analysis. Brain Lang. 127 (2), 264–272. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.09.005.

Vogt, V.L., Äikiä, M., Barrio, A. del, Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J.H., Dimova, P., Fabo, D., Foroglou, N., Francione, S., Gersamia, A., Gil-Nagel, A., Guekht, A., Harrison, S., Hecimovic, H., et al., 2017. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. Epilepsia 58 (3), 343–355. https://doi.org/10.1111/epi.13646.

Wang, W.-H., Liou, H.-H., Chen, C.-C., Chiu, M.-J., Chen, T.-F., Cheng, T.-W., Hua, M.-S., 2011. Neuropsychological performance and seizure-related risk factors in patients with temporal lobe epilepsy : a retrospective cross-sectional study. Epilepsy Behav. 22 (4), 728–734. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.038.

Wechsler, D., 2011. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV). ECPA.

Wechsler, D., 2012. Test MEM-IV échelle clinique de mémoire de WECHSLER- quatrième édition- Psychologie clinique. ECPA. https://www.ecpa.fr/psychologie-clinique/test.asp?id=1987.

Wieser for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy, 2004. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 45 (6), 695–714. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x.

Witt, J.-A., Elger, C.E., Helmstaedter, C., 2013. Which drug-induced side effects would be tolerated in the prospect of seizure control? Epilepsy Behav. 29 (1), 141–143. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.013.

Witt, J.-A., Helmstaedter, C., 2012. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. J. Neurol. 259 (8), 1727–1731. https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2.

Witt, J.-A., Helmstaedter, C., 2015. Cognition in the early stages of adult epilepsy. Seizure 26, 65–68. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018.

A.2.2 Connectivité fonctionnelle repos, *Human Brain Mapping* (2019)

Received: 10 June 2019 | Revised: 23 September 2019 | Accepted: 9 October 2019

DOI: 10.1002/hbm.24839

Check for updates

WILEY

RESEARCH ARTICLE

Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network

Elise Roger[1] | Cedric Pichat[1] | Laurent Torlay[1] | Olivier David[2] | Felix Renard[3] | Sonja Banjac[1] | Arnaud Attyé[3] | Lorella Minotti[4] | Laurent Lamalle[3] | Philippe Kahane[4] | Monica Baciu[1]

[1]LPNC, CNRS, UMR 5105, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

[2]Grenoble Institute of Neuroscience, INSERM, Brain Stimulation and System Neuroscience, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

[3]UMS IRMaGe, Grenoble Hospital, Grenoble, France

[4]Grenoble Institute of Neuroscience, Synchronisation et Modulation des Réseaux Neuronaux dans l'Epilepsie and Neurology Department, University Grenoble Alpes, Grenoble, France

Correspondence
Monica Baciu, LPNC UMR CNRS 5105, Université Grenoble Alpes, BP 47 38040 Grenoble Cedex 09, France.
Email: monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr

Funding information
NeuroCoG IDEX UGA, Grant/Award Number: ANR-15-IDEX-02; ANR REORG, Grant/Award Number: ANR-17-CE28-0015-01

Abstract

Mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) affects the brain networks at several levels and patients suffering from mTLE experience cognitive impairment for language and memory. Considering the importance of language and memory reorganization in this condition, the present study explores changes of the embedded language-and-memory network (LMN) in terms of functional connectivity (FC) at rest, as measured with functional MRI. We also evaluate the cognitive efficiency of the reorganization, that is, whether or not the reorganizations support or allow the maintenance of optimal cognitive functioning despite the seizure-related damage. Data from 37 patients presenting unifocal mTLE were analyzed and compared to 48 healthy volunteers in terms of LMN-FC using two methods: pairwise correlations (region of interest [ROI]-to-ROI) and graph theory. The cognitive efficiency of the LMN-FC reorganization was measured using correlations between FC parameters and language and memory scores. Our findings revealed a large perturbation of the LMN hubs in patients. We observed a hyperconnectivity of limbic areas near the dysfunctional hippocampus and mainly a hypoconnectivity for several cortical regions remote from the dysfunctional hippocampus. The loss of FC was more important in left mTLE (L-mTLE) than in right (R-mTLE) patients. The LMN-FC reorganization may not be always compensatory and not always useful for patients as it may be associated with lower cognitive performance. We discuss the different connectivity patterns obtained and conclude that interpretation of FC changes in relation to neuropsychological scores is important to determine cognitive efficiency, suggesting the concept of "connectome" would gain to be associated with a "cognitome" concept.

KEYWORDS

brain plasticity, functional connectivity, graph theory, language, memory, mesial temporal lobe epilepsy, resting-state fMRI

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2019 The Authors. *Human Brain Mapping* published by Wiley Periodicals, Inc.

1 | INTRODUCTION

Temporal lobe epilepsy (TLE) is characterized by seizures arising from a dysfunctional region known as epileptogenic zone (or epileptic focus) situated in temporal lobe and particularly, in temporal medial structures (Burianová et al., 2017). Given that language and memory networks (LMNs) include temporal regions, recurrent seizures can modify the function and the structure of these networks. These changes are based on the neural plasticity phenomenon that can take place in TLE patients over the years (Berg & Scheffer, 2011). The reorganization patterns can be more or less cognitively efficient and various degrees of language and memory deficits have been described in patients with mTLE (Alessio et al., 2013; Jaimes-Bautista, Rodríguez-Camacho, Martínez-Juárez, & Rodríguez-Agudelo, 2015; McAndrews & Cohn, 2012; Metternich, Buschmann, Wagner, Schulze-Bonhage, & Kriston, 2014). For instance, Hoppe et al. determined that language and memory were the most affected functions in a large cohort of epileptic patients mainly composed of mTLE (Hoppe, Elger, & Helmstaedter, 2007). Nearly half of the patients showed significant deficits of episodic memory (56%) and language (43%; including naming, speech comprehension, verbal fluency) and around 70% showed minor disorders of these functions. Previous studies support the idea of close interconnections between left fronto–temporal language areas and hippocampal verbal memory networks in healthy subjects (Weber, Fliessbach, Lange, Kügler, & Elger, 2007) and in adults with epilepsy (Wagner et al., 2008). In the same line, a previous review (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015) pointed out the possible models of TLE reorganization wherein the left hippocampus (mainly involved in long-term memory functions) interacts with ipsilateral and contralateral language areas to modulate language networks (i.e., interhemispheric shifting). The proposed models (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015) correspond to the language–memory interface described by Duff and Brown-Schmidt (2012).

Functional connectivity (FC) is a powerful indicator of the intrinsic functional changes occurring in patients' brain, especially in epilepsy which is a pathology of networks (Besson et al., 2017; van Diessen, Diederen, Braun, Jansen, & Stam, 2013). Among the different FC measures that are available, FC at rest estimated from BOLD signals in fMRI is particularly robust for the description of the brain networks (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). Recent studies showed a very strong spatial similarity between intrinsic resting-state networks and networks recruited by a variety of fMRI activation paradigms (Rasero et al., 2018). For instance, Cole et al. found that cognitive task activations can be predicted in certain regions via estimated activity flow over resting-state FC networks, for basic motor tasks but also for higher level tasks such as reasoning (Cole, Ito, Bassett, & Schultz, 2016). Evidences are in favor of "distributed set of core regions active across multiple task and integrates more specialized regions, altering baseline communication dynamics in service of task specific computations" (Shine et al., 2018). In this framework, although flexible components associated with on-task reconfiguration have been suggested (Mill, Ito, & Cole, 2017), there is still large network components that remains "stable" across tasks. These stable components could be the core regions of synchronous networks at rest. Importantly, next to the well-known "default mode network" (Raichle, 2015), independent resting-state networks have been identified in healthy subjects (Abela et al., 2014; Doucet et al., 2011; Power et al., 2011), involving regions normally dedicated to low-level processes (sensorimotor, visual, and auditory) or higher level processes such as language functions (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). There is therefore a wide variety of resting networks that are not always studied. This leaves the field open to a broader and more varied study of patterns of brain connectivity at rest, especially in the pathological condition that is accompanied by neurocognitive reorganization.

Without focusing on a specific rest networks, patients with TLE show global reduction of BOLD FC at rest (Fahoum, Lopes, Pittau, Dubeau, & Gotman, 2012; Liao et al., 2010; Tracy et al., 2014) as well as significant alterations of spontaneous activity for specific nodes (i.e., specific brain regions; Zhang et al., 2010). In the same vein, Besson et al. in diffusion MRI tractographic studies found global and large alteration of structural connectivity in networks even far from the dysfunctional hippocampus (Besson et al., 2017, 2014), reinforcing the idea that anatomical cabling generally directly supports FC (Hervé, Zago, Petit, Mazoyer, & Tzourio-Mazoyer, 2013). Depending on the spatiotemporal dynamics and the methodology used, networks modifications in TLE patients may be reflected by both loss (Luo et al., 2012; Pittau, Grova, Moeller, Dubeau, & Gotman, 2012; Vlooswijk et al., 2011) and gain of FC in comparison to healthy individuals (Bettus et al., 2008; Bonilha et al., 2012). Some modulating factors such as the hemispherical side of the epilepsy (left or right) are also important to consider. Namely, TLE with left seizure foci (dysfunctional hippocampus in the left hemisphere) showed more extensive and widespread changes in connectivity than TLE with right seizure foci both in language networks and in general (i.e., whole brain studies; de Campos, Coan, Lin Yasuda, Casseb, & Cendes, 2016; Dinkelacker, Dupont, & Samson, 2016; Ridley et al., 2015). However, these modulating factors are not always methodologically controlled for in the studies that can have relatively large but heterogeneous samples. In a machine learning study, Su, An, Ma, Qiu, and Hu (2015) investigated FC at rest in right TLE patients and matched healthy subjects to identify connections that distinguish the patients from the controls. Interestingly, their results showed reduced FC within the right hemisphere along with FC strengthening within the preserved left hemisphere, which was interpreted as a compensatory mechanism (Su et al., 2015). Current methods allow for the identification and description of networks in a remarkable complexity, there remains scope for a clearer explanatory understanding of how and importantly what these networks compute (Mill et al., 2017). Little is indeed currently known about the network mechanics responsible of system-wide brain states subserving the large spectrum of cognitive behaviors (Shine et al., 2018). Moving beyond the simple description of networks changes is essential, in particular in patients as considering the association between patterns of FC reorganization and behavioral performance may allow comprehension of the compensatory or deleterious functional roles on cognition.

Considering all findings mentioned above, this study set out to evaluate the reorganization of LMNs in terms of FC (LMN-FC) as assessed with rs-fMRI data in patients with mTLE, compared to healthy participants. We were also interested to determine the effect of the dysfunctional hippocampus lateralization on the LMN-FC in mTLE patients. For that purpose, we explored FC changes in two separate groups of matched TLE patients with seizures starting from the hippocampal complex either to the left (left mTLE; L-mTLE) or to the right (R-mTLE). We have generated our embedded LMN, based on the results of tasks-fMRI studies (a cross-sectional study proposed by Labache et al. (2019); and a meta-analysis published by Spaniol et al. (2009)) in order to obtain the core regions that can compose a stable components for language and memory. Two complementary analyses were applied in order to assess LMN-FC in mTLE patients: (a) region of interest (ROI)-to-ROI analysis to obtain precise information in terms of modifications of individual connections; and (b) graph theory (GT) analyses to estimate possible topological changes occurring on the two main network-specific properties (Sporns, 2013), namely, the segregation (i.e., communities of highly interconnected regions that permit performing tasks in parallel) and the integration (i.e., hubs, areas, or subnetworks able to maintain connections with different groups in order to quickly integrate information). The GT analyses were performed on efficiency parameters at both network and nodal (nodes are LMN regions) level. Spearman correlations were then calculated between selected FC parameters and cognitive scores to assess the effectiveness of FC reorganization. All FC analyses have been carried out using CONN toolbox (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) and the statistical analyses have been made using RStudio.

2 | METHODS

2.1 | Participants

We examined 37 patients with unilateral mTLE and 48 healthy volunteers. Participants were divided into one of three groups: L-mTLE (19 left-mTLE patients; 10 females; age 34.95 ± 9.6 years; 14 right-handed); R-mTLE (18 right-mTLE patients; 10 females; age 36.39 ± 9.4 years; 14 right-handed); and controls (48 healthy volunteers; 23 females; age 28.3 ± 7.1 years; all right-handed). All patients included in this study were recently diagnosed with drug-resistant mesiotemporal epilepsy (between 2017 and 2019) by neurologists working in an epilepsy care unit. Diagnoses were established following the recommendations of the International League Against Epilepsy (ILAE) committee report (Wieser et al., 2004) and were all based on the synthesis of several evaluations (clinical, scalp/depth-EEG, MRI/PETscan). Patients were candidates for future neurosurgery and have never had neurosurgery in the past. The fMRI evaluations were thus performed at the presurgical stage. Patients as well as controls provided written informed consent for the study that was approved by the local ethic committee (CPP: 09-CHUG-14, 04/06/2009).

2.2 | Neuropsychological and clinical data in patients

All patients underwent complete cognitive evaluation including neuropsychological and language assessment carried out by a neuropsychologist and a speech therapist. The general cognitive evaluation (IQ, WAIS-IV: Wechsler, D, 2008) as well as the global executive functioning (Trail Making Test: Godefroy et al., 2008; Stroop test: Stroop, 1935) were used as the inclusion criteria and according to them all patients had normal IQ and executive scores. The efficiency of cerebral reorganization was estimated using correlations between cognitive scores for language and memory and FC parameters. Specifically, the following cognitive features were used to perform correlations: (a) language scores composed of: verbal comprehension index (VCI) (WAIS IV, Wechsler, D, 2008); naming (DO80; Deloche & Hannequin, 1997) and verbal fluency (phonemic and semantic fluency; Godefroy et al., 2008); and (b) memory scores composed of: auditory memory index (AMI), visual memory index (VMI) (WMS IV; Wechsler, D, 2009). These test scores were then standardized by gender, age and sociocultural level. Information about neuropsychological tests is provided in Appendix S1 and Table 1 details the clinical information and cognitive performance obtained by patients.

On average, the two patient groups did not differ significantly in their clinical data: age (Mann–Whitney $U = 153$, $p = .6$); educational level ($U = 152.5$, $p = .6$); epilepsy duration ($U = 155.5$, $p = .6$); and number of AEDs ($U = 160$, $p = .8$). We observed significant differences between the two groups of patients for the left hippocampal volume ($U = 97$, $p = .02$). Regarding the volume of the right hippocampus the difference was not significant at a threshold of $p < .05$ ($U = 231$, $p = .07$). Nevertheless, there is a significant intragroup difference between the left and right hippocampi for the both groups of patients (L-mTLE: $t(17) = -3.89$, $p < .001$); R-mTLE: $t(18) = 4.48$, $p < .001$). For the L-mTLE group, the left hippocampus was significantly smaller ($m = 3.4$) than the right ($m = 3.89$). Conversely, for the R-mTLE group, the right hippocampus ($m = 3.45$) was significantly smaller than the left ($m = 4.02$). However, both groups were matched regarding the mean sizes of their respective dysfunctional hippocampi (i.e., left hippocampus for L-mTLE vs. right hippocampus for R-mTLE; $U = 162.5$, $p = .8$); as well as of their respective "healthy" hippocampi (right hippocampus for L-mTLE vs. left hippocampus for R-mTLE; $U = 159$, $p = .7$). In addition, none of the patients had a total IQ or executive performances below or equal to the pathological scores and there were no statistical differences between the two groups of patients (IQ: $U = 163$, $p = .8$; EF total: $U = 164$, $p = .8$).

2.3 | MR acquisition and resting-state protocol

Functional MRI experiments have been performed at the MR facility (UMS IRMaGe). MR images were acquired by using a whole-body 3 T MR Philips imager (Achieva 3.0 T TX Philips, Philips Medical Systems, Best, NL) with a 32-channel head coil for all of the participants. A resting-state fMRI (rs-fMRI) acquisition was performed and lasted 13′20″. Participants were required to lay down into the scanner, to rest with eyes open and to fixate a central cross centered on the

TABLE 1 Demographic, clinical, and neuropsychological data for patients with mTLE

	Demographic information				Clinical data								Cognitive scores									
													Control/inclusion					Language and memory				
	Gender	Age	EL	Handedness	EZ laterality	HS	Vol hippo R	Vol hippo L	Age onset	Epilepsy duration	Seizures frequency	Nb AEDs	IQ	EF total	TMT A	TMT B-A	Stroop	Naming	Semantic fluency	Phono fluency	VCI	AMI	VMI
Pat01	F	32	2	R (+80%)	Left	Yes	3.27	2.69	20	12	15–30	4	100	−0.08	0.35	−1.16	0.58	−1.30	−1.76	−2.02	104	97	108
Pat02	M	30	3	L (−100%)	Left	No	4.60	4.50	23	7	<10	4	114	−0.13	0.57	−0.11	−0.85	−1.30	−0.64	−0.97	120	97	110
Pat03	M	32	1	L (−60%)	Left	Yes	4.26	2.88	23	9	15–30	4	85	−0.24	−0.53	0.07	−0.25	−1.46	−2.54	−0.92	77	68	93
Pat04	F	48	2	R (+70%)	Left	Yes	3.41	3.11	5	43	<10	2	120	−0.06	−0.08	0.05	−0.15	−0.95	−2.64	−1.87	100	83	97
Pat05	F	29	2	R (+70%)	Left	Yes	4.27	3.95	11	18	10–15	3	106	0.24	0.89	0.28	−0.45	−1.50	−1.02	−1.45	102	88	96
Pat06	F	49	2	R (+70%)	Left	No	4.60	4.33	13	36	10	3	90	0.15	0.89	0.56	−1.00	−0.39	−1.60	−1.22	88	88	101
Pat07	H	23	2	R (+90%)	Left	No	4.18	4.00	11	12	10–15	3	127	0.02	1.30	−0.67	−0.58	−1.60	−1.16	−1.86	126	104	104
Pat08	F	25	1	R (+80%)	Left	Yes	3.36	2.77	8	17	20	3	110	0.25	0.40	0.32	0.02	−1.65	−2.02	−1.77	110	91	120
Pat09	M	27	1	R (+80%)	Left	No	3.39	3.18	21	6	15	2	99	−0.52	−0.02	−0.25	−1.30	−1.90	−1.20	−1.00	100	100	83
Pat10	F	43	3	R (+90%)	Left	Yes	4.19	2.77	13	30	20–30	3	102	0.27	0.50	−0.20	0.50	−0.98	−1.25	−1.55	108	96	97
Pat11	F	37	2	R (+100%)	Left	No	3.88	3.91	6	31	15	3	105	0.01	0.45	−0.25	−0.16	−0.30	−0.65	−1.09	100	88	102
Pat12	M	24	2	R (+100%)	Left	No	4.37	4.30	23	1	>30	2	108	−0.37	0.25	0.14	−1.50	−1.30	0.64	0.68	108	101	91
Pat13	M	38	2	R (+80%)	Left	Yes	3.49	2.50	6	32	10–20	2	102	0.33	0.80	0.45	−0.27	−1.08	−1.78	−1.33	98	79	98
Pat14	F	35	2	L (−60%)	Left	No	4.10	3.93	10	25	10–15	2	114	0.61	1.10	0.65	0.08	−1.30	−0.79	−1.05	114	102	100
Pat15	M	45	3	L (−60%)	Left	Yes	3.46	1.96	40	5	15–20	2	84	0.10	0.65	0.45	−0.80	−1.20	−1.85	−0.96	100	85	98
Pat16	M	54	1	R (+70%)	Left	Yes	3.98	3.96	22	31	20	2	107	0.12	0.25	0.12	−0.02	−1.50	−1.69	−0.78	94	100	122
Pat17	F	43	3	R (+100%)	Left	No	5.24	4.75	12	31	<10	2	102	−0.20	0.20	0.20	−1.00	0.96	0.62	0.52	104	78	74
Pat18	M	24	3	L (−80%)	Left	Yes	2.35	2.04	16	9	15	3	100	0.91	1.21	1.03	0.50	−2.00	−0.97	−1.92	94	46	91
Pat19	F	26	3	R (+100%)	Left	Yes	3.69	3.13	13	13	15–20	2	81	−0.11	−0.35	−0.12	0.15	−2.30	−1.89	−1.52	92	84	100
Mean	10F/9M	35	2	14R/5L	19L	11	3.89	3.40	16	19	≈15	3	103	0.10	0.46	0.08	−0.34	−1.21	−1.27	−1.16	102	88	99
Pat20	F	39	3	R (+90%)	Right	Yes	4.12	5.10	19	20	>30	3	107	0.05	0.67	0.22	−0.75	−0.82	0.25	−0.25	107	100	88
Pat21	F	52	3	L (−40%)	Right	No	4.35	4.22	15	37	10–15	2	90	−0.29	0.35	−0.26	−0.97	−0.03	−0.70	1.20	94	96	98
Pat22	M	30	1	R (+80%)	Right	Yes	2.07	4.12	10	20	15	2	84	0.24	0.34	0.30	0.09	−3.25	1.58	−0.23	83	92	80
Pat23	F	32	1	R (+100%)	Right	Yes	1.81	2.98	16	16	15	2	84	0.46	0.70	0.50	0.19	−3.43	0.90	−0.60	84	84	82
Pat24	M	35	3	R (+100%)	Right	Yes	3.43	4.12	14	21	<10	2	112	−0.07	0.68	0.38	−1.28	−2.30	1.76	−0.76	114	99	90
Pat25	M	22	1	R (+100%)	Right	Yes	3.71	5.10	13	9	15–20	3	98	−0.27	−0.21	−1.25	0.65	−1.20	−0.50	1.80	98	88	76
Pat26	M	39	2	R (+100%)	Right	No	4.18	4.24	7	32	20	2	110	−0.06	0.10	−0.05	−0.23	0.32	1.30	1.25	112	97	95
Pat27	F	46	1	R (+100%)	Right	Yes	4.07	4.39	8	38	15	4	106	0.53	0.41	0.16	1.01	−0.55	0.56	0.33	108	96	76

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

	Demographic information				Clinical data									Cognitive scores									
														Control/inclusion					Language and memory				
	Gender	Age	EL	Handedness	EZ laterality	HS	Vol hippo R	Vol hippo L	Age onset	Epilepsy duration	Seizures frequency	Nb AEDs	IQ	EF total	TMT A	TMT B-A	Stroop	Naming	Semantic fluency	Phono fluency	VCI	AMI	VMI
Pat28	F	25	1	R (+90%)	Right	No	4.19	4.14	13	12	15	4	102	−0.98	−0.80	−1.20	−0.95	−0.52	1.67	−0.56	98	102	85
Pat29	M	37	1	R (+80%)	Right	Yes	3.90	4.58	27	10	10–15	2	100	0.63	0.30	0.56	1.02	0.65	1.40	0.45	104	100	84
Pat30	M	52	3	R (+100%)	Right	No	3.59	3.82	39	13	10	2	122	0.44	1.14	0.28	−0.10	0.37	1.42	−0.30	128	104	100
Pat31	F	43	2	R (+100%)	Right	No	3.13	3.23	17	26	15	2	98	−0.29	0.57	−0.15	−1.28	0.32	−0.23	0.56	98	92	92
Pat32	F	31	3	R (+100%)	Right	No	3.33	3.50	3	28	10	3	116	0.65	0.43	0.37	1.16	0.70	0.95	0.31	122	116	102
Pat33	F	19	1	L (−100%)	Right	No	3.48	3.48	12	7	20	3	88	0.22	0.12	0.25	0.30	−0.39	1.37	−0.40	81	110	78
Pat34	F	42	2	L (−40%)	Right	Yes	3.30	3.43	6	36	10	3	104	0.63	0.66	0.20	1.02	0.60	1.02	1.16	102	98	100
Pat35	F	36	2	R (+90%)	Right	No	3.80	4.08	19	17	10–15	4	106	−0.48	−0.30	−0.55	−0.60	0.32	1.23	1.08	100	96	90
Pat36	M	30	2	R (+80%)	Right	Yes	2.24	3.71	24	6	10–15	2	96	−0.07	0.70	0.50	−1.40	−0.39	0.35	−0.19	98	95	81
Pat37	M	45	3	L (−100%)	Right	Yes	3.38	4.01	32	13	20–30	2	119	0.00	0.50	−0.09	−0.40	−2.30	0.92	−1.33	114	102	82
Mean	10F/8M	36.39	1.94	14R/4L	18R	10	3.45	4.02	16.33	20.06	≈15	2.61	102.33	0.07	0.35	0.01	−0.14	−0.66	0.85	0.20	102.50	98.17	87.72
Difference	—	NS	NS	—	–	—	•	*	NS	NS	—	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	*	*	NS	*	*

Note: Z scores: mean, 0, *SD* = 1. A pathological z score is equal or below −1.65 *SD* (percentile 5); Index (standardized composite scores): mean = 100, *SD* = 15. A pathological index score is here equal or below 70 (−2 SD). Red stars highlight significant differences between the two groups of patients ($p < .05$); NS indicates clearly nonsignificant differences.

Abbreviations: F, female; M, male; age, age at the examination time; EL, education Level (1, undergraduate, 2, graduate; 3, bachelor degree and more); handedness: R, right, L, left, Edinburgh quotient (Oldfield, 1970); HS, hippocampal sclerosis (No, MRI-negative HS); Vol. hippo R, volume in cm^3 of the right hippocampus; Vol. hippo L, volume in cm^3 of the left hippocampus; age onset, age of onset of seizures (age and duration in years); Seizure frequency: seizures per month; Nb. AEDs: number of antiepileptic drugs (by days); IQ, total IQ (Wechsler, D, 2008); EF total, average scores for executive function tests (TMT A, TMT B-A, Stroop interference); mTLE, mesial temporal lobe epilepsy; TMT A, performance (z score) for trail making test Part A (speed processing); TMT B-A, performance (z score) for the difference between trail making test Part B and Part A (mental flexibility); Stroop, performance (z score) for Stroop interference (automatic inhibition); Naming DO80, performance (z score) for French version of picture naming; Semantic fluency, performance (z score) for categorical word generation; Phonological fluency, performance (z score) for alphabetical word generation; VCI, verbal comprehension index (standardized composite score) for verbal semantic memory (WAIS-IV, Wechsler, D, 2008); AMI, auditory memory index (standardized composite score) for verbal memory (immediate and delayed; WMS-IV, Wechsler, D, 2009); VMI, visual memory index (standardized composite score) for visual memory (immediate and delayed; WMS-IV, Wechsler, D, 2009).

screen during the entire duration of the acquisition period. Four hundred cerebral rs-fMRI volumes were acquired using a gradient echo planar imaging sequence (FEEPI, 36 axial slices, 3.5 mm thickness, TR = 2.0 s, TE = 30 ms, flip angle = 75°, field of view = 192 × 192 mm^2, in-plane voxel size = 3 × 3 mm). In addition, a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume (T1TFE, 128 sagittal slices, 1.37 mm thickness, field of view = 224 × 256 mm^2, in-plane voxel size = 0.89 × 0.89 mm^2) was acquired for each participant.

2.4 | Data analysis

2.4.1 | rs-fMRI preprocessing

Preprocessing steps were conducted using SPM12 (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) implemented in MATLAB 8.6 (R2015b) (MathWorks Inc., Natick, MA). Functional rs-MRI volumes were time corrected with the mean image as the reference slice in order to correct artifacts caused by the delay of time acquisition between slices. All time-corrected volumes were then realigned to correct the head motion. Motion parameters from the realignment were evaluated using ART (Artifact Detection Tool; developed by the Gabrieli Lab, Massachusetts Institute of Technology, available at: https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect). In order to detect outlier volumes with ART, we used an interscan movement threshold of 2 mm in translation, 0.02 rad in rotation, and a global interscan signal intensity of 3 *SD* relative to the session mean. Participants with more than 12.5% of outlier scans were considered as deviant and excluded from the study. The T1-weighted anatomical volume was coregistered to the mean image created by the realignment procedure and was normalized within the MNI (Montreal Neurological Institute) space. The anatomical normalization parameters were subsequently used for the normalization of functional volumes. In the next step, these spatially preprocessed volumes were implemented in the CONN Toolbox (Functional Connectivity Toolbox; developed by the Gabrieli Lab, Massachusetts Institute of Technology, available at: https://www.nitrc.org/projects/conn; Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) for the FC analyses. Subject specific-ROIs for left and right hippocampi were implemented for each patient in subsequent FC analyses since the hippocampal sclerosis could have resulted in biased estimations of the FC parameters between this and other regions (see Appendix S2 in Supplementary Material). These subject specific-ROIs were automatically generated from the individual high-resolution T1 anatomical images via the VolBrain processing pipeline (http://volbrain.upv.es/).

2.4.2 | rs-fMRI analyses

LMN: Parcellation and node definition

Before performing the FC analyses (ROI-to-ROI and GT analyses), we first defined the LMN network. The LMN was composed of multiple brain regions provided by task-fMRI: one cross-sectional study for language (Labache et al., 2019) and one meta-analysis for memory (Spaniol et al., 2009). We selected MNI coordinates of the activation peaks identified by these studies and converted them into the Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas (AICHA) functional atlas (Joliot et al., 2015). Altogether, the LMN network is composed of 36 homologous brain regions (72 ROIs in both hemispheres), some of them being more specific for language (n = 10), some for memory (n = 20), or involved in the both language and memory (n = 6). The LMN network was therefore composed of 72 AICHA ROIs. We provide a detailed description of the ROIs in the Supplementary Material (Table S1) and Figure 1 shows the LMN in a brain rendering. In addition, to demonstrate the robustness of the chosen network, we have conducted an in-depth analysis of the correspondence and overlap between the LMN and maps derived from the Neurosynth Initiative (http://neurosynth.org/analyses/ [Yarkoni et al., (2011)]) for language and memory (Appendix S3).

Connectivity analyses

In order to evaluate LMN-FC, we have used the CONN toolbox for both ROI-to-ROI and GT analyses. The FC analyses included following steps: noise source reduction, first level individual analysis including correlation analyses, and second level random-effect group analysis.

Noise reduction analysis. The denoising step was applied on the previously preprocessed fMRI for the patients and the control group in order to reduce the noise and to increase sensitivity. Noise reduction analysis used the anatomical component-based noise correction (aCompCor) implemented in CONN (Behzadi, Restom, Liau, & Liu, 2007). For that purpose, a principal component analysis approach was applied to extract the BOLD signal from the white matter and the CSF, and use them as confounds. In addition, the output matrices generated by ART, as well as movement parameters generated by SPM were entered into CONN as covariates. After the CompCor regressing out, the resulting BOLD time series were band-pass filtered (0.008–0.09 Hz) to reduce noise and increase the sensitivity of measures.

First level individual analyses. *ROI-to-ROI analysis*: Subsequently, bivariate Pearson's correlation coefficients were calculated for each participant by using the CONN toolbox for every possible pairs of time series (72 regions of the LMN). The normality of the distribution of correlation coefficients in controls and in patients was verified, as well as the absence of correlation between movement values and the correlation coefficients (see Supplementary Material, Figures S1 and S2). The resultant 72 × 72 matrices have then been used for statistical analyses described below.

GT analysis: For GT analyses, unweighted graphs were constructed by computing binary adjacency matrices for each participant at different connection cost (or sparsity) ranging between 5 and 20%. These thresholds were selected to account for representing the known sparsity of functional connections (economical brain functional networks; "small-world organization," (Achard & Bullmore, 2007), by controlling for the small-world parameter. Graph properties were calculated to derive estimates of global efficiency (E_{glob}) and local efficiency (E_{loc}),

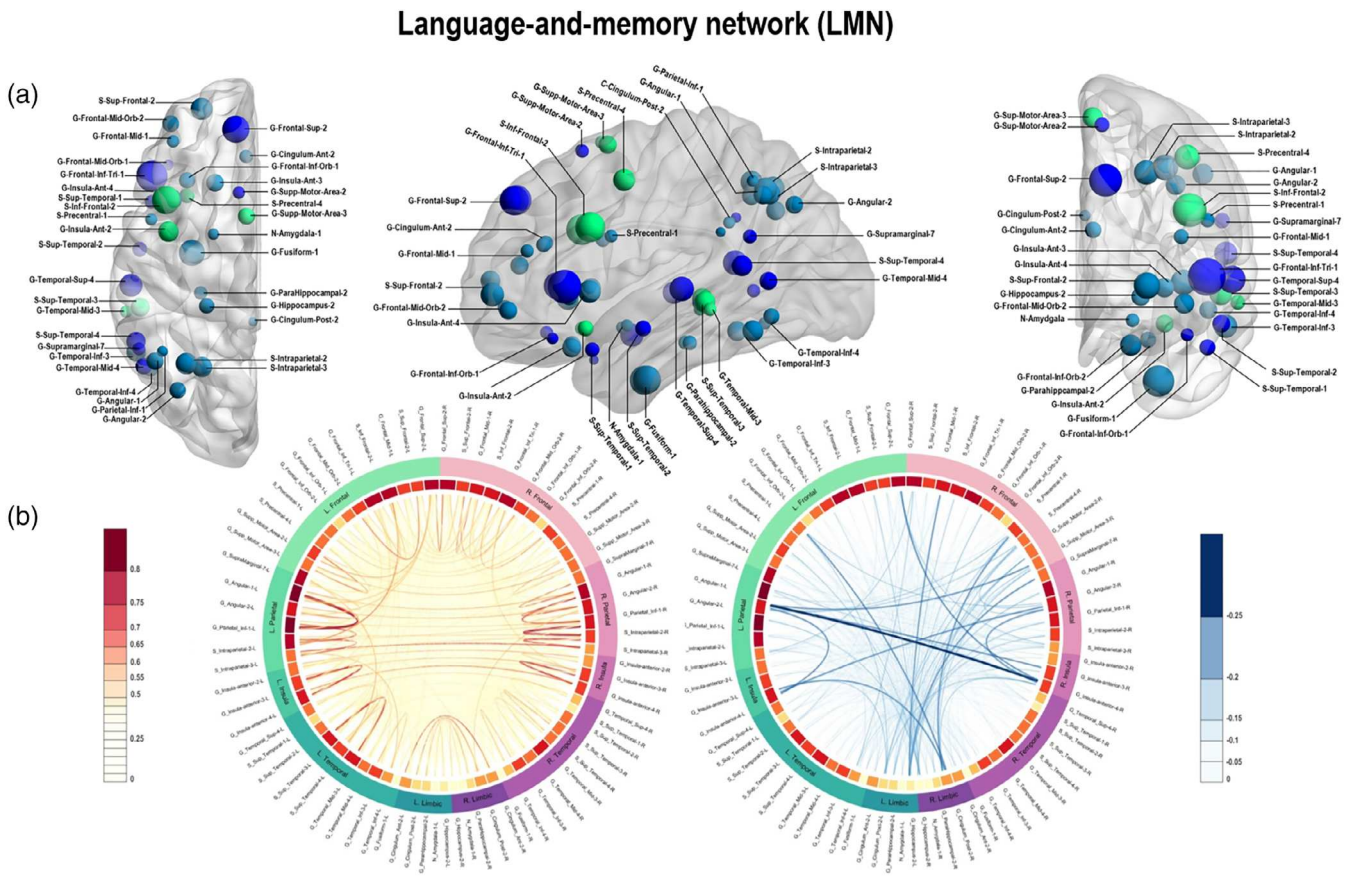


FIGURE 1 Panel a: Language-and-memory network (LMN) to assess functional connectivity (FC). The LMN is composed of 72 homotopic areas (36 in each hemisphere) reported by two task-fMRI studies, one cross-sectional study for language (Labache et al., 2019) and one meta-analysis for memory (Spaniol et al., 2009) and adapted to Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas (AICHA; Joliot et al., 2015) coordinates. Regions are projected as spheres onto 3D anatomical render templates. Sphere size reflects the AICHA region volume. Color code: dark blue, regions involved in language; light blue, regions involved in episodic memory (encoding and retrieval); green, regions involved in both language and memory. Panel b: Connectogram of mean FC correlation values in controls between regions of interest (ROIs) of the LMN network. Positive correlations are represented in orange-red. Negative correlations are represented in blue. The line width indicates the strength of the correlation. Strongest positive correlations are mostly intrahemispherical. Negative correlations are mostly interhemispherical. The first circle starting from the inside of the connectogram shows mean correlation coefficients for a given region (correlation between regions with all others with which it could be functionally connected). Dark red indicates high average of the correlation coefficient of the corresponding region. The second circle to outside classifies homotopic ROIs of the LMN into different lobes to which they may belong. Color code: Green, lobes and ROIs in the left hemisphere; purple, lobes and ROIs in the right hemisphere

parameters that quantify networks integration and networks segregation, respectively (Rubinov & Sporns, 2010). These two parameters are thought to represent two core properties of a network and could be computed at the level of the whole network or at the node level. E_{glob} illustrates how efficiently is the information transmitted within the whole network (i.e., functional integration) and allows rapid integration of information within subnetworks. Global efficiency is computed as:

$$E_{glob}(G) = \frac{1}{N(N-1)} \sum_{i \neq j \epsilon G} \frac{1}{d_{ij}}$$

where N is the total number of nodes in the network G, and d_{ij} is the minimum average number of links (shortest path) that connect the node i and the node j (Latora & Marchiori, 2007). At a nodal level, the global efficiency is also known under the term of nodal efficiency (E_{nod}; Liu et al., 2017) and characterizes the extent to which a node is integrated within the entire network (hub integration; Fornito, 2016). Nodal efficiency is computed as:

$$E_{nod}(i) = \frac{1}{N-1} \sum_{i \neq j} \frac{1}{d_{ij}}$$

As much for E_{glob} or E_{nod}, the higher the value, the faster the transfer of information.

E_{loc} represents the efficiency of local communications that allows a specialization of processing within a densely interconnected group of regions. This parameter estimates to what extent the nodes tend to group of "cluster" together (i.e., functional segregation) and constitute connected local structures. Local efficiency is computed as:

$$E_{loc}(G) = \frac{1}{N}\sum_{i \epsilon G} E_{glob}(G_i)$$

where G_i is the induced graph obtained by the neighbors of node i, E_{glob} (G_i) is the global efficiency of G_i (Latora & Marchiori, 2007; Liu et al., 2017). The higher the value, the more locally efficient the network will be.

Second level statistical analyses

Statistical analyses for both FC and GT parameters were performed using R statistic packages through R studio software v1.1.453 (RStudio Team (2015). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL). Code to reproduce the results and figures can be found on: https://github.com/eliseRg/REORG_FC.git.

ROI-to-ROI analysis: We have used an ROI-to-ROI approach to provide some insights about individual connections and the direction (decreased or increased FC) of the differences between groups that could be observed. In this way, we tested by the mean of two-sample *t* tests, the null hypothesis of no difference between the correlation coefficients of each of our two groups of patients (L-mTLE and R-mTLE) compared to controls. We used the Welch's *t* test because of the normal but unequal variances distributions of the correlation values. In order to avoid (or minimize) the problem of multiple comparisons (2,556 pairs to test for a 72 × 72 connectivity matrix), we used a corrected p value (Bretz, Hothorn, & Westfall, 2011). Given the difficulty of finding an optimal ratio between false positive and false negative estimates, statistics for ROI-to-ROI analyses were performed here with an alpha threshold corrected in two ways: (a) conservative family wise error correction (FWE—Bonferroni method: $\alpha' = \alpha/k$; where k is the number of tests performed), and (b) more permissive false discovery rate (FDR) correction method.

GT analysis: At a network level, we have tested group differences between controls, L-mTLE and R-mTLE participants by means of two-sample *t* tests. Furthermore, we computed the hub disruption index (HDI; Termenon, Jaillard, Delon-Martin, & Achard, 2016) based on E_{glob} at the network level. It consists of an estimation of the gradient of a straight line fitted to the scatterplots of the individual differences in E_{glob} between each patients and controls. HDI represents here whether or not there is a disorganization of hubs (integration) in patients when compared to healthy volunteers. This index indicates increased hubness property of some regions and decreased hubness property for others (Achard et al., 2012). In terms of interpretation, if the slope of the regression line named κ is ≈0 there is no reorganization of the network in patients compared to healthy subjects. If $\kappa \neq 0$, the higher the k (in absolute value), the more the network is reorganized in patients compared to healthy subjects. At the nodal level, we have also tested the differences between groups on nodal efficiency (E_{nod}) and local efficiency (E_{loc}) by means of two-sample *t* tests. The *p* value was adjusted for multiple comparisons.

Statistical analyses on cognitive scores and correlations with FC parameters

We first performed Mann–Whitney *U* tests to test differences on cognitive scores between the groups of patients (L-mTLE vs. R-mTLE). With regard to the aim of this study to account for the cognitive efficiency of LMN-FC reorganizations, we have correlated several language and memory scores to FC parameters. More precisely, we performed Spearman correlations between standardized language and memory performances (see Table 1) and FC parameters that are: (a) ROI-to-ROI results obtained in patients versus healthy at *p* FDR-corrected and (b) GT scores reflecting significant and stable (across thresholds) FC modifications in patients compared to controls. Correlations analyses were calculated separately for each group of patients. Positive or negative Spearman correlations were considered significant at a $p < .05$ corrected for multiple comparisons (FWE).

3 | RESULTS

3.1 | Functional connectivity

3.1.1 | ROI-to-ROI results

Compared to controls, L-mTLE showed decreased FC ($p < .05$ FDR-corrected) between: midorbital and parietal inferior gyri in the left hemisphere, superior frontal, and angular gyrus in the right hemisphere, and between bilateral superior temporal gyri. In addition, L-mTLE showed increased connectivity ($p < .05$ FDR-corrected) between subcortical regions (bilateral amygdala, hippocampi, and parahippocampal gyri). At a more restrictive threshold ($p < .05$ FWE-corrected), only connections between left parahippocampus and right subtemporal gyrus, and between left hippocampus and left parahippocampus, remained significant. Compared to controls, R-mTLE showed significant FC decreased ($p < .05$ FWE-corrected) between left and right parahippocampal gyri, and significant FC increase between left hippocampus and left parahippocampus, as well as between right hippocampus and right parahippocampus. In addition, increased FC between left amygdala and right anterior part of the insula was observed at a less conservative threshold ($p < .05$ FDR-corrected; see Figure 2).

3.1.2 | GT: Global network and nodes

We did not observe any significant differences between groups of patients and controls at the network level, neither for E_{glob} nor E_{loc} parameters. However, despite some variability observed in patients, the HDI (κ) based on E_{nod} was significantly more negative in patients (L-mTLE and R-mTLE) than in controls at a 5% cost ($\kappa \neq 0$, $p < .05$). This result indicates an improvement and/or a decrease of nodal parameter values in inverse proportion to the estimates of the controls, suggesting that there is still a network-wide pattern of LMN disruption in mTLE patients. Although there were some differences in the organization or arrangement of individual hubs between the two groups of mTLE (each of them compared to controls) there was no

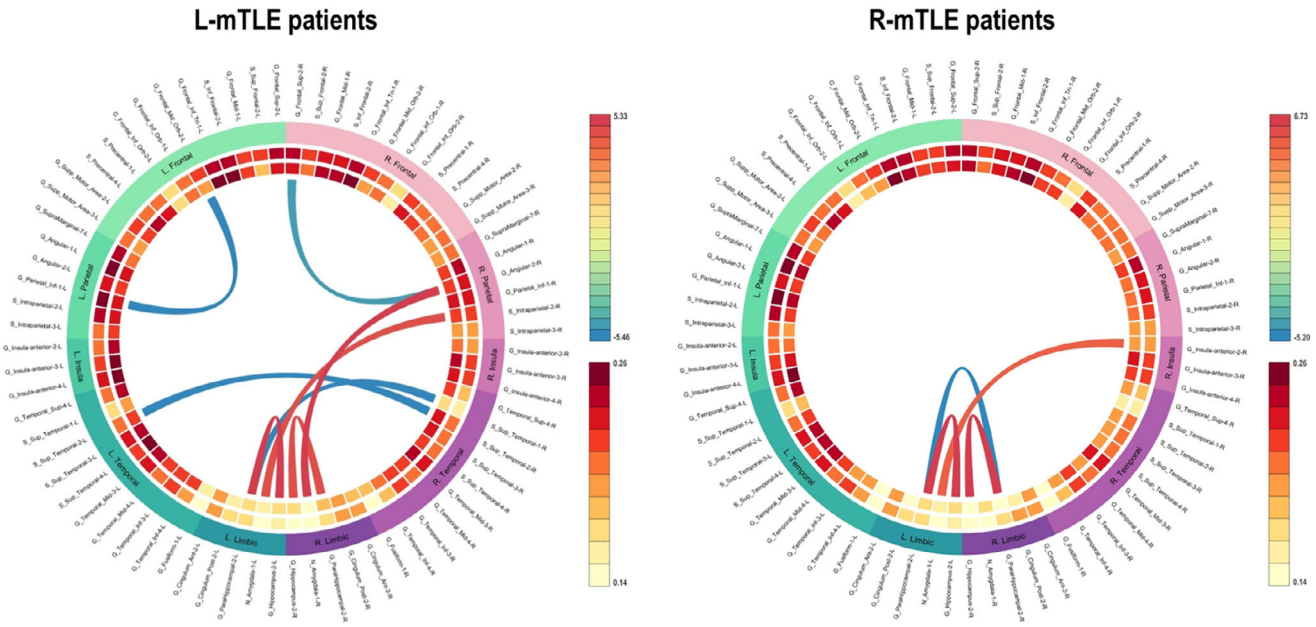


FIGURE 2 Connectogram of significant pairwise functional connectivity (FC) differences obtained in left mesial temporal lobe epilepsy (L-mTLE) patients (n = 19) and right mesial temporal lobe epilepsy (R-mTLE) patients (n = 18) compared to controls (n = 48). Specifically, it shows a chord diagram of results obtained with region of interest (ROI)-to-ROI analyses at p false discovery rate (FDR)-corrected. Note: Red links = "hyperconnectivity" (significant gain of FC); blue links = "hypoconnectivity" (significant reduction of FC) between two ROIs in L-mTLE versus healthy. We found increased FC from or to limbic regions (including the dysfunctional hippocampus). Results were reported at p FDR-corrected

significant difference between the two groups of patients on the HDI mean. Figure 3 shows the boxplots of E_{glob}, E_{loc}, and HDI distributions for each group, computed at the network scale.

At the nodal level, the results for E_{loc} were very sensitive to the sparsity threshold used and essentially not significant at an adjusted p-value. However, we obtained robust, stable, and significant results for the E_{nod} parameter. Thus, considering the E_{nod} results, we found several clusters of differences between patients and controls including decreases and increases in terms of LMN-FC (Figure 4, Panel a).

For the L-mTLE group, significant E_{nod} decreases implied bilateral fronto–temporo–parietal cortical nodes (superior frontal gyrus [SFG], inferior frontal gyrus [IFG], insula, supplementary motor area [SMA], middle temporal gyrus [MTG], inferior temporal gyrus [ITG], inferior parietal gyrus [IPG], and angular gyrus). We found a significant E_{nod} increase for nodes belonging to subcortical structures (bilateral amygdalo–hippocampal complex) and fusiform gyri (Figure 4, Panels b and c). The sizes of the left hippocampus were negatively correlated with the E_{nod} values estimated for the same region (r = –.79, p < .05; Figure 4, Panels d and see Figure S4 in the Supplementary Material section for an illustration of the correlation). Figure 4 illustrates and summarizes the main GT results obtained at the nodal level for the L-mTLE group.

For the R-mTLE, we found E_{nod} increases for temporal medial structures (bilateral amygdalo–hippocampal complex) and fusiform gyri (Figure 5, Panels b and c). We also found a negative correlation between the sizes of the right hippocampus and the E_{nod} values estimated for the same region (r = –.8, p < .05; Figure 5, Panel d and Figure S4). The decreases identified in R-mTLE concern only posterior networks (MTG, ITG, and angular gyri). In addition, we have observed an improvement of the E_{nod} capacity for some bilateral frontal regions (mainly IFG and insula). Figure 5 shows and details the main GT results obtained at the nodal level for the R-mTLE group.

3.2 | Cognitive scores and correlations with FC parameters

Regarding language and memory scores of interest, we did not find statistical differences between L-mTLE and R-mTLE on naming (U = 578, z = –0.97, p = .3) and VCI (U = 169, z = –0.03, p = .9) performances. However, we found significant differences between the two groups at p < .05 on memory composite scores (AMI: U = 35, z = 2.1, p = .03; VMI: U = 20, z = –3, p = .002), semantic fluency (U = 34, z = 2.16, p = .03), and phonological fluency (U = 18, z = 3.12, p = .002). The distribution of the cognitive standardized scores for the two groups of patients is presented in Figure 6.

At an adjusted-threshold (p FWE-corrected), no significant correlations were found between ROI-to-ROI FC results and language and memory scores. However, significant correlations (p FWE-corrected) were obtained between GT FC parameters and cognitive scores. Specifically, for the L-mTLE group negative correlations were found between E_{nod} values for the left hippocampus and AMI (r = –.95, p < .01), as well as for the left fusiform gyrus and VMI (r = –.9,

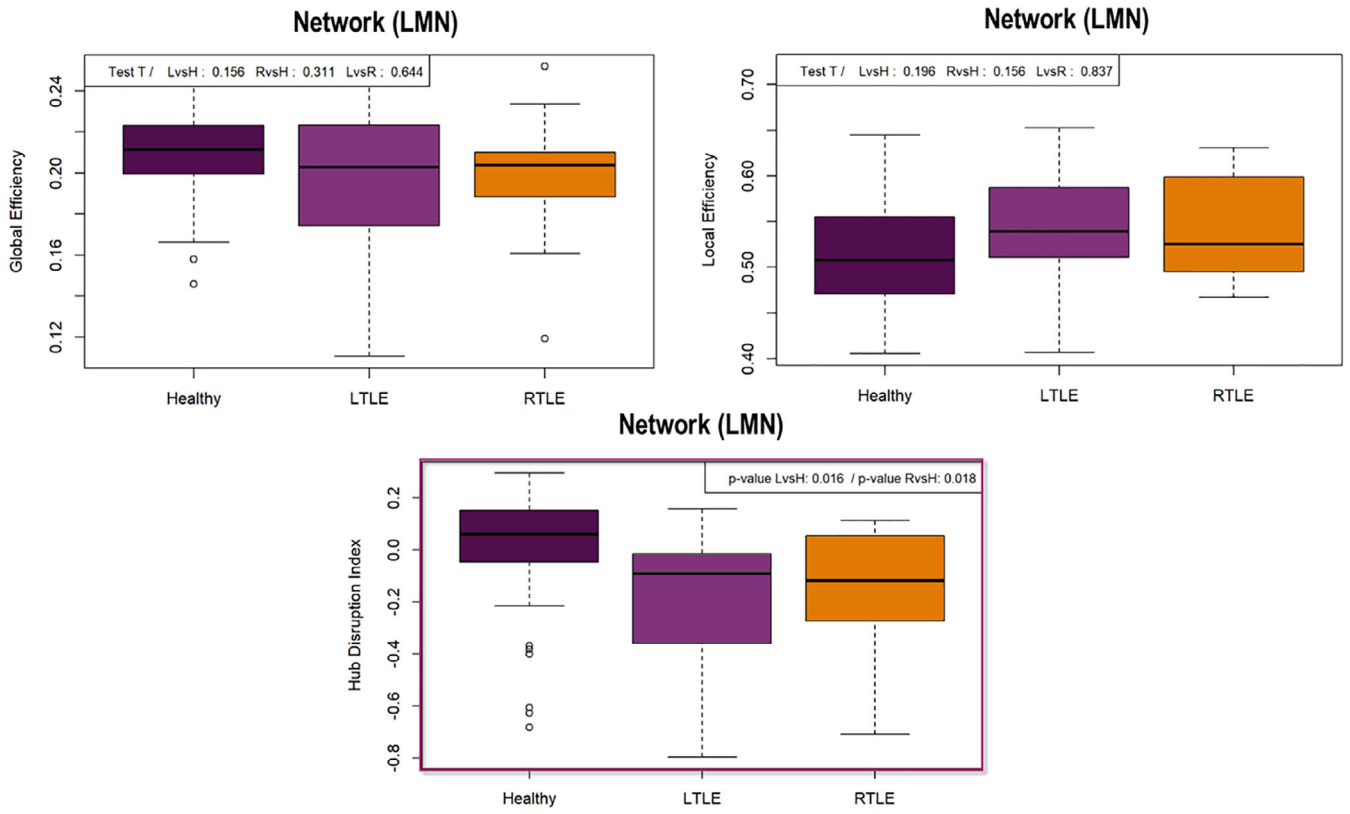


FIGURE 3 Boxplots of the GT results obtained at the network scale. Top left: Representation of the global efficiency (E_{glob}) distribution according to the subjects groups. There were no differences between groups at $p < .05$ (sparsity 10%). Top right: Representation of the local efficiency (E_{loc}) distribution according to the subjects groups. There were no differences between groups at $p < .05$ (sparsity 10%). Bottom center: Boxplot of the hub disruption index (HDI; Achard et al., 2012) for healthy and patients. We obtained significant hubness imbalance between patients and controls at $p < .05$ (sparsity 10%). The HDI is different from 0 in patients, meaning a global language-and-memory network (LMN) hubs reorganization in patients compared to controls

$p < .01$). We did not observe significant positive correlations for the L-mTLE patients. Conversely, we found significant and positive correlations between the E_{nod} values for: the left IFG and the phonological fluency ($r = .89$, $p < .01$), the left supplementary motor area (SMA) and the semantic fluency ($r = .84$, $p < .01$), the left hippocampus and both naming ($r = .81$, $p < .01$) and VMI ($r = .78$, $p < .01$), and for the right fusiform gyrus and VMI ($r = .86$, $p < .01$) but no negative correlation for the R-mTLE group. Figure 6 shows the heat maps of the correlations observed between the E_{nod} values and the cognitive scores.

4 | DISCUSSION

The first main objective of the study was to estimate the reorganization patterns occurring in patients suffering from mTLE within an embedded LMN (LMN-FC). Overall, our findings indicate a network-wide pattern of hubs disruption. The both groups of patients have on average a global disturbance of the LMN hubs compared to the control group (see HDI Figure 3). At a finer scale (i.e., at the node level) different profiles have been observed depending on the hemispherical lateralization of the epilepsy and the spatial topology in relation to the dysfunctional hippocampus. Our ROI-to-ROI and GT analyses showed increased LMN-FC within limbic structures in mTLE regardless the epilepsy lateralization. Specifically, we observed an increased FC between limbic regions in the vicinity of the dysfunctional hippocampus for both groups of patients, which mainly concerns the connection between the hippocampus and the parahippocampus (see Figure 2). A similar pattern was revealed by the GT results (Figures 4 and 5) by estimating the most impacted nodes in terms of integration capacity as measured with E_{nod}.

In mTLE, the hippocampus is considered as a central core of abnormalities and is often structurally damaged (e.g., de Campos et al., 2016). Even in the case of the so-called cryptogenic epilepsy or MRI-negative epilepsy, subtle lesions at the histological examination can be found (Bernasconi, Bernasconi, Bernhardt, & Schrader, 2011) and may sometimes be observed by using an ultrahigh-field 7-T (7 T) MRI (Obusez et al., 2018). In this study, we specifically found negative correlations across groups of patients between the size of the hippocampus involved in the epilepsy and the integration capacity of this region (Figure S4). This hyperconnected pattern tended to mainly concern patients presenting with clear hippocampal sclerosis on the MRI (HS; Table 1 and Figures 4 and 5, Panel d) and cannot be explained by a poor estimation of FC parameters due to the sclerosis since subject specific-ROIs were implemented for this purpose (see Appendix S2).

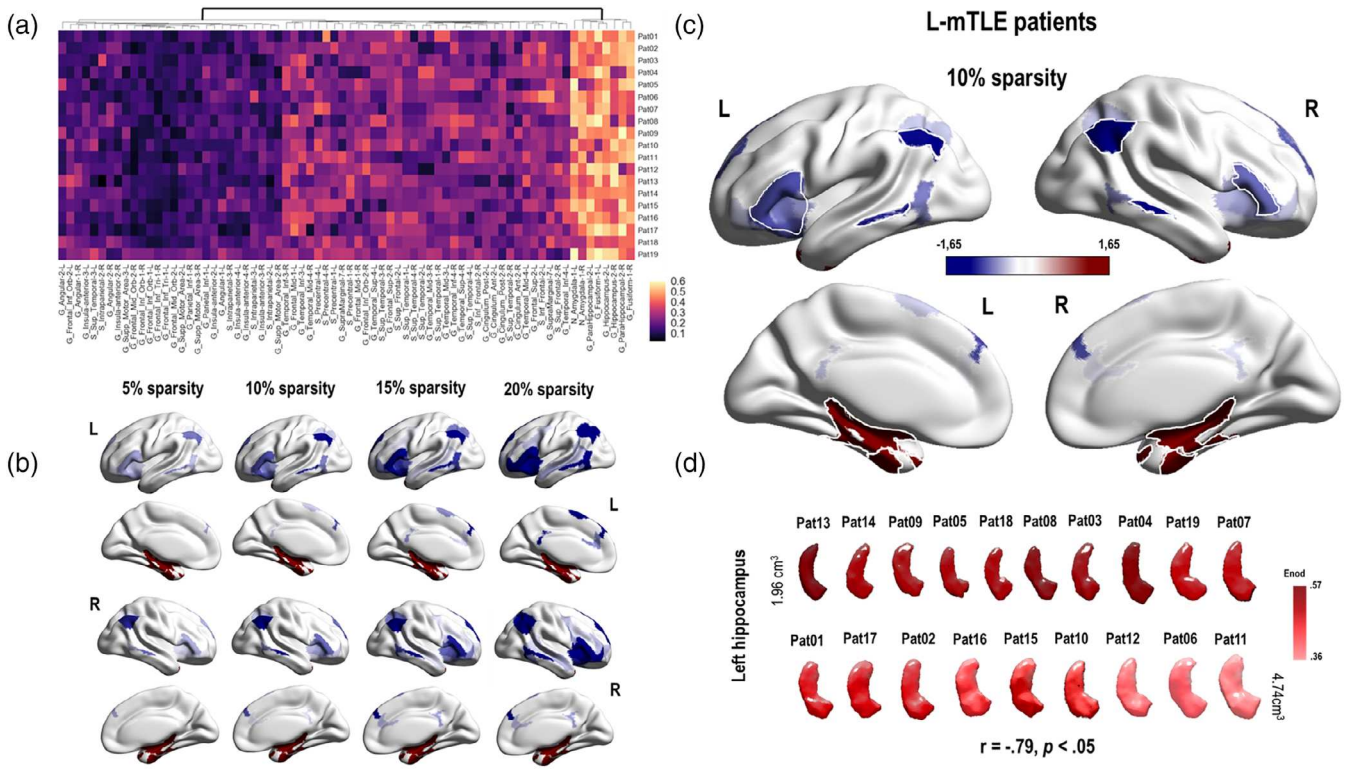


FIGURE 4 Illustrations of the main GT results obtained at the nodal level in left mesial temporal lobe epilepsy (L-mTLE) patients. Panel a: Hierarchical clustermap based on the E_{nod} values (raw data) obtained for each node of the language-and-memory network (LMN) and each subjects of the L-mTLE group. The hierarchical clustering was made using the Euclidean distance. There is a relative consistency between the subjects and two main clusters could be distinguished at the first level of the dendrogram. Panel b: Evolution of the E_{nod} z scores observed in L-mTLE compared to controls depending on the evolution of the sparsity threshold (5, 10, 15, and 20%). Results are projected on a 3D brain render. The global pattern remains consistent and stable across the thresholds. We have observed a hyperconnectivity for the temporo-mesial structures (in red) of the LMN and a hypoconnectivity (in blue) for a large fronto–temporo–parietal network. Panel c: E_{nod} results obtained for a sparsity threshold of 10%. The blue regions correspond to an E_{nod} z score tending toward −1.65 *SD*. The red one, to an E_{nod} z score that tends toward +1.65 *SD*. Regions with significant differences between L-mTLE and controls are surrounded in white (G_Frontal_Inf_Tri_1_2, G_Insula_Anterior_2_L; G_Angular_1_2, G, Parietal_Inf_1; G_Temporal_Mid_3, G_Temporal_Inf_4; G_Fusiform_1, G_ParaHippocampal_2, N_Amyglala_1, G_Hippocampus_2). Panel d: E_{nod} values of the left hippocampus, projected on a 3D reconstruction of the specific left hippocampus of each of the L-mTLE patients. The 3D reconstruction of the hippocampi was made using the subject specific-ROIs segmentation provided by volbrain (http://volbrain.upv.es/). Hippocampi are classified according to their size in cm^3, from the smallest to the largest. The darker the red color, the higher the E_{nod} value. Thus, the smaller the hippocampus, the higher the E_{nod} value tends to be. See Figure S4 for the scatterplot of the correlations between the hippocampus sizes and the E_{nod} values

In line with our results, previous studies had found an increased hippocampal FC and of the core areas of the limbic network in TLE patients (e.g., Haneef et al., 2014). In addition, Englot et al. (2015) described a case of a patient with HS that showed specific increased FC for hippocampus, while the FC for lateral temporal network was reduced. Another study conducted by Ellmore, Pieters, and Tandon (2011) assessing the structural connectivity in mTLE patients found enhanced strength of the structural connections between the hippocampus and the rest of the brain, despite a reduced number of fibers. This finding suggests that the hippocampal atrophy is accompanied by sparse but strong connections in these patients (Ellmore et al., 2011). The study conducted by Bonilha et al. (2012) provides evidence supporting this phenomenon. MTLE was associated with a regional reduction in fiber density and absolute connectivity, especially in the ipsilateral limbic structures. Paradoxically, patients compared to controls exhibited a significant increase in structural connectivity of the hippocampus for the nodal degree or the betweenness centrality, GT parameters thought to reflect hubs in the network. The results of a more recent study (Besson et al., 2017) integrating intracranial EEG data to determine the location of epileptogenic foci and structural connectivity data are also fully consistent with the prior findings. They found hyperconnected epileptogenic regions at the expense of connectivity with the rest of the brain. Despite the damage, the hippocampus remains thus a structural and functional important hub in the patients' brain networks, which could be called the "hippocampal paradox."

Interestingly, the hippocampal paradox (i.e., hyperfunctioning and/or hyperconnectivity despite damage) does not seem to be specific to mesiotemporal epilepsy since similar results were found in other pathologies affecting the hippocampal complex such as the MCI

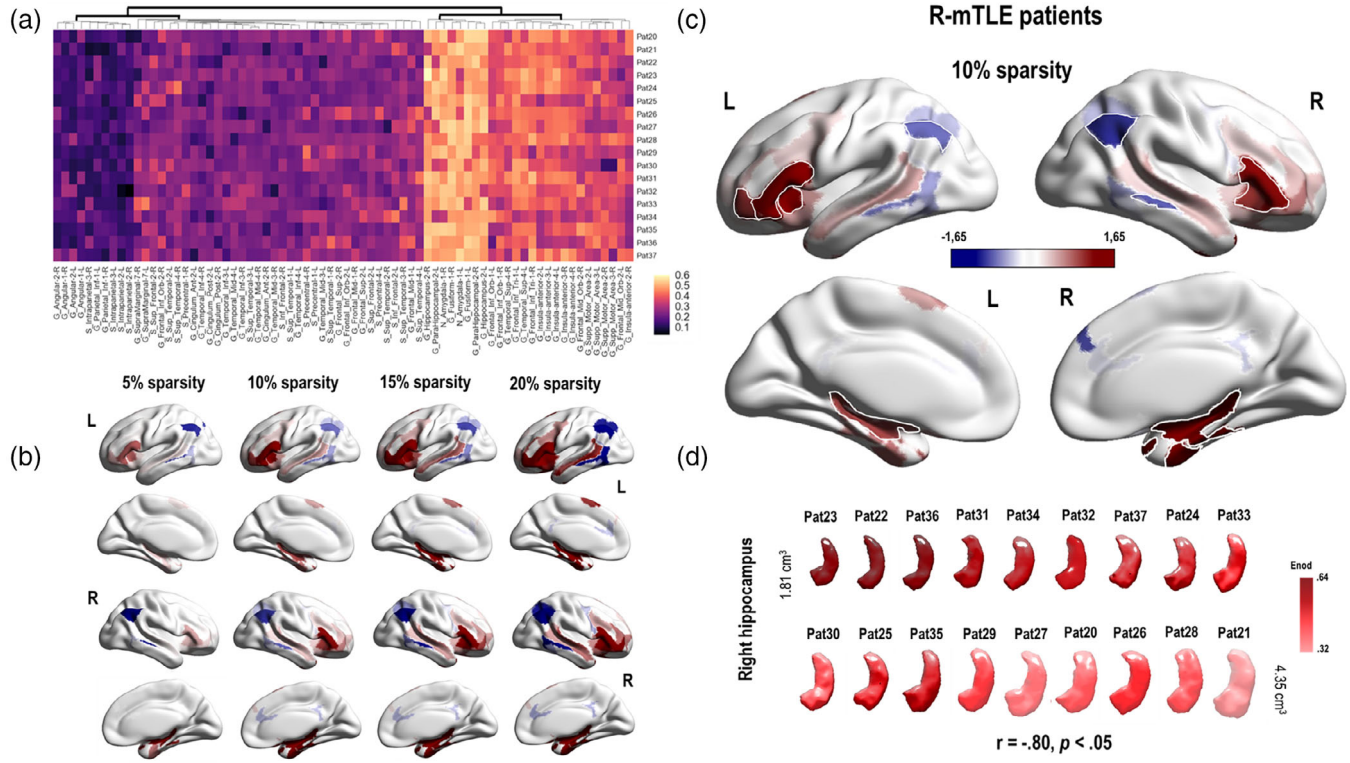


FIGURE 5 Illustrations of the main GT results obtained at the nodal level in R-mTLE patients. Panel a: Hierarchical clustermap based on the E_{nod} values (raw data) obtained for each node of the language-and-memory network (LMN) and each subjects of the R-mTLE group. The hierarchical clustering was made using the Euclidean distance. There is a relative consistency between the subjects and two main clusters could be distinguished at the first level of the dendrogram. Panel b: Evolution of the E_{nod} z scores observed in left mesial temporal lobe epilepsy (L-mTLE) compared to controls depending on the evolution of the sparsity threshold (5, 10, 15, and 20%). Results are projected on a 3D brain render. The global pattern remains consistent and stable across the thresholds. We have observed a hyperconnectivity for the temporo-mesial structures (in red) as well as for some frontal regions of the LMN and a hypoconnectivity (in blue) for a posterior network, limited to lateral temporal and parietal regions. Panel c: E_{nod} results obtained for a sparsity threshold of 10%. The blue regions correspond to an E_{nod} z score tending toward −1.65 *SD*. The red one, to an E_{nod} z score that tends toward +1.65 *SD*. Regions with significant differences between R-mTLE and controls are surrounded in white (G_Frontal_Inf_Tri_1_2, G_Frontal_Mid_Orb-2_L, G_Insula_Anterior_3; G_Angular_1_2; G_Temporal_Mid_3_R; G_Fusiform_1_R, G_ParaHippocampal_2_R, N_Amyglala_1_R, G_Hippocampus_2). Panel d: E_{nod} values of the right hippocampus, projected on a 3D reconstruction of the specific right hippocampus of each of the R-mTLE patients. The 3D reconstruction of the hippocampi was made using the subject specific-ROIs segmentation provided by volbrain (http://volbrain.upv.es/). Hippocampi are classified according to their size in cm^3, from the smallest to the largest. The darker the red color, the higher the E_{nod} value. Thus, the smaller the hippocampus, the higher the E_{nod} value tends to be. See Figure S4 for the scatterplot of the correlations between the hippocampus sizes and the E_{nod} values

or Alzheimer's disease (Celone et al., 2006; Kasper et al., 2016; Pasquini et al., 2015). In the case of epilepsy, Englot, Konrad, and Morgan (2016) proposed that the role of increased FC in the (peri-)dysfunctional regions may be related to the generation and the spreading of epileptic seizures rather than serving as a compensatory mechanism (Englot et al., 2016). Previous histological studies have shown that epileptic seizures may induce neuronal loss, but that are also followed by a development of new excitatory synapses and axonal sprouting, a phenomenon called "reactive plasticity" (Ben-Ari, Crepel, & Represa, 2008). However, the majority of these newly constituted synapses are anatomically and functionally aberrant (Esclapez, Hirsch, Ben-Ari, & Bernard, 1999; Represa, Tremblay, & Ben-Ari, 1987). This well-described phenomenon of reactive plasticity can explain from a biological standpoint the FC increase observed on peri-dysfunctional regions. Moreover, in accordance with the interpretations of Englot et al. (2016), the reactive plasticity has been confirmed as a source of the perpetuation of epilepsy (boomerang effect; Ben-Ari et al., 2008; Jirsa, Stacey, Quilichini, Ivanov, & Bernard, 2014).

Regarding the spatially distant regions from the dysfunctional hippocampus, limbic seizures usually induced dysfunctions of neocortical regions (Englot, Mishra, Mansuripur, Herman, & Hyder, 2008). Beyond the dysfunctional hippocampus, the resting-state FC is generally decreased in TLE patients (Luo et al., 2012), suggesting disconnection of distal areas from the hippocampus. Our study results are also in favor of general FC decreased in the neocortical and remote regions of the dysfunctional hippocampus (Figures 2, 4, and 5). In line with our assumptions, we observed different patterns of FC changes according to the epilepsy lateralization. L-mTLE exhibited more

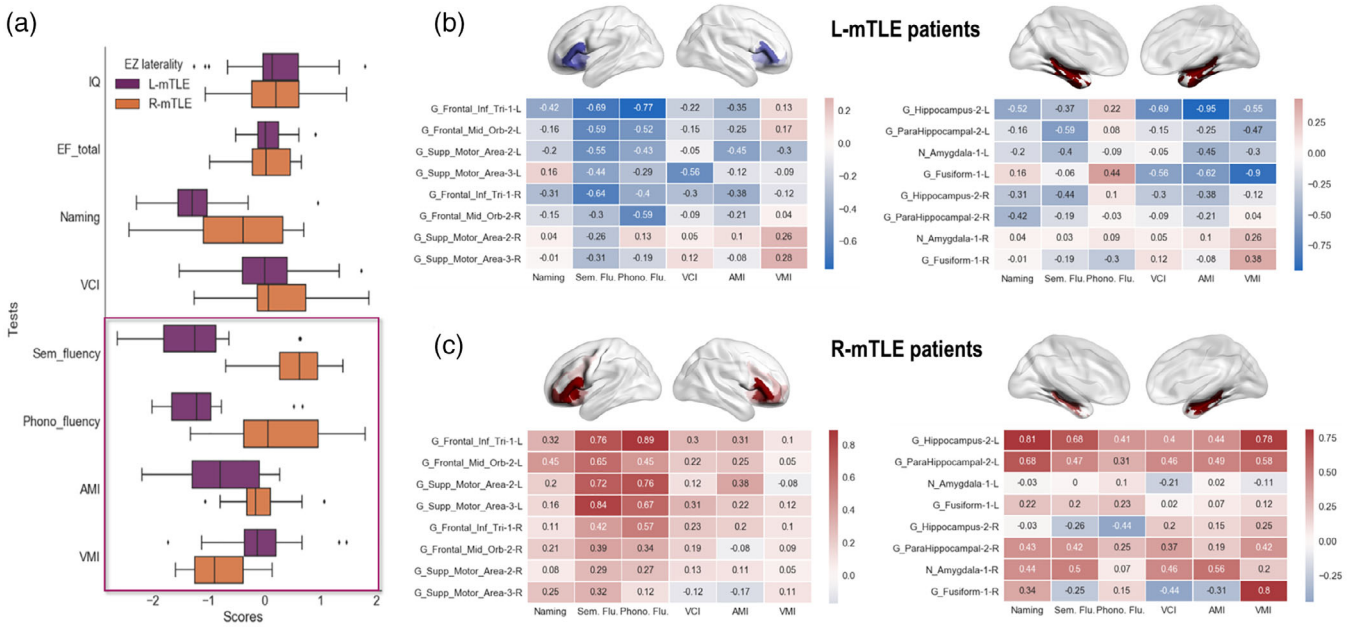


FIGURE 6 Cognitive scores from the neuropsychological assessment and their correlations with E_{nod}. Panel a: Distribution of the standardized performance obtained by patients according to the different tests. A description of the tests used is provided in Table S1 in the Supplementary Material section. The boxplots show z scores for each group of mTLE patients. We found significant differences between groups ($p < .05$) for several language and memory tests. The significant differences between patients are framed, namely: phonological and semantic fluency, AMI (verbal memory) and VMI (visual memory). Left mesial temporal lobe epilepsy (L-mTLE) patients showed lower scores for fluency (semantic fluency L-mTLE: mean = −1.27, *SD* = 0.88, right mesial temporal lobe epilepsy (R-mTLE): mean = 0.85, *SD* = 0.74; phonological fluency L-mTLE: mean = −1.16, *SD* = 0.76, R-mTLE: mean = 0.2, *SD* = 0.85) and auditory memory index (AMI L-mTLE: mean = −0,79, *SD* = 0,93, R-mTLE: mean = −0.12, *SD* = 0.49) compared to R-mTLE. R-mTLE showed lower performance than L-mTLE only for the visual memory index (VMI L-mTLE: mean = −0.05, *SD* = 0.75; R-mTLE: mean = −0.82, *SD* = 0.57). Panel b: Heat maps of correlations between regions with significant modifications of E_{nod} and language and memory scores for the L-mTLE group. The pattern of correlations tends to be negative for the cluster including frontal regions (at left) as well as for the cluster including temporo-mesial areas (at right). Red boxes = positive correlations; blue boxes = negative correlations. Panel c: Heat maps of correlations between regions with significant modifications of E_{nod} and language and memory scores for the R-mTLE group. The pattern of correlations is mainly positive for the cluster including frontal regions (at left) as well as for the cluster including temporo-mesial areas (at right). Red boxes = positive correlations; blue boxes = negative correlations

pronounced LMN-FC reorganization in comparison with R-mTLE patients. The major differences between groups of patients in the spatial dynamics of FC changes mainly concerned the regions beyond the dysfunctional hippocampus. More precisely, we observed a decreased FC at rest in a large fronto–temporo–parietal network for L-mTLE and a less extensive posterior (temporo–parietal) network for the R-mTLE group. The ENIGMA consortium study aiming to estimate the cortical modifications in a large sample of m-TLE patients show bilateral and significant reduction of thickness in neocortical regions distant from the hippocampus (Whelan et al., 2018). As we found in this study, the cortical thickness reductions were larger in L-mTLE (n = 415 patients) than in R-mTLE (n = 339 patients). Similar differences between L-mTLE and R-mTLE patients have also been reported in terms of structural connectivity at a whole brain level (e.g., Besson et al., 2014). Two main hypotheses can explain this differential effect regarding areas remote to the dysfunctional hippocampus. First, the structural asymmetry is generally in favor of the left hemisphere. The left asymmetry (possibly due to a longer network maturation period; Keller, Schoene-Bake, Gerdes, Weber, & Deppe, 2012 cited by Besson et al. (2014)) could, indeed, be at the origin of the facilitation of the epileptic activity propagation through the brain explaining the wider modifications in the left hemisphere (Ridley et al., 2015). According to the second hypothesis, the right hemisphere would rather have a protective role, by being able to prevent the spread of m-TLE seizures to other cortices and compensate for brain dysfunctions induced by seizures (Besson et al., 2014). The two hypotheses, facilitation of seizure spreading by the LH and seizure protection by the RH, may be not competing but rather complementary.

On the whole, the FC modifications tend to occur in a dual way depending on the spatial topology related to the dysfunctional hippocampus: hyperconnected peri-dysfunctional areas and hypoconnected remote regions. However, this simplified model of reorganization has to be nuanced. In addition to the predominant disconnections or hypoconnectivity in remote regions, we found for the R-mTLE patients group an improvement of the integration capacity of bilateral frontal areas (IFG, insula, and SMA mainly). Increased FC for some

connections outside the dysfunctional hippocampus has also been reported (Cataldi, Avoli, & de Villers-Sidani, 2013). These stronger remote functional connections may have a compensatory role for the loss of FC in other regions of the network, a phenomenon known as "dynamic diaschisis" (Campo et al., 2012). The understanding of the functional role of the reorganization patterns in terms of cognitive efficiency (compensatory role; "positive" or "negative" plasticity) is one of the most important and current challenges.

The second main objective of this study was to consider the cognitive efficiency of LMN-FC reorganization patterns in patients. Associations between brain connectivity and cognition can be highly convoluted and reliable biomarkers of the cognitive phenotype in the pathological condition in particular must be sought. The concept of "cognitome" we propose, close to the one of connectome, seeks to further highlight the search for the nature and typology of the links that may exists between the level of brain networks (hardware–software) and the level of cognition (output). To this end, we investigate the corelations between FC parameters and the cognitive scores assessed by the neuropsychological testing. The most relevant FC parameter that can be related to cognitive abilities in our study was the nodal efficiency GT parameter (E_{nod}) measuring functional integration properties of a region within a network. Correlation patterns between E_{nod} and LMN scores tend to be very different between the two groups of patients. Correlations with cognitive scores are rather negative in L-mTLE who exhibits hyperconnectivity for temporo-mesial structure but hypoconnectivity for bilateral fronto–parieto–temporal cortices. In contrast, the correlations are positive for R-mTLE that shows hyperconnectivity for both bilateral mesial subcortical structures and frontal areas (Figure 6).

When focusing on the frontal cluster (IFG and SMA), we found indeed positive and significant correlations with fluency scores (phonological and semantic fluency) for the R-mTLE group (Figure 6, Panel c). The increase in the integration capacity of these regions in R-mTLE (mainly for those in the left hemisphere) would therefore have a positive impact on cognitive capacities, and therefore a potential compensatory role (i.e., "positive" plasticity). These patients have indeed performances in the normal range on fluency scores. In contrast, L-mTLE patients have significantly lower scores than R-mTLE patients in these tests (median scores around −1 SD; see Figure 6, Panel a). Correlations between the same left frontal regions and fluency scores of L-mTLE patients are essentially negative (Figure 6, Panel b). Catani et al. (2012) have shown a crucial white matter fascicle that directly connecting the IFG, insula and SMA regions (the frontal aslant tract [FAT]). The left FAT in particular is essential for speech initiation and control. A deterioration of this fascicle was responsible of the lower verbal fluency performance in patients with primary progressive aphasia (Catani et al., 2013) as well as in patients who suffer from stuttering (Kronfeld-Duenias, Amir, Ezrati-Vinacour, Civier, & Ben-Shachar, 2016). A modification in connectivity of the FAT could be a plausible hypothesis of the correlations observed between the integration capacities of IFG and SMA regions and fluency scores in our mTLE patients. However, we did not observe a specific FC change between the IFG and SMA regions on our ROIs-to-ROI analyses at a statistically adjusted threshold for multiple comparisons.

Regarding the temporo-mesial hyperconnected cluster, we found a significant negative correlation between the increased E_{nod} value of the left hippocampus and the AMI score (Figure 6, Panel b) for the L-mTLE group, even though the left hippocampus traditionally plays an important role in verbal memory (Richardson et al., 2004; Travis et al., 2014). More specifically for the L-mTLE, the higher integrative parameter values for the left hippocampus were associated with lower scores for verbal memory. Voets et al. (2014) have also shown FC increase between the ipsilateral hippocampus and the parahippocampal and enthorinal complex in TLE (left and right combined). This abnormal connectivity of the hippocampus with parahippocampal and enthorinal regions was associated with poor performance on a memory-encoding task, in line with our findings. Thus, at rest, the hyperconnectivity of the hippocampus with other cortical areas and in particular with language and memory regions does not always seem to be functionally useful, which suggests a "negative" or inefficient plasticity in this case. Some GT parameters seems to be good biomarkers to explain the cognitive phenotype presented by patients and importantly, similar FC patterns can be observed even though the cognitive consequences are considerably discordant. This highlights once again, both the richness and complexity of the brain patterns that can underlie cognitive behavior.

The heterogeneity of the epileptic pathologies is one of the main sources of inconsistent or conflicting results in the literature. Several authors even proposed that refractory mesial temporal epilepsy is a particular entity (e.g., No et al., 2017). We included in this study only patients with a clear diagnosis of m-TLE in order to maximize the homogeneity of the patient samples and minimize the variability that may be related to the location of the epileptogenic zone. In addition, given the differences reported by the previous studies between epilepsies involving the left or the right hemisphere (Besson et al., 2014; Dinkelacker et al., 2016), we constituted two distinct matched groups of patients by systematically excluding patients who may had bilateral seizure foci. However, even if on average our two groups were equivalent in terms of hippocampal size and left–right asymmetry, it is likely that different subtypes of hippocampal damage may have an influence on brain connectivity (Bernhardt, Hong, Bernasconi, & Bernasconi, 2015). Based on the location (i.e., hippocampal subfields) and on histological patterns of neuronal loss and gliosis, the ILAE proposed an HS classification system (Blümcke et al., 2013; Thom, 2014). It appears that there is a common, but also distinct FC between the different parts of the hippocampus and the rest of the brain in healthy individuals (Vos de Wael et al., 2018). Thus, different macroscale network modifications may appear in m-TLE patients depending on the hippocampal subregions affected by sclerosis. Furthermore, other factors could have an impact on the connectivity in patients: gender and age (Ridley et al., 2015), handedness (Bettus et al., 2010), age of seizure onset, or pathology duration (e.g., van Dellen et al., 2009), antiepileptic drugs (Haneef, Levin, & Chiang, 2014; Vlooswijk et al., 2011) or interictal epileptic discharges (Ibrahim et al., 2014). Although we controlled for these factors, their significance and especially the effect

of their interactions on durable modulation of the FC should be assessed in future studies.

Beyond the physiological noises that could contaminate the rs-fMRI signal used for FC analyses (Birn, 2012, for a review), the choice of network can also influence the metrics. A majority of studies use an a priori anatomical template (e.g., automated anatomical labeling [AAL]: Tzourio-Mazoyer et al., 2002; Desikan-Killiany Atlas: Desikan et al., 2006; Destrieux Atlas: Destrieux, Fischl, Dale, & Halgren, 2010; MarsAtlas: Auzias, Coulon, & Brovelli, 2016). However, anatomically defined areas may involve different subregions with distinct functional roles, which make it difficult to interpret the FC results obtained at the regional nodal level (see Zalesky, Fornito, & Bullmore, 2010 for a detailed description of the limitations of using an anatomical template). Therefore, in defining our LMN ROIs, we used the functional atlas AICHA; Joliot et al., 2015) that is directly based on rs-fMRI data from hundreds of individuals with brain regions delineated according to the homogeneity of the intrinsic activity. With regard to GT analyses carried out on structural connectivity data, Zalesky et al. (2010) showed that the complexity of the network in terms of number of regions anatomically defined (AAL 82 areas vs. random-seed generated templates comprising between 100 and 4,000 regions) did not have an impact on the global GT parameters. However, the comparisons between findings in terms of local metrics such as path length and clustering coefficient were affected by the parcellation scale (Zalesky, Fornito, Harding, et al., 2010). Since our network is composed of 72 ROIs, this could partly explain the lack of results based on local efficiency compute at the nodal level. In addition, the ROIs size variations can affect the connectivity estimates (Salvador et al., 2008) and we have indeed found a low, but significant, positive correlation between the size of the LMN regions and the estimated FC coefficients (Figure S3).

5 | CONCLUSION

In conclusion, this study could help our understanding of topological changes of the brain connectivity in temporo-mesial epileptic patients. The study of resting-state FC through an embedded LMN reveals large and differential connectivity changes in patients in regions and hubs traditionally involved in language and in memory. Interestingly, the hippocampus (and more generally the regions near the problematic epileptogenic zone) at the heart of dysfunctions in temporo-mesial epilepsy is atrophied for most patients but seems to be over-connected to the rest of the network. This paradox is even more interesting given that we observed different patterns of correlations, some suggesting a compensatory and others a deleterious role of the LMN-FC plasticity, according to patient groups. Our findings provide additional insights into the several forms of neuroplasticity emerging in the context of repeated epileptic seizures. In the last few years, interest in network sciences in neuroimaging and cognitive neuroscience, as well as knowledge related to brain connectivity, have increased exponentially. We hope that future connectomic studies will not only focus on the brain connectivity patterns, but also more systematically on the consequences and implications of connectivity on behavior and cognition, expending thus the concept of "connectome" to "cognitome."

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Sophie Achard for significant methodological support and for editing the final version of this manuscript. This work was supported by the grants: ANR REORG (ANR-17-CE28-0015-01) and NeuroCoG IDEX UGA in the framework of the "Investissements d'avenir" program (ANR-15-IDEX-02).

CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest to declare.

ETHICS STATEMENT

Participants (controls and patients) provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee (CPP: 09-CHUG-14/ANSM [ID RCB] 2009-A00632-55).

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the Grenoble Hospital Center (CHUGA). Restrictions apply to the availability of these data, which were used under license for this study. Data are available from the authors with the permission of the CHUGA.

ORCID

Elise Roger https://orcid.org/0000-0003-1542-751X
Olivier David https://orcid.org/0000-0003-0776-0216
Sonja Banjac https://orcid.org/0000-0001-9765-4921
Monica Baciu https://orcid.org/0000-0002-6842-1317

REFERENCES

Abela, E., Rummel, C., Hauf, M., Weisstanner, C., Schindler, K., & Wiest, R. (2014). Neuroimaging of epilepsy: Lesions, networks, oscillations. *Clinical Neuroradiology*, *24*, 5–15. https://doi.org/10.1007/s00062-014-0284-8

Achard, S., & Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Computational Biology*, *3*, e17. https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0030017

Achard, S., Delon-Martin, C., Vertes, P. E., Renard, F., Schenck, M., Schneider, F., … Bullmore, E. T. (2012). Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*, 20608–20613. https://doi.org/10.1073/pnas.1208933109

Alessio, A., Pereira, F. R., Sercheli, M. S., Rondina, J. M., Ozelo, H. B., Bilevicius, E., … Cendes, F. (2013). Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *34*, 186–199.

Auzias, G., Coulon, O., & Brovelli, A. (2016). MarsAtlas: A cortical parcellation atlas for functional mapping. *Human Brain Mapping*, *37*, 1573–1592. https://doi.org/10.1002/hbm.23121

Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2015). What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Reviews in the Neurosciences*, *26*, 323–341. https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074

Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, *37*, 90–101. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

Ben-Ari, Y., Crepel, V., & Represa, A. (2008). Seizures beget seizures in temporal lobe epilepsies: The boomerang effects of newly formed aberrant kainatergic synapses. *Epilepsy Currents*, *8*, 68–72.

Berg, A. T., & Scheffer, I. E. (2011). New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia*, *52*, 1058–1062. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03101.x

Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bernhardt, B. C., & Schrader, D. (2011). Advances in MRI for "cryptogenic" epilepsies. *Nature Reviews. Neurology*, *7*, 99–108. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.199

Bernhardt, B. C., Hong, S.-J., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2015). Magnetic resonance imaging pattern learning in temporal lobe epilepsy: Classification and prognostics: MRI profiling in TLE. *Annals of Neurology*, *77*, 436–446. https://doi.org/10.1002/ana.24341

Besson, P., Bandt, S. K., Proix, T., Lagarde, S., Jirsa, V. K., Ranjeva, J.-P., … Guye, M. (2017). Anatomic consistencies across epilepsies: A stereotactic-EEG informed high-resolution structural connectivity study. *Brain*, *140*, 2639–2652. https://doi.org/10.1093/brain/awx181

Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., … Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *100*, 135–144. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071

Bettus, G., Bartolomei, F., Confort-Gouny, S., Guedj, E., Chauvel, P., Cozzone, P. J., … Guye, M. (2010). Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *81*, 1147–1154. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.191460

Bettus, G., Wendling, F., Guye, M., Valton, L., Régis, J., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2008). Enhanced EEG functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *81*, 58–68. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.04.020

Birn, R. M. (2012). The role of physiological noise in resting-state functional connectivity. *NeuroImage*, *62*, 864–870. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.016

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., … Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A task force report from the ILAE commission on diagnostic methods. *Epilepsia*, *54*, 1315–1329. https://doi.org/10.1111/epi.12220

Bonilha, L., Nesland, T., Martz, G. U., Joseph, J. E., Spampinato, M. V., Edwards, J. C., & Tabesh, A. (2012). Medial temporal lobe epilepsy is associated with neuronal fibre loss and paradoxical increase in structural connectivity of limbic structures. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *83*, 903–909. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302476

Bretz, F., Hothorn, T., & Westfall, P. H. (2011). *Multiple comparisons using R*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Burianová, H., Faizo, N. L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., & Reutens, D. (2017). Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *137*, 45–52. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.09.001

Campo, P., Garrido, M. I., Moran, R. J., Maestú, F., García-Morales, I., Gil-Nagel, A., … Friston, K. J. (2012). Remote effects of hippocampal sclerosis on effective connectivity during working memory encoding: A case of connectional diaschisis? *Cerebral Cortex*, *22*, 1225–1236. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr201

Cataldi, M., Avoli, M., & de Villers-Sidani, E. (2013). Resting state networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *54*, 2048–2059. https://doi.org/10.1111/epi.12400

Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., … Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, *48*, 273–291. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001

Catani, M., Mesulam, M. M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C., … Rogalski, E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, *136*, 2619–2628. https://doi.org/10.1093/brain/awt163

Celone, K. A., Calhoun, V. D., Dickerson, B. C., Atri, A., Chua, E. F., Miller, S. L., … Sperling, R. A. (2006). Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An independent component analysis. *The Journal of Neuroscience*, *26*, 10222–10231. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2250-06.2006

Cole, M. W., Ito, T., Bassett, D. S., & Schultz, D. H. (2016). Activity flow over resting-state networks shapes cognitive task activations. *Nature Neuroscience*, *19*, 1718–1726. https://doi.org/10.1038/nn.4406

de Campos, B. M., Coan, A. C., Lin Yasuda, C., Casseb, R. F., & Cendes, F. (2016). Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy: Brain networks in right and left MTLE. *Human Brain Mapping*, *37*, 3137–3152. https://doi.org/10.1002/hbm.23231

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images: DO 80*. Paris, France: Éd. du Centre de Psychologie Appliquée.

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., … Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*, 968–980. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, *53*, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010

Dinkelacker, V., Dupont, S., & Samson, S. (2016). The new approach to classification of focal epilepsies: Epileptic discharge and disconnectivity in relation to cognition. *Epilepsy Behaviour*, *64*, 322–328. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.08.028

Doucet, G., Naveau, M., Petit, L., Delcroix, N., Zago, L., Crivello, F., … Joliot, M. (2011). Brain activity at rest: A multiscale hierarchical functional organization. *Journal of Neurophysiology*, *105*, 2753–2763. https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010

Duff, M. C., & Brown-Schmidt, S. (2012). The hippocampus and the flexible use and processing of language. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 69. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00069

Ellmore, T. M., Pieters, T. A., & Tandon, N. (2011). Dissociation between diffusion MR tractography density and strength in epilepsy patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, *93*, 197–203. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.11.009

Englot, D. J., Hinkley, L. B., Kort, N. S., Imber, B. S., Mizuiri, D., Honma, S. M., … Nagarajan, S. S. (2015). Global and regional functional connectivity maps of neural oscillations in focal epilepsy. *Brain*, *138*, 2249–2262. https://doi.org/10.1093/brain/awv130

Englot, D. J., Konrad, P. E., & Morgan, V. L. (2016). Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia*, *57*, 1546–1557. https://doi.org/10.1111/epi.13510

Englot, D. J., Mishra, A. M., Mansuripur, P. K., Herman, P., Hyder, F., & Blumenfeld, H. (2008). Remote effects of focal hippocampal seizures on the rat neocortex. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 9066–9081. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2014-08.2008

Esclapez, M., Hirsch, J. C., Ben-Ari, Y., & Bernard, C. (1999). Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *The Journal of Comparative Neurology*, *408*, 449–460.

Fahoum, F., Lopes, R., Pittau, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2012). Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study. *Epilepsia*, *53*, 1618–1627. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03533.x

Fornito, A. (2016). Graph theoretic analysis of human brain networks. In M. Filippi (Ed.), *FMRI Techniques and Protocols* (pp. 283–314). New York, NY: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-5611-1_10

Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. Marseille, France: De Boeck Universite.

Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *55*, 137–145. https://doi.org/10.1111/epi.12476

Haneef, Z., Levin, H. S., & Chiang, S. (2014). Brain graph topology changes associated with anti-epileptic drug use. *Brain Connectivity*, *5*, 284–291. https://doi.org/10.1089/brain.2014.0304

Hervé, P.-Y., Zago, L., Petit, L., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2013). Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*, 69–80.

Hoppe, C., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, *48*, 26–29.

Ibrahim, G. M., Cassel, D., Morgan, B. R., Smith, M. L., Otsubo, H., Ochi, A., … Doesburg, S. (2014). Resilience of developing brain networks to interictal epileptiform discharges is associated with cognitive outcome. *Brain*, *137*, 2690–2702. https://doi.org/10.1093/brain/awu214

Jaimes-Bautista, A. G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I. E., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2015). Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, *2015*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2015/746745

Jirsa, V. K., Stacey, W. C., Quilichini, P. P., Ivanov, A. I., & Bernard, C. (2014). On the nature of seizure dynamics. *Brain*, *137*, 2210–2230. https://doi.org/10.1093/brain/awu133

Joliot, M., Jobard, G., Naveau, M., Delcroix, N., Petit, L., Zago, L., … Tzourio-Mazoyer, N. (2015). AICHA: An atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. *Journal of Neuroscience Methods*, *254*, 46–59. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013

Kasper, E., Brueggen, K., Grothe, M. J., Bruno, D., Pomara, N., Unterauer, E., … Buerger, K. (2016). Neuronal correlates of serial position performance in amnestic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *30*, 906–914. https://doi.org/10.1037/neu0000287

Keller, S. S., Schoene-Bake, J.-C., Gerdes, J. S., Weber, B., & Deppe, M. (2012). Concomitant fractional anisotropy and volumetric abnormalities in temporal lobe epilepsy: Cross-sectional evidence for progressive neurologic injury. *PLoS One*, *7*, e46791.

Kronfeld-Duenias, V., Amir, O., Ezrati-Vinacour, R., Civier, O., & Ben-Shachar, M. (2016). The frontal aslant tract underlies speech fluency in persistent developmental stuttering. *Brain Structure & Function*, *221*, 365–381. https://doi.org/10.1007/s00429-014-0912-8

Labache, L., Joliot, M., Saracco, J., Jobard, G., Hesling, I., Zago, L., & Tzourio-Mazoyer, N. (2019). A SENtence Supramodal Areas AtlaS (SENSAAS) based on multiple task-induced activation mapping and graph analysis of intrinsic connectivity in 144 healthy right-handers. *Brain Structure and Function*, *224*(2), 859–882. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1810-2

Latora, V., & Marchiori, M. (2007). A measure of centrality based on network efficiency. *New Journal of Physics*, *9*, 188. https://doi.org/10.1088/1367-2630/9/6/188

Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., … Chen, H. (2010). Altered functional connectivity and small-world in mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS One*, *5*, e8525. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008525

Liu, L., Yan, X., Liu, J., Xia, M., Lu, C., Emmorey, K., … Ding, G. (2017). Graph theoretical analysis of functional network for comprehension of sign language. *Brain Research*, *1671*, 55–66. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.031

Luo, C., Qiu, C., Guo, Z., Fang, J., Li, Q., Lei, X., … Yao, D. (2012). Disrupted functional brain connectivity in partial epilepsy: A resting-state fMRI study. *PLoS One*, *7*, e28196. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028196

McAndrews, M. P., & Cohn, M. (2012). Neuropsychology in temporal lobe epilepsy: Influences from cognitive neuroscience and functional neuroimaging [WWW document]. *Epilepsy Research and Treatment*, *2012*, 1–13. https://doi.org/10.1155/2012/925238

Metternich, B., Buschmann, F., Wagner, K., Schulze-Bonhage, A., & Kriston, L. (2014). Verbal fluency in focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, *24*, 200–218. https://doi.org/10.1007/s11065-014-9255-8

Mill, R. D., Ito, T., & Cole, M. W. (2017). From connectome to cognition: The search for mechanism in human functional brain networks. *NeuroImage*, *160*, 124–139. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.060

No, Y. J., Zavanone, C., Bielle, F., Nguyen-Michel, V.-H., Samson, Y., Adam, C., … Dupont, S. (2017). Medial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis is a distinctive syndrome. *Journal of Neurology*, *264*, 875–881. https://doi.org/10.1007/s00415-017-8441-z

Obusez, E. C., Lowe, M., Oh, S.-H., Wang, I., Bullen, J., Ruggieri, P., … Jones, S. E. (2018). 7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. *NeuroImage*, *168*, 459–476. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.030

Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97–113.

Pasquini, L., Scherr, M., Tahmasian, M., Meng, C., Myers, N. E., Ortner, M., … Sorg, C. (2015). Link between hippocampus' raised local and eased global intrinsic connectivity in AD. *Alzheimer's & Dementia*, *11*, 475–484. https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.007

Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2012). Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *53*, 1013–1023. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03464.x

Power, J. D., Cohen, A. L., Nelson, S. M., Wig, G. S., Barnes, K. A., Church, J. A., … Petersen, S. E. (2011). Functional network organization of the human brain. *Neuron*, *72*, 665–678. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.006

Raichle, M. E. (2015). The brain's default mode network. *Annual Review of Neuroscience*, *38*, 433–447. https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030

Rasero, J., Aerts, H., Ontivero Ortega, M., Cortes, J. M., Stramaglia, S., & Marinazzo, D. (2018). Predicting functional networks from region connectivity profiles in task-based versus resting-state fMRI data. *PLoS One*, *13*, e0207385. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207385

Represa, A., Tremblay, E., & Ben-Ari, Y. (1987). Aberrant growth of mossy fibers and enhanced kainic acid binding sites induced in rats by early hyperthyroidism. *Brain Research*, *423*, 325–328.

Richardson, M. P., Strange, B. A., Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Dolan, R. J. (2004). Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain*, *127*, 2419–2426. https://doi.org/10.1093/brain/awh293

Ridley, B. G. Y., Rousseau, C., Wirsich, J., Le Troter, A., Soulier, E., Confort-Gouny, S., … Guye, M. (2015). Nodal approach reveals differential impact of lateralized focal epilepsies on hub reorganization. *NeuroImage*, *118*, 39–48. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.096

Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*, 1059–1069. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003

Salvador, R., Martínez, A., Pomarol-Clotet, E., Gomar, J., Vila, F., Sarró, S., … Bullmore, E. (2008). A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *NeuroImage*, *39*, 279–289. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.08.018

Shine, J. M., Breakspear, M., Bell, P. T., Ehgoetz Martens, K., Shine, R., Koyejo, O., … Poldrack, R. A. (2018). The dynamic basis of cognition: An integrative core under the control of the ascending neuromodulatory system. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/266635

Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: Meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia*, *47*, 1765–1779. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028

Sporns, O. (2013). Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*, 162–171. https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.015

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–662. https://doi.org/10.1037/h0054651

Su, L., An, J., Ma, Q., Qiu, S., & Hu, D. (2015). Influence of resting-state network on lateralization of functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, *36*, 1479–1487. https://doi.org/10.3174/ajnr.A4346

Termenon, M., Jaillard, A., Delon-Martin, C., & Achard, S. (2016). Reliability of graph analysis of resting state fMRI using test-retest dataset from the human connectome project. *NeuroImage*, *142*, 172–187. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.062

Thom, M. (2014). Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: A neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *40*, 520–543. https://doi.org/10.1111/nan.12150

Tracy, J. I., Osipowicz, K., Spechler, P., Sharan, A., Skidmore, C., Doucet, G., & Sperling, M. R. (2014). Functional connectivity evidence of cortico-cortico inhibition in temporal lobe epilepsy: Functional connectivity in focal TLE. *Human Brain Mapping*, *35*, 353–366. https://doi.org/10.1002/hbm.22181

Travis, S. G., Huang, Y., Fujiwara, E., Radomski, A., Olsen, F., Carter, R., … Malykhin, N. V. (2014). High field structural MRI reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus. *Neuropsychologia*, *53*, 233–245. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.016

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*, 273–289. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978

van Dellen, E., Douw, L., Baayen, J. C., Heimans, J. J., Ponten, S. C., Vandertop, W. P., … Reijneveld, J. C. (2009). Long-term effects of temporal lobe epilepsy on local neural networks: A graph theoretical analysis of corticography recordings. *PLoS One*, *4*, e8081. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008081

van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, *20*, 519–534. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008

van Diessen, E., Diederen, S. J. H., Braun, K. P. J., Jansen, F. E., & Stam, C. J. (2013). Functional and structural brain networks in epilepsy: What have we learned? *Epilepsia*, *54*, 1855–1865. https://doi.org/10.1111/epi.12350

Vlooswijk, M. C. G., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., de Krom, M. C. F. T. M., Majoie, H. J. M., Hofman, P. A. M., … Backes, W. H. (2011). Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology*, *77*, 938–944. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc2f

Voets, N. L., Zamboni, G., Stokes, M. G., Carpenter, K., Stacey, R., & Adcock, J. E. (2014). Aberrant functional connectivity in dissociable hippocampal networks is associated with deficits in memory. *The Journal of Neuroscience*, *34*, 4920–4928. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4281-13.2014

Vos de Wael, R., Larivière, S., Caldairou, B., Hong, S.-J., Margulies, D. S., Jefferies, E., … Bernhardt, B. C. (2018). Anatomical and microstructural determinants of hippocampal subfield functional connectome embedding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *115*, 10154–10159. https://doi.org/10.1073/pnas.1803667115

Wagner, K., Frings, L., Spreer, J., Buller, A., Everts, R., Halsband, U., & Schulze-Bonhage, A. (2008). Differential effect of side of temporal lobe epilepsy on lateralization of hippocampal, temporolateral, and inferior frontal activation patterns during a verbal episodic memory task. *Epilepsy & Behavior*, *12*, 382–387. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.003

Weber, B., Fliessbach, K., Lange, N., Kügler, F., & Elger, C. E. (2007). Material-specific memory processing is related to language dominance. *NeuroImage*, *37*, 611–617. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.05.022

Wechsler, D. (2008). *Wechsler adult intelligence scale–Fourth Edition (WAIS–IV)*. San Antonio, TX: NCS Pearson, 22, 498.

Wechsler, D. (2009). *Wechsler Memory Scale–Fourth Edition*. San Antonio, TX: Pearson. https://www.ecpa.fr/psychologie-clinique/test.asp?id=1987

Whelan, C. D., Altmann, A., Botía, J. A., Jahanshad, N., Hibar, D. P., Absil, J., … Sisodiya, S. M. (2018). Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. *Brain*, *141*, 391–408. https://doi.org/10.1093/brain/awx341

Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity*, *2*, 125–141. https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073

Wieser for the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. (2004). Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, *45*, 695–714. https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x

Yarkoni, T., Poldrack, R. A., Nichols, T. E., Van Essen, D. C., & Wager, T. D. (2011). Large-scale automated synthesis of human functional neuroimaging data. *Nature methods*, *8*(8), 665.

Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, *53*, 1197–1207.

Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I. H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., & Bullmore, E. T. (2010). Whole-brain anatomical networks: Does the choice of nodes matter? *NeuroImage*, *50*, 970–983. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.027

Zhang, Z., Lu, G., Zhong, Y., Tan, Q., Liao, W., Wang, Z., … Liu, Y. (2010). Altered spontaneous neuronal activity of the default-mode network in mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Research*, *1323*, 152–160. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.042

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Roger E, Pichat C, Torlay L, et al. Hubs disruption in mesial temporal lobe epilepsy. A resting-state fMRI study on a language-and-memory network. *Hum Brain Mapp*. 2020;41:779–796. https://doi.org/10.1002/hbm.24839

A.2.3 Protocole GE2REC, *Brain Imaging and Behavior* (2020)

Brain Imaging and Behavior
https://doi.org/10.1007/s11682-020-00355-x

ORIGINAL RESEARCH

Interactive mapping of language and memory with the GE2REC protocol

Sonja Banjac[1] · Elise Roger[1] · Emilie Cousin[1,2] · Marcela Perrone-Bertolotti[1] · Célise Haldin[1] · Cédric Pichat[1] · Laurent Lamalle[2] · Lorella Minotti[3] · Philippe Kahane[3] · Monica Baciu[1]

© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020

Abstract

Previous studies have highlighted the importance of considering cognitive functions from a dynamic and interactive perspective and multiple evidence was brought for a language and memory interaction. In this study performed with healthy participants, we present a new protocol entitled GE2REC that interactively accesses the neural representation of language-and-memory network. This protocol consists of three runs related to each other, providing a link between tasks, in order to assure an interactive measure of linguistic and episodic memory processes. GE2REC consists of a sentence generation (GE) in the auditory modality and two recollecting (2REC) memory tasks, one recognition performed in the visual modality, and another one recall performed in the auditory modality. Its efficiency was evaluated in 20 healthy volunteers using a 3T MR imager. Our results corroborate the ability of GE2REC to robustly activate fronto-temporo-parietal language network as well as temporal mesial, prefrontal and parietal cortices in encoding during sentence generation and recognition. GE2REC is useful because it: (a) requires simultaneous and interactive language-and-memory processes and jointly maps their neural basis; (b) explores encoding and retrieval, managing to elicit activation of mesial temporal structures; (c) is easy to perform, hence being suitable for more restrictive settings, and (d) has an ecological dimension of tasks and stimuli. GE2REC may be useful for studying neuroplasticity of cognitive functions, especially in patients with temporal lobe epilepsy who show reorganization of both language and memory networks. Overall, GE2REC can provide valuable information in terms of the practical foundation of exploration language and memory interconnection.

Keywords Language · Memory · fMRI mapping · Cognitive interaction

Introduction

It is suggested that the base of proper cognitive functioning is the dynamic interaction between different neuropsychological domains (Kellermann et al. 2016). Specifically, there is growing evidence suggesting that memory and language influence each other more than previously thought (Huettig and Janse 2016; Moscovitch et al. 2016; Vogelzang et al. 2017). In the present study we propose a protocol that would allow mapping of the neural representations of the joint language-and-memory network, focusing on autobiographical memory, where the link with language is still under investigation. Several categories of arguments underlie this interaction. For instance, it has been shown that language influences the formation of memories and remembering (Larsen et al. 2002; Marian and Neisser 2000), while memory functioning can manifest through language production (Park et al. 2011). Second, it was suggested that there are brain systems commonalities between these functions (Ullman 2004) and that lexical-semantic aspects of language are highly dependent on the declarative memory system, which is accomplished through the hippocampus (Duff and Brown-Schmidt 2012).

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s11682-020-00355-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Monica Baciu
monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr

[1] Univ. Grenoble Alpes, CNRS LPNC UMR 5105, F-38000 Grenoble, France

[2] Univ. Grenoble Alpes, UMS IRMaGe CHU Grenoble, F-38000 Grenoble, France

[3] Univ. Grenoble Alpes, GIN, Synchronisation et modulation des Réseaux Neuronaux dans l'Epilepsie' and Neurology Department, F-38000 Grenoble, France

Published online: 06 August 2020

The central regions of episodic memory represented by lateral and medial temporal structures, notably the hippocampus and entorhinal cortex, indeed have important connections with the language structures such as temporal association cortex, temporal pole, prefrontal cortex and parietal association cortex (Duvernoy et al. 2013; Tracy and Boswell 2008). Moreover, this interaction can be maintained by certain fibers that support both functions such as the uncinate fascicle (Diehl et al. 2008; Duffau et al. 2014; McDonald et al. 2008) and fronto-occipital fascicle (Duffau et al. 2014; McDonald et al. 2008; Moritz-Gasser et al. 2013).

Furthermore, there are disorders such as post-stroke aphasia (Schuchard and Thompson 2014) or conditions that cause auditory hallucinations (Ćurčić-Blake et al. 2017) in which language regions are impaired, but the symptoms also manifest in the memory domain. Nevertheless, this dynamical language-and-memory relation is most apparent in temporal lobe epilepsy (TLE) that represents 70–80% of epilepsy in adults (Jaimes-Bautista et al. 2015) and is characterized by seizures induced by a regional dysfunction, the epileptic zone (EZ), located in temporal regions. As language and memory networks integrative hubs mainly stem from the left temporal lobe (Battaglia et al. 2011), TLE patients show both naming (Bartha-Doering and Trinka 2014), verbal and long-term memory (Bell et al. 2011; Tramoni-Negre et al. 2017) deficits, more so if the EZ is located mesially (Alessio et al. 2006; Davies et al. 1998; Perrone-Bertolotti et al. 2012; Zalonis et al. 2017). Generally, studies with TLE patients show that the hippocampus has a vital role in retrieving lexically and semantically associated words (Bonelli et al. 2011; Hamamé et al. 2014) and that it is active during language comprehension tasks, as well as its neighboring structures (Meyer et al. 2005). Importantly, hippocampal theta oscillations were associated with lexical-semantic processing (Piai et al. 2016; Pu et al. 2020), leading to the proposal to incorporate this structure into language network (Covington and Duff 2016).

TLE patients are often refractory to drugs and surgical removal of the EZ is the only curative option (Schoenberg et al. 2011; Téllez-Zenteno et al. 2005). Since surgery affects the temporal regions which are crucial for language and memory, the intervention is preceded by detailed preoperative mapping (Baxendale et al. 2006; Drane and Pedersen 2019; Hamberger 2015; Helmstaedter et al. 2003; Sherman et al. 2011) which can be effective in predicting the postoperative decline (Bonelli et al. 2010; Massot-Tarrús et al. 2019; Rosazza et al. 2013). Importantly, it was shown that language fMRI activation can predict verbal memory postoperative outcomes (Binder et al. 2008, 2010; Labudda et al. 2010). This leads to the conclusion that these functions should be assessed in interplay. In addition to more thorough surgical mapping, the benefit of this interactive assessment would be to better understand and predict brain plasticity. Namely, inter and intra-hemispheric cerebral reorganization (Baciu and Perrone-Bertolotti 2015; Berl et al. 2014; Cousin et al. 2008; Dupont 2000; Powell et al. 2007; Rosenberger et al. 2009; Sidhu et al. 2013) in TLE patients can arise due to chronic epilepsy and surgery. The important point is that the reorganization of language can depend on regions that have not classically been considered a part of that network (Tracy and Boswell 2008) such as the hippocampus (Baciu and Perrone-Bertolotti 2015). This could not be captured in the presurgical assessment that relies only on the assessment of this function. Finally, this interactive framework can lead to a unified neurocognitive model filling the gap in the present models (Duffau et al. 2014; Hickok and Poeppel 2007; Indefrey and Levelt 2004; Price 2012; Ullman 2004) that, although comprehensive, rarely consider cognitive domains interaction.

Even though fMRI is currently regarded as an efficient tool for preoperative assessments of cortical regions for the purpose of resection optimization (Abbott et al. 2010; Binder 2011; Sabsevitz et al. 2003), there is no consensus for the most appropriate protocol and paradigm to determine language and memory brain lateralization and localization (Benjamin et al. 2018; Perrone-Bertolotti et al. 2015). Certain authors have proposed fMRI protocols that encompassed both functions in adults (Aldenkamp et al. 2003; Deblaere et al. 2002). However, they examined these two functions separately, concluding their interconnection afterwards. Also, the protocols' ecological validity is often neglected (Mayer and Murray 2003), with tasks being far from functioning in real-life situations that presurgical assessment is meant to conserve.

Brain activation observed during language and memory mapping is largely determined by the nature of the task (Baciu and Perrone-Bertolotti 2015; Bradshaw et al. 2017). Generally, language tasks should map a network encompassing inferior frontal region (pars triangularis, opercularis and orbitalis), insula, superior, medial and inferior temporal gyri, supramarginal guyrs, angular gyrus, supplementary motor area (SMA) and occipito-temporal area (Benjamin et al. 2017; Labache et al. 2018; Price 2012; Vigneau et al. 2006) with Crus 1 and 2 and IV, V, VI, VII lobules of cerebellum (Keren-Happuch et al. 2014; Price 2012; Stoodley and Schmahmann 2018). In addition, the hippocampus, entorhinal, perirhinal and parahippocampal cortices together with amygdala, cingulum, lateral orbito-frontal gyrus, medial prefrontal cortex, superior and inferior parietal area are specifically involved in encoding and/or retrieval process during long-term memory evaluation (Battaglia et al. 2011; de Vanssay-Maigne et al. 2011; Diana et al. 2007; Ranganath and Ritchey 2012; Spaniol et al. 2009).

In the present study, we present and evaluate an original fMRI protocol entitled GE2REC with the intention to map

language-and-memory network in a concise and robust fashion. GE2REC consists of a sentence generation with implicit encoding (GE) in auditory modality and two recollection (2REC) memory tasks, a recognition (RECO) performed in visual modality, and a recall of sentences (RA), performed in auditory modality. The GE and RA runs are designed to activate intermixed language-and-memory network by engaging episodic memory encoding and retrieval respectively, as well as simultaneously, with language processes.

Material and methods

Participants

Twenty-one right-handed volunteers aged between 18 and 29 years (M = 21, SD = 3.3; 9 females), without neurological and psychiatric deficits were included in this study. All participants were French native speakers and had normal or corrected-to-normal vision. One participant was excluded from the fMRI analyses due to the high amount of artifacts in the data. This clinical experimentation is governed by the French law (Jardé, Décret n°2016–1537 16/11/2016 from 17/ 11/ 2016). The Ethic committee for the protection of persons has approved the project (CPP 09-CHUG-14; MS-14-102). All participants provided written informed consent to participate to study and they received financial compensation for their participation.

Functional MRI (fMRI) assessment of language and memory

The experimental protocol was developed using E-prime software (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Before entering into the magnet, the outline of the procedure was explained to participants. Importantly, they only received a full description of the task for the GE run. For the 2REC runs they were only informed about the general outline of the tasks and how they should respond, while they remained uninformed about the actual content of the tasks. A schematic illustration of all tasks is presented in Fig. 1.

GE stimuli and task

During the GE run, the participants heard words through a headset and their task was to covertly generate sentences, after hearing a word, that is related to the word they heard and to continue producing the sentences related to this word until they hear the next word. The words have been taken from French standardized naming test D080 (Metz-Lutz et al. 1991). During the GE run participants did not perform the picture naming task, but they produced the sentences in reference to the words they heard. The run included 5 task conditions of sentence generation performed in auditory modality (8 stimuli/condition, 40 words in total) and the inter-stimulus intervals (ISI) that lasted 5 s that were intended to provide enough time to generate a correct sentence. The run also included 5 control periods (non-generation) in order to control for auditory activations during which a pseudoword was played 8 successive times, with 5 s ISI. The participants were asked to listen to the pseudoword and not to talk covertly. The run also included 5 rest blocks with a fixation cross displayed for 10 s, placed directly after the generation blocks in order to provide time for the hemodynamic response to come down. Participants were required to fixate the cross. The order of conditions was Task (Generation), Rest and Control. The total duration of the run was 7.3 min.

RECO stimuli and task

During the RECO run performed in the visual modality, the participants were shown pictures on the screen and their task was to respond whether they heard the names of the objects in the images during the GE run. The event-related design was used, including pictures of the words participants heard in the previous task, pictures of the new objects, control images and rest condition. All presented images were real-life equals of the images from the DO80 (Metz-Lutz et al. 1991).[1] The run included 40 pictures of the words presented in the GE run (henceforth OLD). The participants were instructed to press the "yes" button on their response box that was in their dominant hand when they saw the image that corresponded to one of the words they heard in the previous run. Additionally, the run included 40 pictures of the words that were not presented in the GE run (henceforth NEW). These NEW items (pictures) presented the words that were also taken from the DO80 and these words were matched with the words presented in OLD pictures in terms of lexical length and frequency. The participants were required to press "no" button on their response box when they saw the image that was showing the object whose name they did not hear in the previous run. The run also included 40 control images showing the button that needed to be pressed in order to control for the motor activations during button pressing. Furthermore, the run contained 45 null events represented by a fixation cross. The ISI during RECO task was 2.5 s so all events were displayed during 2.5 s and conditions were presented in pseudo-randomized order. The total duration of the run was 6.8 min. We employed the event-related rather than block design since the former has been shown to identify the effects of successful encoding well

[1] We chose to use different, real images rather than original ones from DO80 test, for two reasons. First, the original images are black-and-white drawings and taking the real images of objects was closer to everyday experience. And more importantly, DO80 is frequently used in behavioral experiments and neuropsychological evaluation of patients in our environment. Thus, we wanted to avoid the recognition of items based on familiarity.

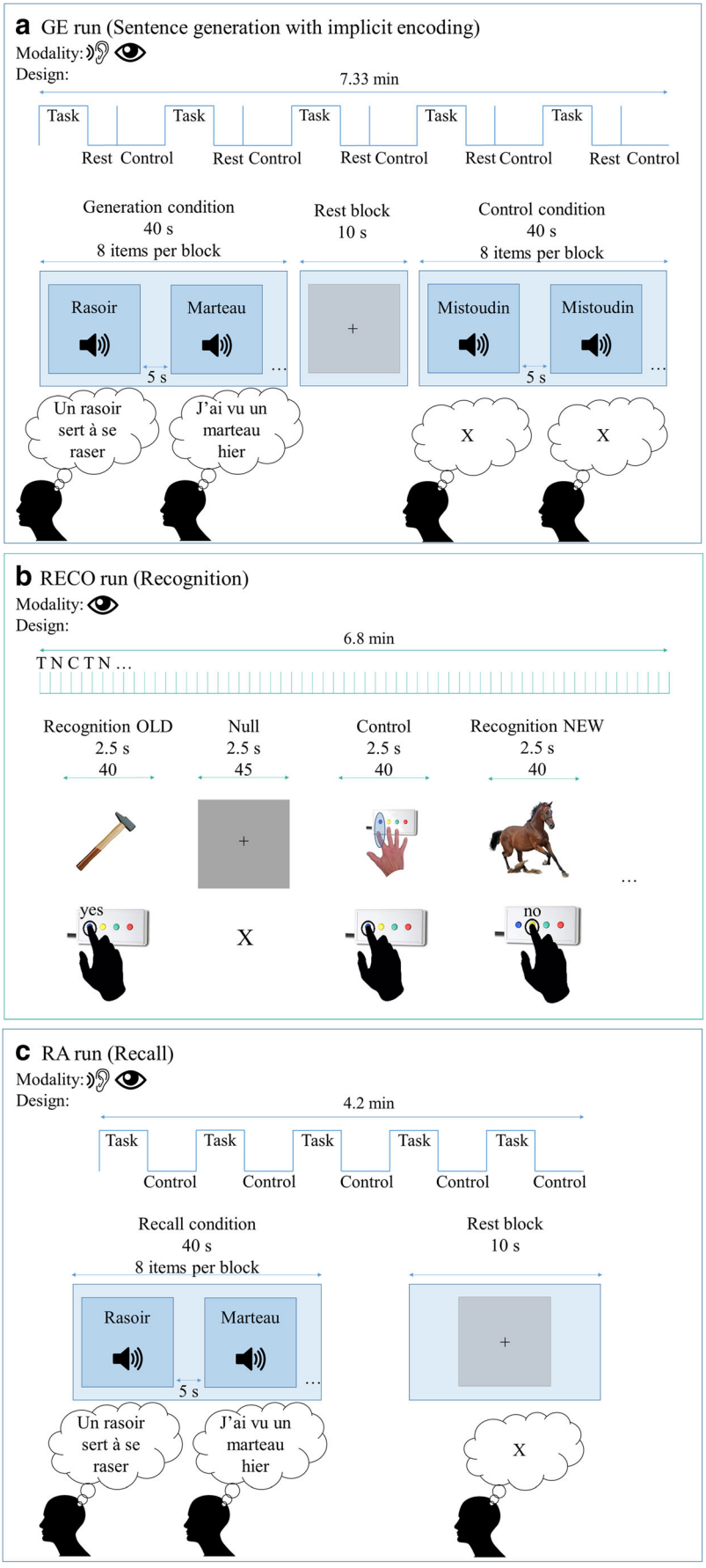


Fig. 1 Schematic illustration of the GE2REC protocol. Panel **a:** GE (Sentence generation with implicit encoding) run with block-design. Items were presented in auditory modality during Task (word to generate sentences) and Control (pseudo-word) and in visual modality during Rest (central cross to fixate). Participants were required to covertly generate sentences during Task and to do nothing during Control. They fixated the cross during Rest. Examples of French items are shown *(rasoir = razor; marteau = hammer; mistoudin is a pseudo-word).* Panel **b:** RECO (recognition) run with the event-related design. Items were presented in visual modality during Task (images to recognize), Control (images to be repeated) and Null events (central cross to fixate). Participants were required to recognize whether or not they have heard the object presented in the image and to reply by using the response box. During the Control, they were asked to press the button shown in the picture and to fixate the cross during the Null event. Panel **c:** RA (Recall) run with block-design. Items were presented in auditory modality during Task (word to recall sentences) and in visual modality during Rest (central cross to fixate). Participants were required to recall the sentences they generated in the GE run and to covertly repeat them. They fixated the cross during Rest

(Haag and Bonelli 2013) and in order to avoid the prediction of stimuli. Importantly, there is a change of modality between GE (audio) and RECO tasks (visual) to enhance the access to episodic memory and, accordingly, the activation of hippocampal structures.

RA stimuli and task

During the RA run, the participants heard through a headset the words they heard previously in the GE run. Their task was to recall and covertly repeat the sentences they have generated for each word in the GE run and to continue repeating them until hearing the next word. A block design was used, including task and rest conditions. The run included 5 task conditions of recall performed in the auditory modality (8 stimuli/condition, 40 words in total) with 5 s ISI. The run also included 5 rest blocks in visual modality that were represented by a fixation cross displayed for 10 s and participants had to fixate the cross. The total duration of the run was 4.17 min.

Since fMRI is highly sensitive to motion (Powell and Duncan 2005), we have chosen to use covert production in GE and RA runs. This is a commonly used version of production task (Black et al. 2017) that has been proven to provide reliable activation of language regions and lateralization (Benjamin et al. 2017; Haag and Bonelli 2013).

MR acquisition

Functional MRI was performed at 3T (Achieva 3.0 T TX Philips Medical systems, NL) at IRMaGe MRI facility (Grenoble, France). The manufacturer-provided gradient-echo/T2* weighted EPI method was used for the functional scans. Forty-two adjacent axial slices parallel to the bicommissural plane were acquired in sequential mode (3 mm thickness, TR = 2.5 s, TE = 30 ms, flip angle = 82°, in-plane voxel size = 3 × 3 mm; field of view = 240 × 240 × 126 mm; data matrix = 80 × 80 pixels; reconstruction matrix = 80 × 80 pixels). Additionally, for each participant a T1-weighted high-resolution three-dimensional anatomical volume was acquired, by using a 3D T1TFE (field of view = 256 × 256 × 160 mm; resolution: 1 × 1 × 1 mm; acquisition matrix: 256 × 256 pixels; reconstruction matrix: 256 × 256 pixels).

Data processing

Behavioral analyses

Based on the responses during the RECO run, we calculated behavioral performances during recognition task (%CR_RECO). The encoding performance during GE was indirectly determined via recognition (RECO). On the basis of the %CR_RECO for old items, we identified those that were successfully encoded among all items presented during GE. Statistical analyses were performed using RStudio software version 1.1.456 (RStudio Team 2016). All one-sample and paired *t* tests were computed with "t.test" function in the "stats" R package version 3.5.1 (R Core Team 2018).

Functional MRI analyses

The Analyses were performed using SPM12 (Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) running under Matlab R2015b (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA).

- Pre-processing steps

Functional MRI volumes were first time-corrected with the mean image as the reference slice to correct artifacts caused by the delay of time acquisition between slices. Thereafter, all time-corrected volumes were realigned to correct the head motion. The T1-weighted anatomical volume was co-registered to mean images obtained through the realignment procedure and normalized to MNI (Montreal Neurological Institute) space. Each normalized functional volume was smoothed by an 8 mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel. Noise and signal drift were removed by using a high-pass filter (1/128 Hz cutoff). Preprocessed data were then statistically analyzed.

- Functional MRI statistical analyses

We evaluated GE and RA runs by analyzing them as a block design, while encoding during sentence generation (ENCO) was analyzed using the GE run but as an event-related design by comparing those GE items that were correctly recognized during the RECO run to those that were not correctly recognized. In the same vein, the recognition was evaluated by analyzing the RECO run as event-related, comparing the correctly recognized items with the ones that were not correctly recognized, as well as comparing correct recognition of OLD and NEW items. Statistical parametric maps were generated from linear contrasts between the HRF parameter estimates for the different experimental conditions. The whole brain effects of interest were firstly evaluated at an individual level (first-level): (1) effect of language by comparing sentence generation and control; (2) effect of memory encoding during sentence generation by comparing the correctly and incorrectly encoded items; (3) effects of memory recognition by comparing correctly with incorrectly recognized items; (4) differences in recognition by comparing recognition of old and new items and (5) effects of memory recall by comparing sentence repetition with the baseline. Six movement parameters obtained by realignment corrections were included as noise (regressors of non-interest).

For the second-level group analysis, individual contrasts were entered into a one-sample t test and activations were reported at a $p < .05$ significance level with the FWE corrected ($T_{GE} > 6.5$; $T_{ENCO} > 6.52$; $T_{RECO} > 7.03$; $T_{RA} > 6.54$) for all effects.

Results

Behavioral results

During the RECO run participants correctly recognized on average 72.62% (SD = 10.2) of old items and correctly rejected on average 87.87% (SD = 7.36) of new items. The correct recognition of old items and the correct rejection of new items were both above the chance level ($t(20)_{OLD} = 10.16$, $p < .001$; $t(19)_{NEW} = 23.02$, $p < .001$). Paired t-test demonstrated that the recognition of old items ($M_{RT_OLD} = 0.97$; SD = 0.07) was faster ($t(19) = -5.51$, $p < .001$) than the rejection of the new ones ($M_{RT_OLD} = 1.1$; SD = 0.07).

Functional MRI

Since the aim of the present paper is to validate the GE2REC protocol in healthy controls we will present the second-level group results. However, the activations obtained for a single participant and the standard deviations across all subjects are provided in the supplementary material (Fig. S1, Table S1) as an illustration of the potential use of this protocol on an individual level.

Sentence generation (GE)

Results of comparing the GE task vs. control are presented in Panel A of Fig. 2 and Table 1. Overall, the results reveal bilateral but predominantly left activation of a large fronto-temporo-parietal network including left prefrontal, inferior frontal, bilateral insula and right precuneus. The activation of left superior temporal and bilateral middle temporal and superior temporal pole cortices were also observed together with right cerebellum Crus 1 and VI.

Encoding during the sentence generation (ENCO)

Correct encoding of the items during generation of sentences activated expected language regions such as left inferior frontal and bilateral middle and superior temporal cortices. Bilateral hippocampal activation was also detected with lower significance level ($p < .001$). These activations are presented in the Panel B of the Fig. 2 and Table 2.

Recognition (RECO)

Correct retrieval process during the recognition task (task vs. control) activated a large frontal-temporo-parietal network shown in Panel C of Fig. 2 and Table 3. The identified network included bilateral fusiform gyri and occipital cortices, left inferior and superior parietal cortices, left cingulum, medial prefrontal cortex, left inferior and orbito-frontal gyrus, left insula and bilateral hippocampi. Bilateral parahippocampal activation was also detected with lower significance level ($p < .001$). Correct recognition activated also bilateral cerebellum IV-V and VI as well as left lobe Crus 1.

Differences in recognition

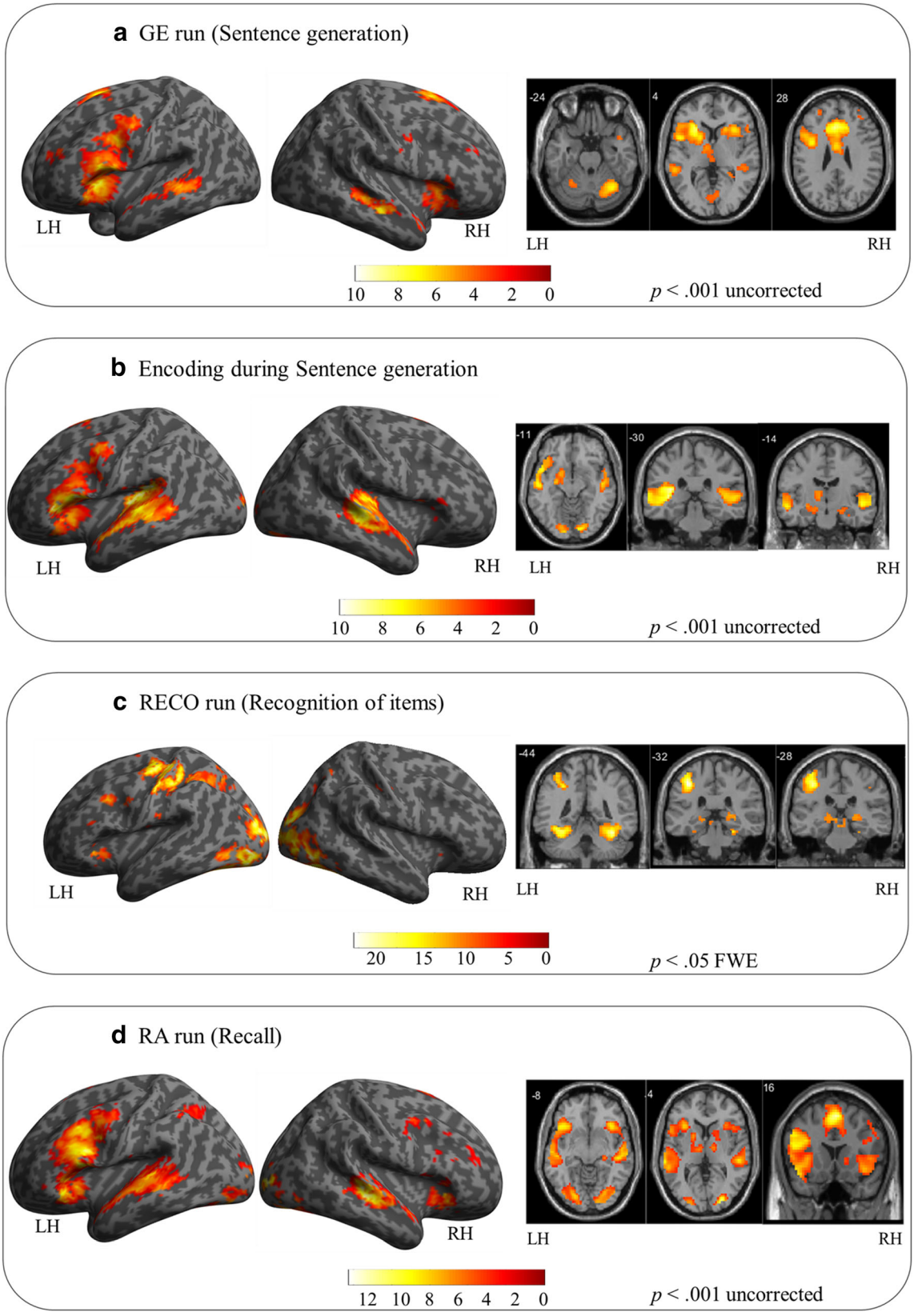
The comparison of two types of items showed that the recognition of old items engaged more the left parietal cortex, notably precuneus, cuneus and angular gyrus, as well as bilateral middle cingulate and middle temporal cortices. Conversely, correctly rejecting new items in comparison to correctly recognizing old ones activated more bilateral fusiform and occipital regions. The activations are presented in the Table 4.

Recall (RA)

The recall process (recall vs. baseline) activated a network presented in Fig. 2, Panel D and Table 5 that consisted of left inferior frontal and bilateral predominantly right oriented prefrontal and medial frontal cortices and left insula. Bilateral activations in temporal superior and middle cortices as well as left temporal pole were also identified. The activation of the parietal regions consisted of the left inferior parietal and angular gyrus, while the activations of the cerebellum were limited to right Crus 1. Right hippocampal activation was also detected with lower significance level ($p < .001$).

Although the RA task was designed to explore the interaction of language and memory, in order to check if this task indeed engaged memory in addition to language processes, a paired t-test was conducted testing for activation differences between RA and GE task. This analysis indicated that the RA task engaged more bilateral lateral and medial parietal regions as well as the right hippocampus when employing a lower significance level ($p < .001$) as shown in Table 6.

Figure 3 presents the synthesis of the results. The principal findings can be summed up as follows: (a) sentence generation activated bilateral temporal, left frontal and parietal regions, (b) implicit encoding of the items into the long-term memory during sentence generation engaged bilateral hippocampi in addition to language regions (c) correct recognition of the items activated bilateral inferior ocipito-temporal, left parietal and bilateral hippocampal and parahippocampal regions, but also the left frontal inferior, SMA and (d) recall activated large fronto-temporo-parietal network with the right hippocampus.


a GE run (Sentence generation)
LH
RH
-24
4
28
LH
RH
10 8 6 4 2 0
p < .001 uncorrected
b Encoding during Sentence generation
LH
RH
-11
-30
-14
LH
RH
10 8 6 4 2 0
p < .001 uncorrected
c RECO run (Recognition of items)
LH
RH
-44
-32
-28
LH
RH
20 15 10 5 0
p < .05 FWE
d RA run (Recall)
LH
RH
-8
4
16
LH
RH
12 10 8 6 4 2 0
p < .001 uncorrected

◀ **Fig. 2** Illustrative overview representation of global activation obtained for sentence generation (panel **a**), encoding (panel **b**), recognition of items (panel **c**) and the recall (panel **d**). Activations for each task were obtained at a group level ($N = 20$ participants for all tasks except recognition of items where $N = 19$ were included due to a lack of responses of one participant). Activations were projected onto the lateral left and right views of surface rendering and 2D coronal and axial slices. The left (LH) and right (RH) hemispheres are indicated. The color scale indicates the T value of the activation. The GE and RA runs, as well as the encoding during sentence generation, were depicted in a more permissive threshold ($p < .001$ uncorrected) in order to illustrate activations that were obtained on this significance level. The presented coronal slices for the encoding during sentence generation were chosen so that they show anterior (y = −14 mm) and posterior (y = −30 mm) hippocampus (Poppenk et al. 2013)

Discussion

The interaction between language and memory plays an essential role in our everyday lives, the most obvious example being that it allows us to hold meaningful conversations with memory providing the basis for tracking and maintaining proper conversational flow. To explore this interaction, we need an adequate tool that would be able to capture this synergy in action while being adapted to both clinical settings and empirical research standards. To this end, we propose the GE2REC protocol developed for interactive mapping of the language-and-memory network and present its validation in healthy participants.

Our results indicate that sentence generation activated a large bilateral, but predominantly left fronto-temporo-parietal network. Despite the covert production, this network included left inferior frontal (pars opercularis and pars triangularis), left insula and bilateral SMA usually required by the production of sentences (Grande et al. 2012; Haller et al. 2005; Menenti et al. 2012; Price 2012; Segaert et al. 2012), while the inhibition of articulation could explain the activation of anterior cingulum (Lœvenbruck et al. 2018; Price 2012). Additionally, superior and middle temporal gyri as well as the superior temporal pole were activated, which is in line with other results reporting syntactic, lexical-semantic and phonological demands during a sentence generation (Grande et al. 2012; Indefrey and Levelt 2004; Menenti et al. 2012; Price 2012; Segaert et al. 2012). Nevertheless, apart from the right precuneus, the GE task did not elicit activations in standard language parietal regions (Price 2012) which could be due to the fact that this task did put too much

Table 1 Activated regions for the contrast GE vs. Control. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al. 2002), the Brodmann Area (BA) and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at $p < .05$ corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: GE = sentence Generation

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
GE [Sentence generation vs. Control]	383	-3	14	50	Supp_Motor_Area_L	6	10.21
		3	14	50	Supp_Motor_Area_R	6	8.88
		−6	23	32	Cingulum_Mid_L		9.85
		15	20	35	Cingulum_Mid_R		7.21
		−9	17	44	Frontal_Sup_Medial_L		8.81
		−6	26	29	Cingulum_Ant_L		8
		12	26	23	Cingulum_Ant_R		7.1
		6	20	44	Frontal_Sup_Medial_R	32	7.45
		−12	14	47	Frontal_Sup_L		6.93
		−39	20	−7	Frontal_Inf_Orb_L		6.7*
		−51	8	−4	Temporal_Pole_Sup_L	38	4.64*
	11	6	11	23	Cingulate_Ant_R		8.48
	16	48	−25	−7	Temporal_Mid_R		8.17
	37	39	−55	−31	Cerebelum_Crus1_R		8.14
		33	−55	−31	Cerebelum_6_R		7.36
	43	−24	23	2	Insula_L		8.1
	15	−54	20	17	Frontal_Inf_Tri_L	45	7.55
		−54	11	11	Frontal_Inf_Oper_L	44	6.59
	17	6	−70	−16	Vermis_6		7.14
	239	−51	−34	−1	Temporal_Mid_L	21/22	6.07*
		−48	−34	5	Temporal_Sup_L		3.59*
	31	30	−49	8	Precuneus_R		4.44*

*At $p < .001$ uncorrected

Table 2 Activated regions for the Encoding during sentence generation (GE task) obtained as a contrast between items that have later been correctly or incorrectly recognized (RECO task), modelled as an event-paradigm. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), the BA and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at $p < .05$ corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: ENCO = Encoding during sentence generation

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
ENCO [correct vs. incorrect]	101	−51	20	−4	Frontal_Inf_Orb_2_L		10.20
		−48	14	14	Frontal_Inf_Oper_L		9.19
		−48	29	2	Frontal_Inf_Tri_L		8.81
	161	−42	−37	**20**	Temporal_Sup_L		9.84
		−63	−28	2	Temporal_Mid_L		7.42
		−18	−13	−16	Hippocampus_L		4.27*
		−51	8	−10	Temporal_Pole_Sup_L		6.56
	71	−3	5	68	Supp_Motor_Area_L		9.23
	105	39	−25	5	Heschl_R		8.56
		51	−25	2	Temporal_Sup_R		7.5
		51	−22	−7	Temporal_Mid_R		6.72
	24	33	−10	−22	Hippocampus_R		4.56*
		21	−13	−19	ParaHippocampal_R		4.06

*At $p < .001$ uncorrected

demand on phonological processing (like rhyming tasks do) and speech comprehension (Cousin et al. 2007). The successful encoding during sentence generation showed the bilateral hippocampal activation on a more permissive threshold ($p < .001$) which is in line with previously reported findings (Diana et al. 2007; Preston and Eichenbaum 2013; Spaniol et al. 2009), even though the expected prefrontal activation was not observed. Also, the obtained hippocampal activation tended to be rostral (anterior), in line with previous studies and models (Lepage et al. 1998; Preston and Eichenbaum 2013; Spaniol et al. 2009). Employment of the permissive threshold can be justified having in mind that fMRI acquisition of medial temporal lobe can be affected by geometric distortions and signal loss (Haag and Bonelli 2013; Powell and Duncan 2005).

The change in the modality between GE (auditory) and RECO (visual) run was implemented in this protocol with the intention of eliciting participants' responses based on recognition, rather than familiarity, activating thus episodic memory (Perrone-Bertolotti et al. 2015). We believe our participants really did remember instead of relying on familiarity of the stimuli since the network activated by RECO corresponded well with the "Binding of Item and Context" model (Diana et al. 2007) and the episodic posterior medial network proposed by Ranganath and Ritchey (2012) in that it indeed activated posterior bilateral hippocampal and parahippocampal gyri, as well as cingulate, lateral parietal and prefrontal cortices. Although we obtained bilateral instead of right prefrontal activation predicted by the HERA model (Habib et al. 2003), our results are in agreement with previous findings (Spaniol et al. 2009). Additionally, we found expected (Guerin and Miller 2009) differences between correctly identified old items and correctly rejected new items reflected in reaction time and left parietal activation. Although previous studies connected the activation of fusiform gyrus, inferior frontal cortex and insula with encoding and retrieval processes (Aldenkamp et al. 2003; Spaniol et al. 2009), we believe that the activations of these regions we identified during recognition may reflect a verbal strategy used by participants to perform the task which included picture naming. Activations found in inferior frontal, SMA, insula, fusiform and parietal cortices indeed correspond well with the picture naming network (Duffau et al. 2014). Additionally, identified cerebellar activations, specifically Crus 1 and lobules IV-V and VI, correspond to language processes (Keren-Happuch et al. 2014; Price 2012; Stoodley and Schmahmann 2018). These results suggest that trying to separate language and memory functions is probably artificial and they should instead be assessed realistically in a dynamic interaction, especially when it comes to patients. Having in mind, for instance, that TLE is often accompanied by HS with implications on both language and memory (Alessio et al. 2006; Bonelli et al. 2011; Davies et al. 1998; Zalonis et al. 2017), it is crucial that the protocol used in preoperative mapping has the ability to robustly activate hippocampal and neighbouring structures. We have seen that the GE2REC protocol can activate these structures both during encoding and recognition memory processes.

Finally, the RA task was designed to directly assess the interactive dynamics of language-and-memory while also being close to everyday experiences by having a more natural

Table 3 Activated regions for the contrast Correct vs. Incorrect during the RECO task. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), the BA and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at $p < .05$ corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: RECO = recognition of items

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
RECO [Correct vs. Incorrect]	3356	−36	−82	−4	Occipital_Mid_L		17.07
		18	−94	11	Cuneus_R		16.75
		42	−73	−10	Occipital_Inf_R		16.29
		−30	−52	−13	Fusiform_L		14.21
		36	−55	−16	Fusiform_R		12.5
		−42	−46	−16	Temporal_Inf_L	37	12.26
		−30	−61	−22	Cerebellum_6_L		12.17
		15	−85	−10	Lingual_R		11.7
		−24	−64	−10	Lingual_L		11.32
		48	−52	−16	Temporal_Inf_R	37	11.17
		27	−58	−22	Cerebellum_6_R		10.84
		−24	−46	−22	Cerebellum_4_5_L		10.69
		24	−46	−22	Cerebellum_4_5_R		9.77
		−42	−58	−4	Temporal_Mid_L		9.26
		−42	−67	−22	Cerebellum_Crus_1_L		8.41
		36	−22	−22	ParaHippocampal_R		5.25*
		−27	−28	−22	ParaHippocampal_L		6.05*
	788	−39	−31	50	Postcentral_L		16.99
		−39	−19	56	Precentral_L	3	15.31
		−39	−40	50	Parietal_Inf_L		10.67
		−24	−67	47	Parietal_Sup_L	7	10.67
		−54	−22	41	SupraMarginal_L		9.35
	154	−3	−4	53	Supp_Motor_Area_L		**10.87**
		0	23	44	Frontal_Sup_Medial_L		8.56
		0	−4	50	Cingulum_Mid_L		8.34
		3	23	41	Frontal_Sup_Medial_R		7.5
	92	−45	11	32	Precentral_L		11.4
		−48	14	32	Frontal_Inf_Oper_L		10.05
		−42	8	35	Frontal_Mid_L		8.88
		−42	14	26	Frontal_Inf_Tri_L		7.35
	61	−36	26	−1	Frontal_Inf_Tri_L		11.4
		−30	26	−1	Insula_L		10.13
		−36	26	−4	Frontal_Inf_Orb_L		9.97
	57	−15	−25	−1	Thalamus_L		8.47
		−15	−31	−4	Hippocampus_L		7.77
	29	24	−31	2	Hippocampus_R		8.79
	17	−57	−16	20	Postcentral_L		8.56
	15	0	2	26	Cingulate_Ant_L		9.47

*At $p < .001$ uncorrected

recollection context. The RA activations of the left inferior frontal gyrus, bilateral SMA and insula as well as bilateral superior and middle temporal cortices and Crus 1 of the cerebellum resembled the ones found during generation and can be related to the language component of the network (Hickok and Poeppel 2007; Indefrey and Levelt 2004; Price 2012). On the other hand, the activations of the bilateral prefrontal and predominantly left parietal cortices as well as bilateral fusiform gyri, are in agreement with the previous results on memory retrieval (Aldenkamp et al. 2003; Spaniol et al. 2009). It should also be noted that some structures that were active during this task have previously been found to be active both

Table 4 Activated regions for the contrast RECO_OLD vs. RECO_NEW and the opposite contrast. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), the BA and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at p < .05 corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: RECO_OLD = recognition of OLD items; RECO_NEW = recognition of NEW items

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
RECO_OLD vs. RECO_NEW	210	−6	−67	35	Precuneus_L	7	10.59
		−6	−64	26	Cuneus_L	31	9.91
	31	−45	−61	41	Angular_L		8.47
	30	3	−25	35	Cingulate_Mid_R	24	8.10
		−6	−43	35	Cingulate_Mid_L	31	7.30
	8	−45	−52	14	Temporal_Mid_L		7.91
	5	60	−49	8	Temporal_Mid_R		7.89
RECO_NEW vs. RECO_OLD	168	27	−67	−7	Fusiform_R		6.47*
		27	−52	−10	Lingual_R		4.33*
	143	−27	−85	−10	Occipital_Inf_L		6.19*
		−24	−88	−1	Occipital_Mid_L		5.48*
		−27	−70	−7	Fusiform_L		4.87*
	21	−27	−49	−16	Occipital_Mid_L		4.77*
	11	−33	−82	20	Occipital_Mid_R		4.69*

*At $p < .001$ uncorrected

in language and memory tasks. For example, temporo-polar cortex, lateral orbitofrontal and angular gyrus make up a part of the two memory systems (Ranganath and Ritchey 2012), while at the same time being involved in language networks and engaged in semantic processing (Duffau et al. 2014; Price 2012). Additionally, the occipito-temporal, parietal and hippocampal RA activations match the subsystem that was suggested to represent the link between inner representations and episodic memory (Vandenberghe et al. 2013). This again supports the idea of a large language-and-memory network and shows that these regions are activated when the individual is engaged in mixed language-and-memory tasks and situations. The supplementary analysis comparing RA and GE tasks further supports that the RA task did not rely exclusively on language processes and that it was indeed based on both processes engaging parts of memory network such as parietal cortices and hippocampal structures. Even though left activation of the hippocampus is expected during this task due to the verbal nature of the material (Witt et al. 2019), we observed right activation of this structure during the RA task. One potential explanation could be the fact that participants performed visual RECO task just before doing the RA task. Namely, participants could have linked the images of the words they saw in the RECO task with the sentences they have generated during the GE task with the reference to the same words. Therefore, during the RA task they did not retrieve just the phrases they produced during the first task, but they recalled integrated vivid episodes that also included the images seen in the second task. Due to this, their episodes had a strong visual aspect. This would explain the activation of the right hippocampus that has been found to be engaged in the perceptual episodic memory (St-Laurent et al. 2016). This could also reflect the strategy of relying largely on visual aspects of the episode during the recall.

Importantly, although the hippocampus was proposed to be included in the language network (Covington and Duff 2016), we observed its activation only during the sentence task (GE) when focusing on the difference between correctly and incorrectly encoded items. Nevertheless, this does not refute the implication of the hippocampus in language processes since there are several explanations for the lack of activations. First of all, it could be that the hippocampus is implied in other aspects of language processing that we have not included in the GE task such as sentence comprehension (Piai et al. 2016; Pu et al. 2020), while it was active during picture naming that we assume was performed during RECO task. Secondly, it was proposed that comprehension of familiar words (such as those used in our protocol) activate nodes that have already formed connections, so there is no need for new connection formation and hippocampal activity (MacKay et al. 1998). Finally, our results could also suggest that the hippocampus is perhaps not a primary element of the exclusive language network, but that it is instead a part of the language-and-memory network, connecting the two systems.

Overall, the wide additive network (Fig. 3) recruited by the GE2REC protocol, can be considered as the interactive language-and-memory network since it was obtained through the linked tasks in which two processes were highly intertwined. It is also important to note that this cerebral

Table 5 Activated regions for the contrast RA vs. baseline. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), the BA and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at $p < .05$ corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: RA = recall

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
RA [Recall vs. Baseline]	285	−45	8	23	Frontal_Inf_Oper_L		13.21
		−45	18	17	Frontal_Inf_Tri_L		8.74
		−36	5	29	Precentral_L		6.89
		−41	8	35	Frontal_Mid_L		7.52
		−45	−37	14	Temporal Sup L		5.69*
		−42	14	−19	Temporal Pole Sup L	38	5.55*
	224	3	17	53	Supp_Motor_Area_R	8	11.61
		−3	17	50	Supp_Motor_Area_L	8	10.32
		0	23	44	Frontal_Sup_Medial_L		10.74
		3	23	44	Frontal_Sup_Medial_R		10.44
		9	26	38	Cingulum_Mid_R	6	7.24
		−12	20	44	Frontal_Sup_L		5.17*
	118	54	−28	2	Temporal_Sup_R		10.96
		48	−22	−7	Temporal Mid R		6.74
	71	27	−88	5	Occipital_Mid_R		10.72
		27	−82	−16	Fusiform_R		7.31
		27	−88	5	Occipital_Mid_R		10.72
		30	−88	−5	Occipital Inf R	18	7.02
		15	−91	−7	Lingual R		6.86
		24	−25	−7	Hippocampus_R		4.87*
	45	36	26	−1	Insula R		9.09
		33	26	−7	Frontal_Inf_Orb_R		7.52
	108	−33	23	2	Insula L		9.08
		−42	26	−4	Frontal_Inf_Orb_L		9.07
	92	−63	-31	2	Temporal Mid L	22	8.82
		−63	−19	5	Temporal_Sup_L		6.68
	68	-18	−94	−1	Occipital Mid L		8.81
		−21	−85	−13	Lingual L		8.25
		−21	−82	−7	Fusiform L		8.01
		−21	−88	−4	Occipital_Inf_L		7.08
	16	9	−73	−28	Cerebelum_Crus1_R		8.24
	10	−33	−52	38	Parietal_Inf_L		8.21
		−33	−52	35	Angular_L		7.69*

*At $p < .001$ uncorrected

substrate of combined and intermixed language and memory processes has specific anatomical support. Specifically, the mesial temporal, temporal pole and prefrontal cortices could be inter-connected via the direct inter-hippocampal pathway, while the polysynaptic pathway could connect parietal and temporal cortices through the parahippocampal gyrus towards cingulate cortices (Duvernoy et al. 2013). Additionally, anterior temporal and orbito-frontal areas that have been found during RA could be connected via UF that supports both functions (Diehl et al. 2008; Duffau et al. 2014; McDonald et al. 2008). IFOF could connect frontal and occipital regions, supporting semantic processing, verbal memory and noetic consciousness (McDonald et al. 2008; Moritz-Gasser et al. 2013). Nevertheless, one of the next steps of this line of research will be to explore structural and functional connectivity within the GE2REC language-and-memory network.

We believe that by combining language and memory, the GE2REC protocol may have important clinical implications. First, it allows mapping language and memory networks as well as their joint cooperative network during a short scan. Secondly, previous studies on mapping the neural overlap between cognitive processes pointed out that group level activations are not necessarily found on individual level (Fedorenko et al. 2013), especially in the case of mesial

Table 6 Activated regions for the paired t-test RA vs. GE. The number of voxels in the cluster (k), the x, y and z coordinates in millimetres, the anatomical region according to AAL atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002), the BA and the T value are indicated for each peak. All activations were obtained at $p < .05$ corrected except for those with asterisks in the table (*$p < .001$ uncorrected). Abbreviation: RA = recall; GE = sentence Generation

Contrast	k	x (mm)	y (mm)	z (mm)	AAL	BA	T
RA – GE [Recall vs. Sentence generation]	21	−6	−67	32	Precuneus_L	7	7.98
		3	−64	32	Precuneus_R	7	6.25*
		−6	−73	32	Cuneus_L		5.28*
		3	−76	35	Cuneus_R		3.64*
	15	−27	−79	−19	Fusiform_L		6.93
	25	27	−25	−7	Hippocampus_R		3.93*
		−33	−55	38	Parietal_Inf_L		6.12*
		−36	−55	38	Angular_L	40	5.32*
	47	36	−70	44	Angular_R		4.85*

*At $p < .001$ uncorrected

temporal structures (Saddiki et al. 2018). This protocol increases the access to mesial temporal structures, crucial for preoperative planning, by encompassing two recollecting memory tasks in different modalities. Unravelling the complex interaction between two cognitive functions is important from a clinical perspective, for (i) furthering our understanding of how each function potentially contributes to a specific cognitive deficit, (ii) allowing for greater accuracy and precision when predicting cognitive deficits resulting from brain lesions or following surgery, and (iii) developing more interactive neuro-rehabilitation tools based on this interaction to indirectly improve a given function (language, for instance) by reinforcing the function it interacts with (such as memory).

Limitations

Our work has several limitations, the first being that due to covert speech, participants' responses for the GE and RA tasks cannot be recorded and performance on these tasks cannot be measured. Nevertheless, as previous studies employing the covert instead of overt response modality (Benjamin et al. 2017; Haag and Bonelli 2013), we also identified expected

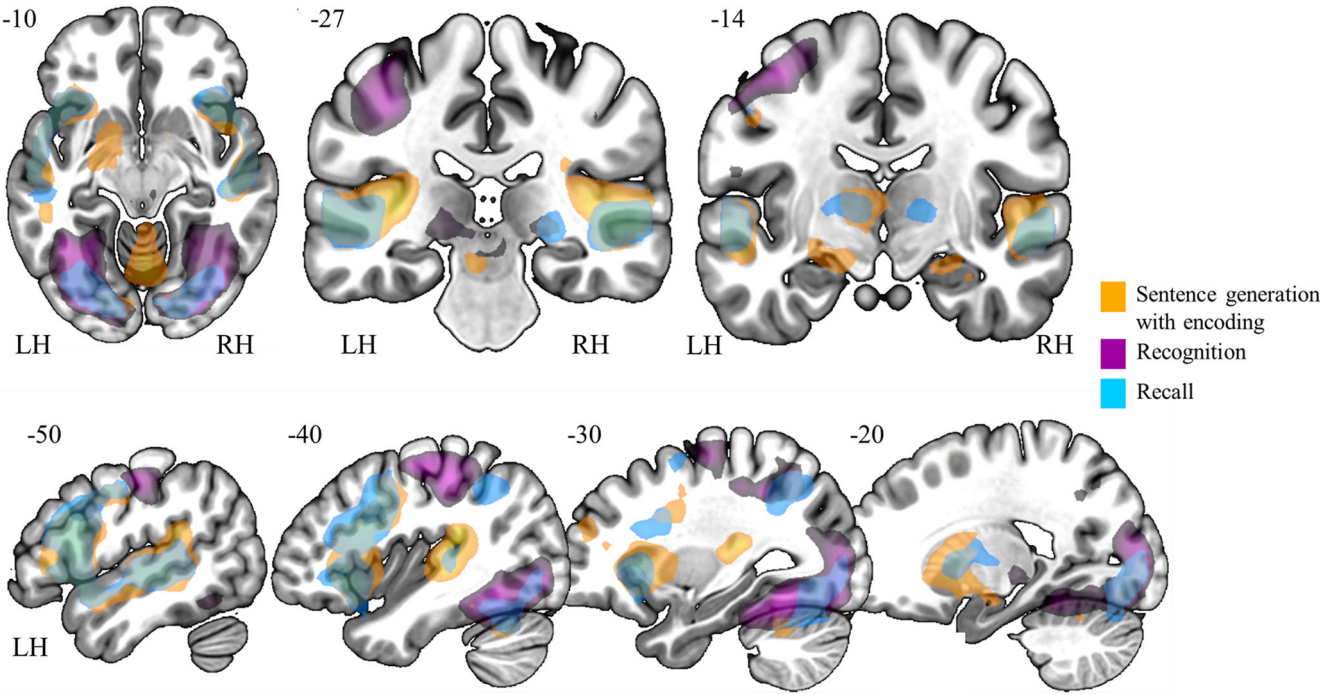


Fig. 3 Illustrative overview of the synthesis of results obtained with GE2REC protocol during sentence generation with encoding (orange), recognition of items (violet) as well as the recall (blue). The activated regions are projected onto 2D anatomical slices presented in axial, coronal and sagittal orientations. The left (LH) and right (RH) hemispheres are indicated

cognitive networks. Secondly, although above the chance level, participants' responses during RECO were not as highly accurate as expected (Marcela Perrone-Bertolotti et al. 2015). The reason for this could be that participants were not explicitly instructed to memorize the items they heard during GE. Also, drawing on the important capacity of episodic memory to flexibly retrieve and recombine information from distinct past experiences (Carpenter and Schacter 2017) and given that the images used during RECO are frequently encountered in the everyday life, participants could have mistakenly combined features of different episodes. Although it would be very informative to test the language and memory interaction in cases when one of the two is severely damaged, the usage of this protocol demands a certain level of function perseveration which limits its application for some pathologies. For instance, GE2REC would have limited application in patients with Alzheimer's disease (Montembeault et al. 2019) or severe cases of aphasia. Finally, GE2REC protocol should mainly be used for patients with anterior-temporal and frontal EZ and should be used with precaution for patients with EZ or lesion in parietal regions especially supramarginal girus, seeing as we did not identify the activation in this region. Nevertheless, GE2REC protocol does not aim towards general and exhaustive assessment of language and memory because many linguistic and memory aspects are not explored by GE2REC and it was designed with the intention to be used mainly with TLE patients.

Conclusion

In this study, we proposed and validated the GE2REC protocol for interactive mapping of a global language-and-memory network with healthy patients. GE2REC is easy to perform, has short duration and sufficiently robust activation. Furthermore, it can jointly activate a large fronto-temporo-parietal network generally observed in language studies, as well as mesial temporal, parietal and prefrontal cortices, generally reported by memory studies. In addition, with respect to memory, it explores both encoding and retrieval processes and allows for left-right and anterior-posterior segregation of their cerebral representations. By synthesizing the results of its three tasks designed to explore the interactive nature of language-and-memory, GE2REC provides the cartography of this network which could be of practical importance.

Author contributions Author contributions included conception and study design (SB, ER, EC, CP, MB), data acquisition (ER, EC, CP, LL, LM, PK), statistical analysis (SB, ER, CH, EC, CP), interpretation of results (SB, ER, EC, CP, MB), drafting the manuscript work or revising it critically for important intellectual content (SB, ER, EC, MPB, CH, CP, LL, PK, MB) and approval of final version to be published and agreement to be accountable for the integrity and accuracy of all aspects of the work (all authors).

Funding information This work has been funded by the French program "AAP GENERIQUE 2017" run by the "Agence Nationale pour la Recherche" grant 'REORG' [grant number ANR-17-CE28–0015-01]; and by NeuroCoG IDEX UGA in the framework of the "Investissements d'avenir" program [grant number ANR-15-IDEX-02]. IRMaGe MRI/Neurophysiology facility was partly funded by the French program "Investissement d'Avenir" run by the "Agence Nationale pour la Recherche"; grant "Infrastructure d'avenir en Biologie Santé" [grant number ANR-11-INBS-0006].

Compliance with ethical standards

Conflict of interest None of the authors have a conflict of interest to declare.

References

Abbott, D. F., Waites, A. B., Lillywhite, L. M., & Jackson, G. D. (2010). fMRI assessment of language lateralization: an objective approach. *NeuroImage, 50*(4), 1446–1455. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.059.

Aldenkamp, A. P., Boon, P. A., Deblaere, K., Achten, E., Backes, W. H., Boon, P., Hofman, P., Troost, J., Vandemaele, P., Vermeulen, J., Vonck, K., & Wilmink, J. (2003). Usefulness of language and memory testing during intracarotid amobarbital testing: observations from an fMRI study. *Acta Neurologica Scandinavica, 108*(3), 147–152. https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00116.x.

Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L. L., Damasceno, B. P., & Cendes, F. (2006). Memory and language impairments and their relationships to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 8*(3), 593–600. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.01.007.

Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2015). What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Reviews in the Neurosciences, 26*(3), 323–341. https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074.

Bartha-Doering, L., & Trinka, E. (2014). The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia, 55*(10), 1512–1525. https://doi.org/10.1111/epi.12743.

Battaglia, F. P., Benchenane, K., Sirota, A., Pennartz, C. M. A., & Wiener, S. I. (2011). The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends in Cognitive Sciences.* https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.05.008.

Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2006). Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach. *Epilepsia, 47*(11), 1887–1894. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00810.x.

Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology, 7*(3), 154–164. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3.

Benjamin, C. F., Walshaw, P. D., Hale, K., Gaillard, W. D., Baxter, L. C., Berl, M. M., Polczynska, M., Noble, S., Alkawadri, R., Hirsch, L. J., Constable, R. T., & Bookheimer, S. Y. (2017). Presurgical language fMRI: mapping of six critical regions: fMRI mapping of six language-critical regions. *Human Brain Mapping, 38*(8), 4239–4255. https://doi.org/10.1002/hbm.23661.

Benjamin, C. F. A., Dhingra, I., Li, A. X., Blumenfeld, H., Alkawadri, R., Bickel, S., Helmstaedter, C., Meletti, S., Bronen, R. A., Warfield, S. K., Peters, J. M., Reutens, D., Połczyńska, M. M., Hirsch, L. J., & Spencer, D. D. (2018). Presurgical language fMRI: technical practices in epilepsy surgical planning. *Human Brain Mapping, 39*(10), 4032–4042. https://doi.org/10.1002/hbm.24229.

Berl, M. M., Zimmaro, L. A., Khan, O. I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E. S., Sepeta, L. N., Sato, S., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2014). Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy: language activation patterns. *Annals of Neurology, 75*(1), 33–42. https://doi.org/10.1002/ana.24015.

Binder, J. R. (2011). Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy & Behavior, 20*(2), 214–222. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.004.

Binder, J. R., Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Raghavan, M., & Mueller, W. M. (2008). Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia, 49*(8), 1377–1394. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01625.x.

Binder, J. R., Swanson, S. J., Sabsevitz, D. S., Hammeke, T. A., Raghavan, M., & Mueller, W. M. (2010). A comparison of two fMRI methods for predicting verbal memory decline after left temporal lobectomy: language lateralization versus hippocampal activation asymmetry. *Epilepsia, 51*(4), 618–626. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02340.x.

Black, D. F., Vachha, B., Mian, A., Faro, S. H., Maheshwari, M., Sair, H. I., Petrella, J. R., Pillai, J. J., & Welker, K. (2017). American Society of Functional Neuroradiology–Recommended fMRI paradigm algorithms for presurgical language assessment. *American Journal of Neuroradiology, 38*(10), E65–E73. https://doi.org/10.3174/ajnr.A5345.

Bonelli, S. B., Powell, R. H. W., Yogarajah, M., Samson, R. S., Symms, M. R., Thompson, P. J., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain, 133*(4), 1186–1199. https://doi.org/10.1093/brain/awq006.

Bonelli, S. B., Powell, R., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Focke, N. K., Stretton, J., Vollmar, C., Symms, M. R., Price, C. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2011). Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: FMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research, 95*(3), 246–254. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.007.

Bradshaw, A. R., Thompson, P. A., Wilson, A. C., Bishop, D. V. M., & Woodhead, Z. V. J. (2017). Measuring language lateralisation with different language tasks: a systematic review. *PeerJ, 5*, e3929. https://doi.org/10.7717/peerj.3929.

Carpenter, A. C., & Schacter, D. L. (2017). Flexible retrieval: when true inferences produce false memories. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition, 43*(3), 335–349. https://doi.org/10.1037/xlm0000340.

Cousin, E., Peyrin, C., Pichat, C., Lamalle, L., Le Bas, J.-F., & Baciu, M. (2007). Functional MRI approach for assessing hemispheric predominance of regions activated by a phonological and a semantic task. *European Journal of Radiology, 63*(2), 274–285. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.01.030.

Cousin, E., Baciu, M., Pichat, C., Kahane, P., & Le Bas, J.-F. (2008). Functional MRI evidence for language plasticity in adult epileptic patients: preliminary results. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 4*(1), 235–246. https://doi.org/10.2147/NDT.S2330.

Covington, N. V., & Duff, M. C. (2016). Expanding the language network: direct contributions from the Hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences, 20*(12), 869–870. https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.10.006.

Ćurčić-Blake, B., Ford, J. M., Hubl, D., Orlov, N. D., Sommer, I. E., Waters, F., Allen, P., Jardri, R., Woodruff, P. W., David, O., Mulert, C., Woodward, T. S., & Aleman, A. (2017). Interaction of language, auditory and memory brain networks in auditory verbal hallucinations. *Progress in Neurobiology, 148*, 1–20. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.11.002.

Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J., Hermann, B. P., Curtis Dohan, F., & Jaap, A. S. (1998). Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected Hippocampus. *Epilepsia, 39*(4), 407–419. https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01393.x.

de Vanssay-Maigne, A., Noulhiane, M., Devauchelle, A. D., Rodrigo, S., Baudoin-Chial, S., Meder, J. F., Oppenheim, C., Chiron, C., & Chassoux, F. (2011). Modulation of encoding and retrieval by recollection and familiarity: mapping the medial temporal lobe networks. *NeuroImage, 58*(4), 1131–1138. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.086.

Deblaere, K., Backes, W., Hofman, P., Vandemaele, P., Boon, P., Vonck, K., Boon, P., Troost, J., Vermeulen, J., Wilmink, J., Achten, E., & Aldenkamp, A. (2002). Developing a comprehensive presurgical functional MRI protocol for patients with intractable temporal lobe epilepsy: a pilot study. *Neuroradiology, 44*(8), 667–673. https://doi.org/10.1007/s00234-002-0800-4.

Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences, 11*(9), 379–386. https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001.

Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J., & Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia, 49*(8), 1409–1418. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x.

Drane, D. L., & Pedersen, N. P. (2019). Knowledge of language function and underlying neural networks gained from focal seizures and epilepsy surgery. *Brain and Language, 189*, 20–33. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.12.007.

Duff, M. C., & Brown-Schmidt, S. (2012). The hippocampus and the flexible use and processing of language. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00069.

Duffau, H., Moritz-Gasser, S., & Mandonnet, E. (2014). A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain and Language, 131*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.05.011.

Dupont, S. (2000). Episodic memory in left temporal lobe epilepsy: a functional MRI study. *Brain, 123*(8), 1722–1732. https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1722.

Duvernoy, H. M., Cattin, F., & Risold, P.-Y. (2013). *The human Hippocampus*. Berlin Heidelberg: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-33603-4.

Fedorenko, E., Duncan, J., & Kanwisher, N. (2013). Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 110*(41), 16616–16621. https://doi.org/10.1073/pnas.1315235110.

Grande, M., Meffert, E., Schoenberger, E., Jung, S., Frauenrath, T., Huber, W., Hussmann, K., Moormann, M., & Heim, S. (2012). From a concept to a word in a syntactically complete sentence: an fMRI study on spontaneous language production in an overt picture description task. *NeuroImage, 61*(3), 702–714. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.087.

Guerin, S., & Miller, M. (2009). Lateralization of the parietal old/new effect: an event-related fMRI study comparing recognition memory for words and faces. *NeuroImage, 44*(1), 232–242. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.035.

Haag, A., & Bonelli, S. (2013). Clinical application of language and memory fMRI in epilepsy. *Epileptologie, 30*, 101–108.

Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003). Hemispheric asymmetries of memory: The HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences, 7*(6), 241–245. https://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00110-4.

Haller, S., Radue, E. W., Erb, M., Grodd, W., & Kircher, T. (2005). Overt sentence production in event-related fMRI. *Neuropsychologia, 43*(5), 807–814. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.007.

Hamamé, C. M., Alario, F. X., Llorens, A., Liégeois-Chauvel, C., & Trébuchon-Da Fonseca, A. (2014). High frequency gamma activity in the left hippocampus predicts visual object naming performance. *Brain and Language, 135*, 104–114. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.05.007.

Hamberger, M. J. (2015). Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior, 46*, 27–33. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.019.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology, 54*(4), 425–432. https://doi.org/10.1002/ana.10692.

Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews Neuroscience, 8*(5), 393–402. https://doi.org/10.1038/nrn2113.

Huettig, F., & Janse, E. (2016). Individual differences in working memory and processing speed predict anticipatory spoken language processing in the visual world. *Language, Cognition and Neuroscience, 31*(1), 80–93. https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1047459.

Indefrey, P., & Levelt, W. J. M. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition, 92*(1–2), 101–144. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2002.06.001.

Jaimes-Bautista, A. G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I. E., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2015). Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment, 2015*, 1–8. https://doi.org/10.1155/2015/746745.

Kellermann, T. S., Bonilha, L., Eskandari, R., Garcia-Ramos, C., Lin, J. J., & Hermann, B. P. (2016). Mapping the neuropsychological profile of temporal lobe epilepsy using cognitive network topology and graph theory. *Epilepsy & Behavior, 63*, 9–16. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.030.

Keren-Happuch, E., Chen, S.-H. A., Ho, M.-H. R., & Desmond, J. E. (2014). A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies: a meta-analysis of cerebellar contributions. *Human Brain Mapping, 35*(2), 593–615. https://doi.org/10.1002/hbm.22194.

Labache, L., Joliot, M., Saracco, J., Jobard, G., Hesling, I., Zago, L., Mellet, E., Petit, L., Crivello, F., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2018). A SENtence Supramodal areas AtlaS (SENSAAS) based on multiple task-induced activation mapping and graph analysis of intrinsic connectivity in 144 healthy right-handers. *Brain Structure and Function., 224*, 859–882. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1810-2.

Labudda, K., Mertens, M., Aengenendt, J., Ebner, A., & Woermann, F. G. (2010). Presurgical language fMRI activation correlates with postsurgical verbal memory decline in left-sided temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research, 92*(2–3), 258–261. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.10.004.

Larsen, S. F., Schrauf, R. W., Fromholt, P., & Rubin, D. C. (2002). Inner speech and bilingual autobiographical memory: a Polish-Danish cross-cultural study. *Memory, 10*(1), 45–54. https://doi.org/10.1080/09658210143000218.

Lepage, M., Habib, R., & Tulving, E. (1998). Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus, 8*(4), 313–322.

Lœvenbruck, H., Grandchamp, R., Rapin, L., Nalborczyk, L., Dohen, M., Perrier, P., Baciu, M., & Perrone-Bertolotti, M. (2018). A cognitive neuroscience view of inner language: To predict and to hear, see, feel. In P. Langland-Hassan & A. Vicente (Eds.), *Inner speech: New voices* (pp. 131–167). Oxford University Press.

MacKay, D. G., Stewart, R., & Burke, D. M. (1998). H.M. revisited: relations between language comprehension, memory, and the hippocampal system. *Journal of Cognitive Neuroscience, 10*(3), 377–394. https://doi.org/10.1162/089892998562807.

Marian, V., & Neisser, U. (2000). Language-dependent recall of autobiographical memories. *Journal of Experimental Psychology: General, 126*(3), 361–368.

Massot-Tarrús, A., White, K., & Mirsattari, S. M. (2019). Comparing the Wada test and functional MRI for the presurgical evaluation of memory in temporal lobe epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports, 19*(6), 31. https://doi.org/10.1007/s11910-019-0945-8.

Mayer, J., & Murray, L. (2003). Functional measures of naming in aphasia: word retrieval in confrontation naming versus connected speech. *Aphasiology, 17*(5), 481–497. https://doi.org/10.1080/02687030344000148.

McDonald, C. R., Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Gharapetian, L., Dale, A. M., & Halgren, E. (2008). Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology, 71*(23), 1869–1876. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327824.05348.3b.

Menenti, L., Segaert, K., & Hagoort, P. (2012). The neuronal infrastructure of speaking. *Brain and Language, 122*(2), 71–80. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.04.012.

Metz-Lutz, M., Kremin, H., Deloche, G., Hannequin, D., Ferrand, R. A., Perrier, N., Quint, S., Dordain, M., Bunel, G., Cardebat, D., Larroque, C., Lota, K., Pichard, B., & Blavier, J. (1991). Standardisation d'un test de dénomination orale: Contrôle des effets de l'âge, du sexe et du niveau de scolarité chez les sujets adultes normaux. *Revue de Neuropsychologie, 1*(1), 73–95.

Meyer, P., Mecklinger, A., Grunwald, T., Fell, J., Elger, C. E., & Friederici, A. D. (2005). Language processing within the human medial temporal lobe. *Hippocampus, 15*(4), 451–459. https://doi.org/10.1002/hipo.20070.

Montembeault, M., Chapleau, M., Jarret, J., Boukadi, M., Laforce, R., Wilson, M. A., Rouleau, I., & Brambati, S. M. (2019). Differential language network functional connectivity alterations in Alzheimer's disease and the semantic variant of primary progressive aphasia. *Cortex, 117*, 284–298. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.018.

Moritz-Gasser, S., Herbet, G., & Duffau, H. (2013). Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: a brain electrostimulation study. *Neuropsychologia, 51*(10), 1814–1822. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.06.007.

Moscovitch, M., Cabeza, R., Winocur, G., & Nadel, L. (2016). Episodic memory and beyond: the Hippocampus and neocortex in transformation. *Annual Review of Psychology, 67*(1), 105–134. https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143733.

Park, L., St-Laurent, M., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2011). The immediacy of recollection: the use of the historical present in narratives of autobiographical episodes by patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia, 49*(5), 1171–1176. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.042.

Perrone-Bertolotti, M., Zoubrinetzky, R., Yvert, G., Le Bas, J. F., & Baciu, M. (2012). Functional MRI and neuropsychological evidence for language plasticity before and after surgery in one patient with left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 23*(1), 81–86. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.011.

Perrone-Bertolotti, M., Girard, C., Cousin, E., Vidal, J. R., Pichat, C., Kahane, P., & Baciu, M. (2015). NEREC, an effective brain mapping protocol for combined language and long-term memory functions. *Epilepsy & Behavior, 53*, 140–148. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.017.

Piai, V., Anderson, K. L., Lin, J. J., Dewar, C., Parvizi, J., Dronkers, N. F., & Knight, R. T. (2016). Direct brain recordings reveal hippocampal rhythm underpinnings of language processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 113*(40), 11366–11371. https://doi.org/10.1073/pnas.1603312113.

Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in*

Cognitive Sciences, 17(5), 230–240. https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.005.

Powell, H. W. R., & Duncan, J. S. (2005). Functional magnetic resonance imaging for assessment of language and memory in clinical practice. *Current Opinion in Neurobiology, 18*(2), 161–166. https://doi.org/10.1097/01.wco.0000162858.60144.ca.

Powell, H. W. R., Richardson, M. P., Symms, M. R., Boulby, P. A., Thompson, P. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2007). Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis: MEMORY REORGANIZATION IN TLE. *Epilepsia, 48*(8), 1512–1525. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01053.x.

Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Current Biology, 23*(17), R764–R773. https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041.

Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage, 62*(2), 816–847. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062.

Pu, Y., Cheyne, D., Sun, Y., & Johnson, B. W. (2020). Theta oscillations support the interface between language and memory. *NeuroImage, 215*, 116782. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116782.

Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience, 13*(10), 713–726. https://doi.org/10.1038/nrn3338.

Rosazza, C., Ghielmetti, F., Minati, L., Vitali, P., Giovagnoli, A. R., Deleo, F., Didato, G., Parente, A., Marras, C., Bruzzone, M. G., D'Incerti, L., Spreafico, R., & Villani, F. (2013). Preoperative language lateralization in temporal lobe epilepsy (TLE) predicts peri-ictal, pre- and post-operative language performance: an fMRI study. *NeuroImage: Clinical, 3*, 73–83. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.07.001.

R Core Team. (2018). R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing. https://www.R-project.org/.

RStudio Team (2016). RStudio: Integrated development for R. RStudio, Inc., Boston, MA. Retrieved from http://www.rstudio.com/

Rosenberger, L. R., Zeck, J., Berl, M. M., Moore, E. N., Ritzl, E. K., Shamim, S., Weinstein, S. L., Conry, J. A., Pearl, P. L., Sato, S., Vezina, L. G., Theodore, W. H., & Gaillard, W. D. (2009). Interhemispheric and intrahemispheric language reorganization in complex partial epilepsy. *Neurology, 72*(21), 1830–1836. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a7114b.

Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Spanaki, M. V., Possing, E. T., Morris, G. L., Mueller, W. M., & Binder, J. R. (2003). Use of preoperative functional neuroimaging to predict language deficits from epilepsy surgery. *Neurology, 60*(11), 1788–1792. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000068022.05644.01.

Saddiki, N., Hennion, S., Viard, R., Ramdane, N., Lopes, R., Baroncini, M., Szurhaj, W., Reyns, N., Pruvo, J. P., & Delmaire, C. (2018). Encoding and immediate retrieval tasks in patients with epilepsy: A functional MRI study of verbal and visual memory. *Journal of Neuroradiology, 45*(3), 157–163. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.02.003.

Schoenberg, M. R., Werz, M. A., & Drane, D. L. (2011). Epilepsy and seizures. In M. R. Schoenberg & J. G. Scott, *The little black book of neuropsychology: a syndrome-based approach* (pp. 423–520). Springer.

Schuchard, J., & Thompson, C. K. (2014). Implicit and explicit learning in individuals with Agrammatic aphasia. *Journal of Psycholinguistic Research, 43*(3), 209–224. https://doi.org/10.1007/s10936-013-9248-4.

Segaert, K., Menenti, L., Weber, K., Petersson, K. M., & Hagoort, P. (2012). Shared syntax in language production and language comprehension–an fMRI study. *Cerebral Cortex, 22*(7), 1662–1670. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr249.

Sherman, E. M. S., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., Hader, W. J., & Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates: cognitive change after epilepsy surgery. *Epilepsia, 52*(5), 857–869. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x.

Sidhu, M. K., Stretton, J., Winston, G. P., Bonelli, S., Centeno, M., Vollmar, C., Symms, M., Thompson, P. J., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2013). A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain, 136*(6), 1868–1888. https://doi.org/10.1093/brain/awt099.

Spaniol, J., Davidson, P. S. R., Kim, A. S. N., Han, H., Moscovitch, M., & Grady, C. L. (2009). Event-related fMRI studies of episodic encoding and retrieval: meta-analyses using activation likelihood estimation. *Neuropsychologia, 47*(8–9), 1765–1779. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.028.

St-Laurent, M., Moscovitch, M., & McAndrews, M. P. (2016). The retrieval of perceptual memory details depends on right hippocampal integrity and activation. *Cortex, 84*, 15–33. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.08.010.

Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2018). Functional topography of the human cerebellum. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 154, pp. 59–70). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00004-7.

Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain, 128*(5), 1188–1198. https://doi.org/10.1093/brain/awh449.

Tracy, J. I., & Boswell, S. B. (2008). Mesial temporal lobe epilepsy: A model for understanding the relationship between language and memory. In B. Stemmer & H. A. Whitaker (Eds.), *Handbook of the neuroscience of language* (pp. 319–328). Elsevier.

Tramoni-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F., & Felician, O. (2017). Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue Neurologique, 173*(7–8), 490–497. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.011.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., & 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

Ullman, M. T. (2004). Contributions of memory circuits to language: the declarative/procedural model. *Cognition, 92*(1–2), 231–270. https://doi.org/10.1016/j.cognition.2003.10.008.

Vandenberghe, R., Wang, Y., Nelissen, N., Vandenbulcke, M., Dhollander, T., Sunaert, S., & Dupont, P. (2013). The associative-semantic network for words and pictures: effective connectivity and graph analysis. *Brain and Language, 127*(2), 264–272. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.09.005.

Vigneau, M., Beaucousin, V., Hervé, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houdé, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage, 30*(4), 1414–1432. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.002.

Vogelzang, M., Mills, A. C., Reitter, D., Van Rij, J., Hendriks, P., & Van Rijn, H. (2017). Toward cognitively constrained models of language processing: a review. *Frontiers in Communication, 2*, 11. https://doi.org/10.3389/fcomm.2017.00011.

Witt, J.-A., Coras, R., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2019). When does conscious memory become dependent on the hippocampus? The role of memory load and the differential relevance of left hippocampal integrity for short- and long-term aspects of verbal memory performance. *Brain Structure*

and Function, 224(4), 1599–1607. https://doi.org/10.1007/s00429-019-01857-1.

Zalonis, I., Christidi, F., Artemiadis, A., Psarros, C., Gatzonis, S., Siatouni, A., Velonakis, G., Karavasilis, E., & Triantafyllou, N. (2017). Verbal and figural fluency in temporal lobe epilepsy: does hippocampal sclerosis affect performance? *Cognitive and Behavioral Neurology, 30*(2), 48–56.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

A.2.4 Connectivité structurelle et épilepsie, *Epileptic Disorders* (2018)

Check for updates

Review article

Epileptic Disord 2018; 20 (2): 88-98

The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy

Elise Roger [1], Laurent Petit [2], Marcela Perrone-Bertolotti [1], Anne-Sophie Job [3], Lorella Minotti [3], Philippe Kahane [3], Monica Baciu [1]

[1] LPNC UMR 5105, CNRS, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble
[2] GIN-IMN, UMR 5293, CEA/CNRS, Université de Bordeaux, Bordeaux
[3] GIN, U836 UGA/INSERM "Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie", Grenoble University Hospital, Grenoble, France

Received October 26, 2017; Accepted December 21, 2017

ABSTRACT – Increasing attention is being paid to the assessment of white matter properties and its structural connectivity, both in healthy subjects and patients with cerebral lesions. Within this framework, new neurocognitive models based on hodological properties have been developed under a connectomic perspective in order to explain substrates and cognitive mechanisms related to cerebral functions such as language and memory. With regards to focal and drug-resistant epilepsy conceived as a network disorder, new insights in terms of structural connectivity have led to significant advances in epilepsy research, concerning fundamental research (neurocognitive mechanisms of plasticity) and clinical application (optimization of decision making for curative surgery). We believe that such findings in the literature, focused on the role of white matter in cerebral functioning in relation to neurocognition, may be helpful for both researchers and clinicians working in the field of epilepsy.

Key words: connectivity, white matter, hodology, focal epilepsy, plasticity, cognition

Correspondence:
Monica Baciu
Laboratoire de psychologie et neurocognition,
UMR CNRS 5105,
Université Grenoble Alpes,
BP 47 38040 Grenoble,
Cedex 09 France
<monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr>

Structural connectivity and neurocognition: general information

Structural connectivity refers to the study of the anatomical features of brain networks in terms of subcortical white matter (WM) that underlies interconnections between different cortical regions. Within the current context of growing interest with a connectomic perspective, many MRI methods and parameters are now available to assess WM anatomical properties including architecture, spatial trajectory, density or integrity (Sporns, 2013). These structural properties, investigated in relation to cognitive functions and behavioral performance, allows the development of more

doi:10.1684/epd.2018.0958

complex neurocognitive models and to supplant the traditional localizationist view of cognitive functioning for a more realistic hodological view (hodology, from "hodos" meaning "pathway" in Greek) (Duffau, 2017). A distinction is usually made between the macroscale and meso-microscale based on specific WM features. The macroscopic level refers to the global morphology of bundles (*e.g.* length, trajectory, or spatial disposition), whereas the meso-microscopic level (millimetre scale) refers to WM bundle properties that are not directly visible to the naked eye (*e.g.* tissue composition and integrity). The analysis of the meso-microscopic level, in a non-invasive way, can be carried out using MRI by exploiting various parameters derived from diffusion image processing (*e.g.* a diffusion tensor model [DTI]). At a more macroscopic level, the fibres can be modelled by tractographic reconstruction (deterministic or probabilistic tractography) on the basis of diffusion data (*see educational slides [additional supplementary material] for a more detailed description and illustration of these major methods and techniques derived from diffusion MRI*).

Levels of structural connectivity and plasticity potential

Macroscopic level

Macroscopically, WM fibres organise into clusters that form extensive communication pathways, classified as:
– *projection fibres* (*e.g.* corona radiata, internal capsule, cortico-spinal tracts) which connect the cerebral cortex to the basal ganglia, brainstem, and grey matter of the spinal cord;
– *commissural fibres* (corpus callosum, anterior and posterior commissures, hippocampal commissures) which enable connections between regions of the left and right hemispheres;
– and *association fibres* which facilitate intra-hemispheric connections and interconnect the various cortical regions within a given hemisphere; short fibres (U-shaped) interconnect adjacent gyri, whereas long fibre bundles interconnect the various lobes within a given hemisphere (*see figure 1 for an example of long association fascicles*).
Disconnection surgery and callosotomy (neurosurgical disconnections on the corpus callosum in patients with epilepsy) are associated with significant cognitive deficits (Glickstein and Berlucchi, 2008), suggesting that the WM fibres are essential for cognition. Indeed, large WM lesions are accompanied by severe behavioral and cognitive deficits and less favourable prognosis (*e.g.* Kiran, 2012; Lunven *et al.*, 2015). Hence, neurosurgeons now make every possible effort to preserve the connections of the main networks and resections are no longer limited to certain cortical areas traditionally considered as crucial (eloquent areas); instead, the impact on WM bundles is avoided. A number of data support the idea that the plastic potential of WM macrostructure is minimal, suggesting low inter-individual variability and weak reorganization capacity of the WM. For instance, WM bundles in adults are similar to those in young children, which even connect cortical regions that have yet to mature (Dubois *et al.*, 2009). Furthermore, studies performed on congenitally deaf cats show that these cats have the same basis of structural connectivity as cats with normal hearing (Lomber *et al.*, 2010). No large-scale reorganization occurs in terms of anatomical association with the pathology. Interestingly, it also emerged from this study that over-developed abilities for peripheral vision and movement detection (the visual dorsal pathway) in deaf cats might be attributable to cross-modal functional plasticity, suggesting that unused analogous structures (the auditory dorsal pathway) are colonised by visual functions. Taken as a whole, these findings support the concept that -despite some of the variability within similar structures- the WM wiring is closely comparable in all subjects and goes hand in hand with the preservation of functional specificities (intrinsic characteristics). This echoes the concept of the "minimal common brain", described by Ius *et al.* (2011) as an invariable constituent of the central nervous system based on severe constraints imposed by the cerebral architecture itself. Indeed, the major fascicles are composed of convergent fibres that traverse narrow spaces (WM capsules and stems; Hau *et al.*, 2016) delimited by anatomical boundaries (gyri, sulci, ventricles, and grey nuclei), thus precluding the occurrence of major morphological variations (Duffau, 2017).

Meso-microscopic level

Mesoscopically, though relatively well structured, the cerebral WM exhibits a complex microstructural anatomy composed of axonal fibres and glial cells (mainly oligodendrocytes, astrocytes and microglia). Advances in the field of neuro-histology have allowed us to study myelination at various stages and suggests that the microstructure of the WM is dynamic. Recent studies have shown that the number of myelinated axons within bundles varies and all axons are not myelinated in the same way (Walhovd *et al.*, 2014). Histologically, the myelin sheath thickness is quantified by using the myelin *g-ratio*. For many years, myelin thickness was thought to be a simple linear phenomenon determined by axonal diameter (Tomassy *et al.*, 2014), which meant that the larger the axon, the more myelinated it would be. However, this correlation appears to be not so obvious, and

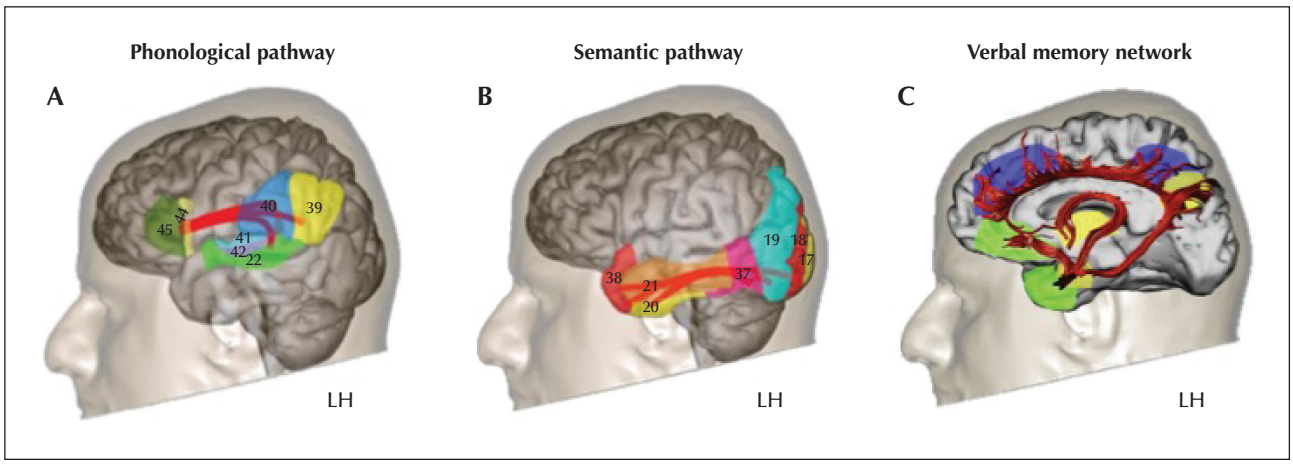


Figure 1. Illustration of the main association fascicles involved in language and verbal memory networks (adapted from Catani and Thiebaut de Schotten [2012] and Catani *et al*. [2013], with permission).
(A) Representation of the language network according to Mesulam (2000); the superior longitudinal fascicle (SLF) and the arcuate fascicle (Arc) are involved in the dorsal phonological pathway, described in the Duffau model (Duffau, 2008) and connect Broca's area to Wernicke's area, among others.
(B) The semantic ventral pathway for recognising or identifying objects and faces (Mesulam, 2000; Duffau *et al*., 2014); this concentrates inferior fascicles -the inferior longitudinal fascicle (ILF) and inferior fronto-occipital fascicle (IFOF)- that converge towards the temporal pole.
(C) Illustration of the memory-emotion network according to Mesulam (2000); this concerns a vast network involving the fornix (Fox), the cingulum (Cing), and the uncinate (Unc) fascicles. Usually, language-verbal memory networks are essentially lateralized in the left hemisphere (LH).

considerable variability has been observed. Instead, according to Walhovd *et al*. (2014), the most plausible hypothesis is that myelin thickness variability is directly related to neuronal activity. A number of studies have shown that the myelin-producing precursors, the oligodendrocytes, have the capacity to detect and react to changes occurring in neuronal activity (Gibson *et al*., 2014).
Diffusion MRI enables *in vivo* non-invasive imaging of the microstructural characteristics of WM in the whole brain. If WM macrostructure appears to be relatively unchangeable, its microstructure, on the other hand, is plastic. Diffusion tensor imaging (DTI) carried out in young children shows that fibre bundle maturation:
– unfolds in tandem with child development;
– is associated with increased electrical transmission;
– and appears to reflect the progress that a new-born child makes after birth (Dubois *et al*., 2012). Schlegel *et al*. (2012) observed microstructure plasticity in several WM bundles following intensive second-language learning. In elderly persons, the microstructural integrity of WM and executive capacity, such as speed information processing, are interrelated (*for a review see Madden et al. [2012]*).
These studies again suggest that myelination is directly related to neuronal activity (Walhovd *et al*., 2014). The myelin sheath-producing oligodendrocytes are the most metabolically active cells and thus the most vulnerable to metabolic lesions (Madden *et al*., 2012). Structural connectivity directly supports functional wiring (Hervé *et al*., 2013), but cognitive functioning also has a modulating effect on these connections. Microstructural changes can affect connection quality (strength or velocity) and at the same time, generation and elimination of synapses and connections (long-term potentiation or depression) are determined by the activity (synchronous/asynchronous discharges, or no discharges) that unfolds between various cells or on a broader scale, cortical regions.

Structural connectivity and neurocognition of language and memory

Recently developed neurocognitive models integrate structural connectivity in addition to functional data. These hodological models are based on the concept that cerebral processing results from the integration and potentiation of networks composed of parallel, albeit partially overlapping, sub-circuits (Duffau *et al*., 2013).
The well-described hodological model of language connectivity proposed by Duffau (2008) (revised by Duffau *et al*. [2014]) is developed from direct electrical subcortical stimulation and focuses on the role of various WM bundles in language operations. This model, which includes a dorsal and ventral pathway, is based on the concept that language function results from a coherent action of neuron populations which

are largely distributed and inter-connected in parallel, constituting two main bidirectional pathways; a *ventral semantic pathway* and a *dorsal phonological pathway*. The dorsal phonological pathway directly connects the posterior temporal cortex to the posterior frontal cortex, *via* the arcuate fasciculus (Arc). When this WM bundle is stimulated (for language, in the dominant hemisphere) during a naming task, phonemic paraphasia is observed (Martino *et al*., 2013). The arcuate fasciculus thus appears to play a crucial role in phonological processing. The phonological pathway is likewise supported by the *superior longitudinal fasciculus* (SLF), which is lateral to the arcuate fasciculus and which underlies:

– the articulatory loop (inferior frontal cortex to supramarginal gyrus) involved in auditory and verbal working memory (SLF-a: anterior segment);

– and the discourse perception network, connecting the supramarginal gyrus and the posterior temporal regions (SLF-p: posterior segment). Stimulation of the SLF in the predominant hemisphere for language engenders articulatory disorders (Moritz-Gasser *et al*., 2013) induced by dysfunction of the executive language system that controls motor planning and flexibility (Kinoshita *et al*., 2015).

DTI tractography studies and anatomical dissections of the ventral semantic pathway reveal two partially overlapping branches (Sarubbo *et al*., 2016). A *direct branch* connects the occipital and temporal regions to prefrontal areas *via* the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF). This lexico-semantic pathway (in the left hemisphere for language) facilitates access to knowledge and concepts (Moritz-Gasser *et al*., 2013), as well as to semantic control (Whitney *et al*., 2012). An *indirect branch* supported by the inferior longitudinal fasciculus (ILF), of which the posterior segment connects the occipital to the occipito-temporal functional zones (visual form of objects), is involved in visual recognition and object identification (Mandonnet *et al*., 2009). Stimulation of the ventral semantic pathway triggers:

– semantic paraphasia in nearly 90% of cases during a visual object-recognition test;

– and verbal perseverations (Khan *et al*., 2014).

These cortico-cortical circuits appear to act mutually, in parallel and interactively, before joining up with the prefrontal cortex for integration of the final products of each of the subnetworks. It also appears that the functioning of this large distributed network is modulated by a striato-cortical loop that connects the frontal mesial structures to the head of the caudate nucleus. This loop plays a role in language control and particularly in selection, inhibition, and planning. In addition, a *final common pathway* leads to the last stage of speech production (Duffau, 2008; Duffau *et al*., 2014).

There is so far no clearly established hodological model for memory. However, a large fronto-parieto-temporal network that involves the left hemisphere appears to be responsible for verbal memory (Alessio *et al*., 2013; Perrone-Bertolotti *et al*., 2015). In line with the aforementioned information concerning the ventral semantic pathway, the left ILF plays a major part in the memorization of verbal information (Shinoura *et al*., 2007). In addition, the uncinate fasciculus (Unc), a fronto-temporal connection, likewise plays a major role in the memory process (encoding and recognition, and autonoetic consciousness), mainly because resecting it severs the associative temporal cortex from the frontal cortex (Travers, 2008). Other WM fibres, namely the cingulate (Cing) and fornix (Fox) that are part of the Papez circuit, are involved in memory and learning (Metzler-Baddeley *et al*., 2017). In the medial temporal lobe, the connections between limbic structures, as well as between these structures and lateral temporal regions, allow for activity synergy between emotions, behavior, and memory, which are essential for the constitution of episodic memory traces (Catani *et al*., 2013).

These observations concerning the structural connectivity of language and memory processes confirm Mesulam's theories (*figure 1*). Based on "*a lesion approach*" and functional imaging, Mesulam (2000) described a number of large networks that are involved in cognition and behavior. One of these networks is the language network containing two epicentres: Broca's and Wernicke's areas (an object and face identification network that converges towards a crucial zone of the semantic system; the temporal pole) and an emotion and memory network (of which the epicentres are located in the internal temporal lobe; the amygdalo-hippocampic complex).

Language and verbal memory functions, which are inextricably bound up with intrinsic networks based on temporal hubs, are normally lateralized in the left hemisphere in healthy subjects (in terms of language for 95% and 80% of right and left-handed subjects, respectively) (Hervé *et al*., 2013). Likewise, whereas the right hemisphere plays an important role under certain conditions, such as in prosodic processing, when subjects are confronted with a complex task for which they lack the requisite expertise, or in the case of brain pathology (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015), the left hemisphere appears to be specialised for these functions. Beginning in early childhood, healthy subjects exhibit microstructural asymmetry of the left WM bundles, a phenomenon that appears to be the counterpart of the morphometric asymmetry found in cortical language areas (Dubois *et al*., 2009).

Structural connectivity and the specific role in focal epilepsy

Focal epilepsy involves recurrent seizures induced by paroxystic and hyper-synchronous electrical discharges from groups of neurons involving a limited cortical region, the epileptogenic zone (EZ) (Fisher *et al*., 2017). However, the classic definition of the EZ as "*the necessary and sufficient cortical region which initiates seizures and the removal or disconnection of which stops seizures*" seems to be insufficient. Indeed, focal-onset seizures are sometimes provoked by micro regions that are located at a distance from the zones where seizures normally originate (Stead *et al*., 2010). This also explains why a resection of the EZ, even complete, is not always sufficient to stop seizures. The concept of the EZ should be regarded more dynamically and from an integrative perspective, rather than a localized region responsible for seizures (de Curtis and Avoli, 2015). Indeed, focal epilepsy is increasingly being considered as a pathology of the networks of the brain (Engel, 2013) and the term "*systemic epilepsy*" is currently proposed (Avanzini *et al*., 2012).

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of focal epilepsy, accounting for 70 to 80% of all adult cases (Jaimes-Bautista *et al*., 2015). TLE is often associated with unilateral mesial temporal sclerosis, which usually takes the form of hippocampal sclerosis (HS). More than 70% of TLE patients also present with hippocampal atrophy. One third of TLE patients have drug-resistant epilepsy and surgery is the only curative therapy which can stop the seizures (Bernasconi *et al*., 2011). Seizures and surgical resection may affect cognitive functioning and TLE patients often show cognitive deficits. Neuropsychological symptoms are usually mild to moderate given that significant anatomical and functional reorganization of cognitive networks may occur due to either chronic cerebral dysfunction or surgery.

With respect to the chronic pathological process, though transitory, epileptic seizures are excitotoxic (*i.e.* they are neurotoxic because of the high rate of excitatory neurotransmitter release; de Curtis and Avoli [2015]). In addition, repeated activation of synapses and interconnected networks during seizures induces various forms of neuronal plasticity (Bliss and Collingridge, 1993). Moreover, epileptic seizures may cause neuronal loss, followed by the development of new excitatory synapses and axonal sprouting. Molecular biological studies have shown that an episode of epileptic hyperactivity could activate as many as 1,000 genes (Pollard *et al*., 1996) that correspond to precursors of growth factors, leading to protein synthesis and dendritic development. Based on studies published over the past few decades and animal models, but also in humans with various forms of epilepsy, the constitution of neo-synapses has been described. In general, the majority of these newly constituted synapses are anatomically and functionally aberrant ("reactive plasticity" [Esclapez *et al*., 1999; Ben-Ari *et al*., 2008]), reflected by cognitive deficits.

The most frequent type of cognitive impairment in TLE concerns language and memory functions (Alessio *et al*., 2013). In a review, Hoppe *et al*. (2007) reported that 55% of all TLE patients suffered from episodic verbal or non-verbal memory impairments, and that 43% of them suffered from language impairments such as visual naming, verbal fluency, and comprehension deficits, suggesting here again that plasticity processes occur in epileptic patients, not without any consequences on cognitive functioning. The reorganization of cerebral networks has traditionally been studied using invasive methods, such as the Wada procedure (Wada, 1949) or stereo-electroencephalography (sEEG) (Bancaud and Talairach, 1973). However, recent developments of new neuroimaging technologies allow us to assess non-invasively the representation of cognitive networks. Brain networks and their plasticity can thus be considered using two main approaches: a functional approach (rest or task-related connectivity) and/or structural approach (anatomical connectivity). These two approaches are complementary and strongly related (Schmidt *et al*., 2014). Since resting networks of language and especially memory function are not yet clearly defined, this article will focus on the relationship between the reorganization patterns observed in task-related fMRI and structural connectivity. Moreover, under the neurocognitive perspective of focal and drug-resistant epilepsy, the links with cognition will also be addressed.

Language and memory plasticity in focal epilepsy: a focus on TLE

Functional reorganization

Functional imaging studies clearly show that atypical representations of language, which occur in a minority of the general population (Mazoyer *et al*., 2014), are far more prevalent in epileptic patients. The percentage of TLE subjects that exhibit atypical language representation is twice that of healthy individuals (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015). During seizure-free periods, three atypical patterns are observed: inter-hemispheric, crossed inter-hemispheric, and intra-hemispheric (*figure 2*).

Inter and intra-hemispheric functional differences for verbal memory are also more prevalent in TLE patients than in healthy individuals. The findings in this regard are analogous to those obtained in language studies.

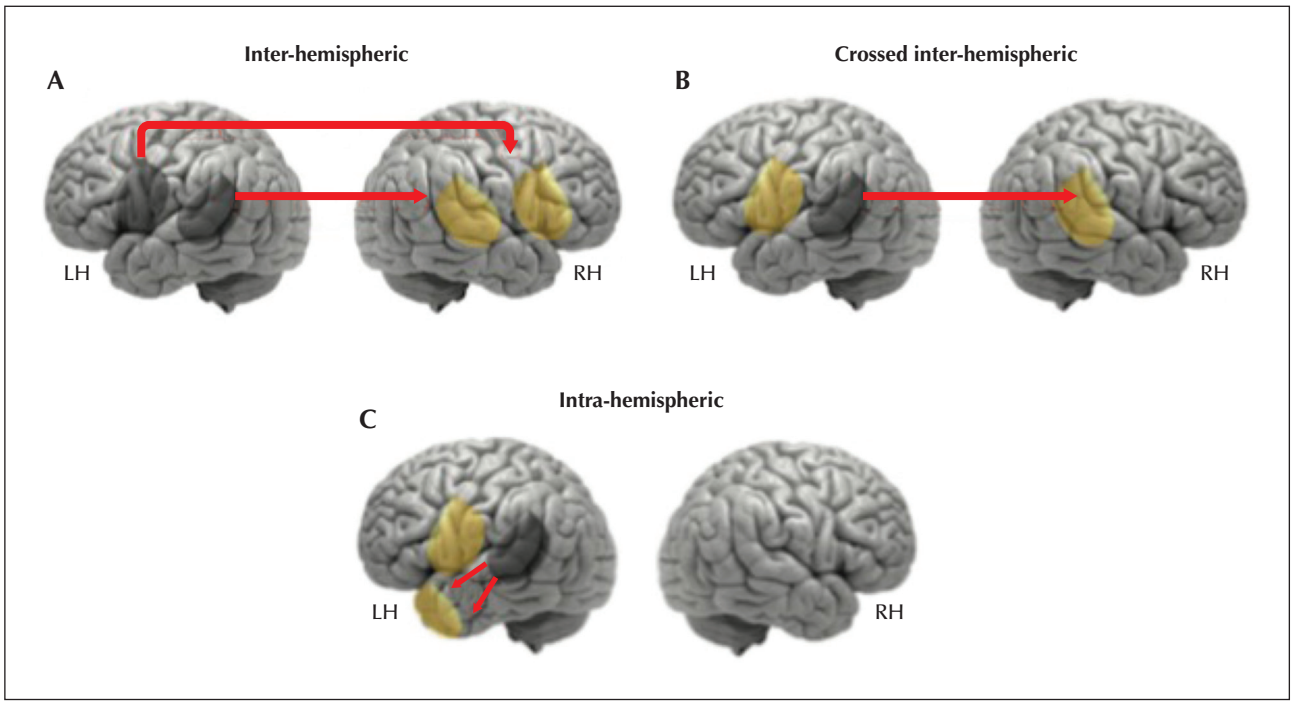


Figure 2. Illustration of the patterns of functional reorganization observed in epileptic patients (reproduced from Baciu and Perrone-Bertolotti [2015], with permission).
At the inter-hemispheric level, there is involvement or displacement of critical areas for language in the contralateral hemisphere (most often in homologous areas of the right hemisphere); this may be complete (A), or partial (B). At the intra-hemispheric level (C), there is additional recruitment or displacement of linguistic regions beyond the classic "eloquent areas" within the dominant hemisphere.

For example, Haag and Bonelli (2013) reported that in TLE patients:
– memory functions are transferred to homologous regions in the contralateral hemisphere (inter-hemispheric pattern);
– and/or at the intra-hemispheric level, with additional recruitment of ipsilateral frontal regions occurs;
– or such recruitment occurs at the extra-temporal level. Regardless of whether language or memory functions are studied, these atypical patterns appear to be related to poor performance in some TLE patients. Whereas in normal subjects, naming tasks triggers left hippocampal activation, in TLE patients, only the inferior frontal gyri and left-hemisphere resources are activated. This frontal "strategy" appears to be inefficient, given that these patients perform naming tasks sub-optimally (Bonelli *et al*., 2011). As with language, over-recruitment of frontal regions during memory tasks correlates with lower performance.

Structural reorganization

Foscolo *et al*. (2007) investigated the structure of the uncinate and inferior longitudinal fasciculi in TLE patients, based on their anatomical proximity to the epileptogenic zone. In line with the theory of the minimal common brain (Ius *et al*., 2011), Foscolo and colleagues found no anatomical difference in fibre macrostructure (mean length and fibre bundle orientation) between TLE patients and a healthy control group. Thus, this again confirms that if there are any WM anomalies in patients with focal epilepsy, they are only detectable on a meso-microscale (microstructure). Indeed, in patients suffering from left TLE, DTI studies showed that the microscopic integrity of the uncinate and arcuate fascicules is impaired, along with the fornix and cingulum (Concha *et al*., 2005). Hence the bundles involved in language and memory are typically impaired in these patients; a fact attested to by their cognitive deficits.
Language and/or memory impairments in TLE patients appear to be directly related to the integrity of the WM bundles that traverse the temporal lobe. McDonald *et al*. (2008) found a strong association between left arcuate fasciculus integrity and patients' naming abilities. In regard to memory in TLE patients, Riley *et al*. (2010) observed that the integrity of the uncinate fasciculus and the left inferior longitudinal fasciculus is correlated with delayed verbal memory performance, whereas fornix integrity is related to short-term memory scores. Even more interestingly, Kucukboyaci *et al*. (2014) compared volumetric DTI and MRI in terms

of naming deficits observed in TLE patients. Neither cortical thickness nor the differences between grey matter and WM in fronto-temporal regions provide a satisfactory explanation for these patients' performance. *A contrario*, the diffusion parameters correlated strongly with performance, even after controlling for hippocampus size. Hence, the correlation between cerebral impairments and cognitive deficits in TLE patients appears to be closely linked to WM.

In accordance with the concept of plastic and activity-dependent microstructural connectivity, Ellmore *et al*. (2010) showed that the structural asymmetry index based on DTI data for language-related tracts can be used to estimate, with a significant predictive power, the functional lateralization of linguistic capacities in TLE patients. Furthermore, Dinkelacker *et al*. (2016) evoked in their review a hyper-connectivity phenomenon (increase in structural connectivity for certain subcortical zones in patients with epilepsy compared to healthy subjects) that could reflect functional compensation.

Although the foregoing data already suggest this, further studies focusing specifically on the links between structural connectivity and reorganization of language and memory (*e.g*. atypical right fMRI lateralization/inter-hemispherical shift) are needed. These studies will thus confirm the postulate of a close interrelation between functional reorganizations and changes in terms of structural connections in epileptic patients, and will further verify or invalidate certain assumptions, such as commissural fibre impairment as a cause or a main contributing factor of the inter-hemispherical shifting observed with high prevalence in these patients (the transcallosal inhibition reduction hypothesis; *e.g*. Baciu and Perrone-Bertolotti [2015]).

Basically, DTI studies performed on patients with focal and drug-resistant epilepsy clearly reveal a global change in WM microstructure. Although epilepsy is traditionally regarded as a cortex disorder, WM structures (including those at a distance from the primary epileptogenic zone) are impacted in focal epilepsy patients. WM regions that are contralateral to the presumed EZ are affected by these events (Concha *et al*., 2005; van Eijsden *et al*., 2011).

To take again the case of TLE patients, diffusion abnormalities are not confined to the epileptogenic temporal lobe, but also involve a vast network comprising various associations, projections, and commissural bundles. Diffusion parameter modification is observed during seizure-free periods and is not limited to lesional epilepsies (in the presence of HS, for example), but also occurs in non-lesional epilepsy (cryptogenic epilepsy in which no lesion is detected by conventional MRI [Rodrigo *et al*., 2008]). Another study (Keller *et al*., 2012) found that diffusion anomalies correlate with the duration of epilepsy; a phenomenon the authors viewed as a gradual degenerative process resulting from chronic seizures. Thus, here too, DTI studies showed that epilepsy cannot be regarded solely as a focal cortical pathology with a clearly unilateral lesion.

The existence of diffuse and bilateral changes in the WM of TLE patients with drug resistance is thus well documented. DTI and histological studies of these patients reveal axonal loss (Dingledine *et al*., 2014), reduced axonal diameters, and myelin sheath defects in the surviving axons of the presumed epileptogenic zone (Rodríguez-Cruces and Concha, 2015), however, an important debate concerns the spatial dynamics of impairments. Indeed, the intensity and nature of damage between WM bundles directly connected to the epileptogenic zone and those at a greater distance from it are not yet clearly defined.

This debate and controversy globally derive from two theories, one of "propagation" and another one of "initiation". Regarding the propagation theory, the generalized diffusion anomalies are symmetrical and of equal scope inter-hemispherically (*e.g*. Yu *et al*. [2008]), whereby this degeneration appears to be related to co-occurring commissural fibre impairments (Foscolo *et al*., 2007). The corpus callosum is particularly vulnerable to epilepsy (Caligiuri *et al*., 2016) and is often involved in seizure transmission through the hemispheres (and in relation to generalization). In TLE patients, for example, seizures propagate to the frontal lobe almost every time (mainly *via* the uncinate fasciculus) and are very often propagated to the other hemisphere (Mayanagi *et al*., 1996). Thus, the frontal lobe appears to serve as the access point for seizure propagation by the corpus callosum. In line with the symmetry theory, the nature of the changes in the ipsilateral epileptogenic hemisphere should be identical, as these changes are related to seizure propagation (Imamura *et al*., 2016). These observations suggest that contralateral epileptogenic hemisphere changes are a direct and primary effect of epileptic activity.

Regarding the initiation theory (Ahmadi *et al*., 2009; Concha *et al*., 2010), such changes are far more pronounced in the ipsilateral hemisphere in local epilepsy networks (epileptigenic zone). Based on a meta-analysis of 13 studies, Otte *et al*. (2012) compared the integrity of various WM tissues in TLE patients, according to their degree of connection with the epileptogenic temporal lobe; in line with the theory of initiation, the deterioration of directly connected structures was greater than that of the most distant structures, such as contralateral fibres. Riley *et al*. (2010) found a "centrifugal decrease" of deficits with regards to the epileptogenic zone, despite diffuse

WM changes. According to these authors, the nature of impairments also varies. The variance observed in local networks (around the EZ) is attributable to primary chronic degeneration, whereas secondary damage (minor fibre loss or myelin degradation) is observed in other affected bundles; the authors associate the latter with phenomena of disconnections or diaschisis. In this regard, changes in the contralateral epileptogenic hemisphere are regarded as an indirect and secondary effect of seizures.

Conclusions

Apart from the theoretical benefits of addressing the issue of the spatial dynamics of impairments, the structural connectivity approach will also have major benefits for clinical practice. Further structural connectivity studies in patients with focal and drug-resistant epilepsy -in particular *via* non-invasive diffusion imaging- will provide more information on what is happening at a distance from the presumed epileptogenic zone. Given that a certain amount of subcortical plasticity exists, this approach may well allow biomarkers to be identified that can be used, for example, to localize the region that needs to be removed (*e.g.* epileptogenic networks), as well as functional regions that must not be impacted. Thus, it may well be possible for this technique to be integrated into clinical practice for preoperative evaluations of epileptic patients with drug-resistance, as a guide to surgical decision-making in order to improve the resection *versus* function balance.

In order to fully take advantage of the focal nature of an epileptic condition, and in particular the TLE model for the study of language-memory brain reorganization (the temporal lobe being deeply involved in language and memory functions), a multimodal approach should always be used. A major work now concerns the identification of the potential relationships between:

– impaired WM belonging to language and memory structural networks based on DTI analyses;

– and functional reorganization patterns that come to light *via* task and/or rest-related fMRI for language memory functional networks.

The results of these investigations should be interpreted in light of the scores obtained from the different sub-processes of these cognitive functions and of the clinical modulating factors (lateralization/location of EZ, epilepsy duration, antiepileptic drugs, *etc.*).

This multimodal approach will help to develop new integrated neurocognitive models for use in clinical settings. A multimodal study of brain plasticity in these patients will allow biomarkers to be identified that are specific to the chronic impairments associated with epilepsy.

When related to the cognitive scores, these biomarkers will enable us to define the various reorganization profiles, *e.g.* efficient reorganization, as opposed to less efficient reorganization. Some profiles could be determined in both pre- and post-surgical phases (follow-up) in order to detect longitudinal modifications of features of structural connectivity linked to acute or subacute plasticity in the early stages, followed by those corresponding to long-term recovery. In addition, comparisons between networks observed after successful (cessation or significant reduction of seizures) and unsuccessful (no effect on seizures) surgery can potentially be used to identify regular patterns of persistent and problematic epileptic networks. This would be useful to improve guidance towards supplementary therapeutic interventions.

Unfortunately, the study of structural connectivity in the post-surgical phase is still lacking and must be developed. The ultimate goal of this type of approach will be to acquire the capacity to predict postoperative outcomes (clinical, cognitive, and cerebral prognoses) solely based on preoperative characteristics, by using the above-mentioned biomarkers as a basis. Moreover, inasmuch as structural connectivity appears to be strongly correlated with cognitive abilities, it will be a key factor that should be taken into account in order to describe and understand the mechanisms related to the efficiency of brain reorganization; it will also help us to develop fully integrated and dynamic neurocognitive models (including hodological models).

Indeed, one of the greatest challenges facing neuroscience today is the integration of multimodal data, with the goal of gaining an understanding of the neuronal processes and networks that support cognition and behavior. Structural connectivity engenders new insights concerning brain networks. If the relationship between these networks and brain cognition and function is elucidated, these insights could potentially set the stage for the development of a complete and integrated connectome for epileptic pathology. □

Supplementary data.
Summary didactic slides are available on the www.epilepticdisorders.com website.

Disclosures.
None of the authors have any conflict of interest to declare.

References

Ahmadi ME, Hagler D, McDonald CR, *et al*. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1740-7.

Alessio A, Pereira FR, Sercheli MS, *et al*. Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 186-99.

Avanzini G, Manganotti P, Meletti S, *et al*. The system epilepsies: a pathophysiological hypothesis. *Epilepsia* 2012; 53: 771-8.

Baciu M, Perrone-Bertolotti M. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Rev Neurosci* 2015; 26: 323-41.

Bancaud J, Talairach J. Methodology of stereo EEG exploration and surgical intervention in epilepsy. *Rev Otoneuroophtalmol* 1973; 45: 315.

Ben-Ari Y, Crepel V, Represa A. Seizures beget seizures in temporal lobe epilepsies: the boomerang effects of newly formed aberrant kainatergic synapses. *Epilepsy Curr* 2008; 8: 68-72.

Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC, *et al*. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 99-108.

Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993; 361: 31-9.

Bonelli SB, Powell R, Thompson PJ, *et al*. Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 95: 246-54.

Caligiuri ME, Labate A, Cherubini A, *et al*. Integrity of the corpus callosum in patients with benign temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2016; 57: 590-6.

Catani M, Thiebaut de Schotten M. *Atlas of Human Brain Connections*. Oxford University Press, 2012.

Catani M, Dell'Acqua F, De Schotten MT. A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1724-37.

Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 57: 188-96.

Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, *et al*. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2010; 30: 996-1002.

de Curtis M, Avoli M. Initiation, propagation, and termination of partial (focal) seizures. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a022368.

Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol* 2014; 813: 109-22.

Dinkelacker V, Dupont S, Samson S. The new approach to classification of focal epilepsies: epileptic discharge and disconnectivity in relation to cognition. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 322-8.

Dubois J, Hertz-Pannier L, Cachia A, *et al*. Structural asymmetries in the infant language 20 and sensori-motor networks. *Cereb Cortex* 2009; 19: 414-23.

Dubois J, Dehaene-Lambertz G, Mangin J-F, *et al*. Neurophysiologie clinique: développement cérébral du nourrisson et imagerie par résonance magnétique. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2012; 42: 1-9.

Duffau H. The anatomo-functional connectivity of language revisited. *Neuropsychologia* 2008; 46: 927-34.

Duffau H. A two-level model of interindividual anatomo-functional variability of the brain and its implications for neurosurgery. *Cortex* 2017; 86: 303-13.

Duffau H, Herbet G, Moritz-Gasser S. Toward a pluricomponent, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. *Front Syst Neurosci* 2013; 7: 44.

Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang* 2014; 131: 1-10.

Ellmore TM, Beauchamp MS, Breier JI, *et al*. Temporal lobe white matter asymmetry and language laterality in epilepsy patients. *Neuroimage* 2010; 49: 2033-44.

Engel J. *Seizures and Epilepsy*. Oxford University Press, 2013.

Esclapez M, Hirsch JC, Ben-Ari Y, *et al*. Newly formed excitatory pathways provide a substrate for hyperexcitability in experimental temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol* 1999; 408: 449-60.

Fisher RS, Cross JH, French JA, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522-30.

Foscolo S, Periot O, Schmitt E, *et al*. Les faisceaux uncine et longitudinal inférieur dans l'épilepsie temporale: étude préliminaire en tractographie. *J Neuroradiol* 2007; 34: 24.

Gibson EM, Purger D, Mount CW, *et al*. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain. *Science* 2014; 344: 1252304.

Glickstein M, Berlucchi G. Classical disconnection studies of the corpus callosum. *Cortex* 2008; 44: 914-27.

Haag A, Bonelli S. Clinical application of language and memory fMRI in epilepsy. *Epileptologie* 2013; 30: 101-8.

Hau J, Sarubbo S, Perchey G, *et al*. Cortical terminations of the inferior fronto-occipital and uncinate fasciculi: anatomical stem-based virtual dissection. *Front Neuroanat* 2016; 10: 58.

Hervé PY, Zago L, Petit L, *et al*. Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 69-80.

Hoppe C, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 26-9.

Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, *et al*. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 120: 65-72.

Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, *et al*. 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* 2011; 56: 992-1000.

Jaimes-Bautista AG, Rodríguez-Camacho M, Martínez-Juárez IE, *et al*. Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2015; 2015: 1-8.

Keller SS, Schoene-Bake JC, Gerdes JS, *et al*. Concomitant fractional anisotropy and volumetric abnormalities in temporal lobe epilepsy: cross-sectional evidence for progressive neurologic injury. *PloS One* 2012; 7: e46791.

Khan OH, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H. The role of left inferior fronto-occipital fascicle in verbal perseveration: a brain electrostimulation mapping study. *Brain Topogr* 2014; 27: 403-11.

Kinoshita M, de Champfleur NM, Deverdun J, *et al*. Role of fronto-striatal tract and frontal aslant tract in movement and speech: an axonal mapping study. *Brain Struct Funct* 2015; 220: 3399-412.

Kiran S. What is the nature of poststroke language recovery and reorganization? *ISRN Neurol* 2012; 2012: 1-13.

Kucukboyaci N, Kemmotsu N, Leyden K, *et al*. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. *NeuroImage Clin* 2014; 5: 197-207.

Lomber SG, Meredith MA, Kral A. Cross-modal plasticity in specific auditory cortices underlies visual compensations in the deaf. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1421-7.

Lunven M, Thiebaut de Schotten M, Bourlon C, *et al*. White matter lesional predictors of chronic visual neglect: a longitudinal study. *Brain* 2015; 138: 746-60.

Madden DJ, Bennett IJ, Burzynska A, *et al*. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 386-400.

Mandonnet E, Gatignol P, Duffau H. Evidence for an occipito-temporal tract underlying visual recognition in picture naming. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 601-5.

Martino J, Hamer PC, Berger MS, *et al*. Analysis of the subcomponents and cortical terminations of the perisylvian superior longitudinal fasciculus: a fiber dissection and DTI tractography study. *Brain Struct Funct* 2013; 218: 105-21.

Mayanagi Y, Watanabe E, Kaneko Y. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia* 1996; 37: 57-60.

Mazoyer B, Zago L, Jobard G, *et al*. Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One* 2014; 9: e101165.

McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, *et al*. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1869-76.

Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press, 2000.

Metzler-Baddeley C, Foley S, De Santis S, *et al*. Dynamics of white matter plasticity underlying working memory training: multimodal evidence from diffusion MRI and T2 relaxometry. *J Cogn Neurosci* 2017; 29: 1509-20.

Moritz-Gasser S, Herbet G, Duffau H. Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: a brain electrostimulation study. *Neuropsychologia* 2013; 51: 1814-22.

Otte WM, van Eijsden P, Sander JW, *et al*. A meta-analysis of white matter changes in 22 temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2012; 53: 659-67.

Perrone-Bertolotti M, Girard C, Cousin E, *et al*. NEREC, an effective brain mapping protocol for combined language and long-term memory functions. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 140-8.

Pollard H, Bugra K, Khrestchatisky M, *et al*. Seizure-induced molecular changes, sprouting and synaptogenesis of hippocampal mossy fibers. *Epilepsy Res Suppl* 1996; 12: 355.

Riley JD, Franklin DL, Choi V, *et al*. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia* 2010; 51: 536-45.

Rodrigo S, Oppenheim C, Chassoux F, *et al*. Language lateralization in temporal lobe epilepsy using functional MRI and probabilistic tractography. *Epilepsia* 2008; 49: 1367-76.

Rodríguez-Cruces R, Concha L. White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 264.

Sarubbo S, De Benedictis A, Merler S, *et al*. Structural and functional integration between dorsal and ventral language streams as revealed by blunt dissection and direct electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* 2016; 37: 3858-72.

Schlegel AA, Rudelson JJ, Peter UT. White matter structure changes as adults learn a second language. *J Cogn Neurosci* 2012; 24: 1664-70.

Schmidt R, Verstraete E, Reus MA, *et al*. Correlation between structural and functional connectivity impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 4386-95.

Shinoura N, Suzuki Y, Tsukada M, *et al*. Impairment of inferior longitudinal fasciculus plays a role in visual memory disturbance. *Neurocase* 2007; 13: 127-30.

Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15: 247.

Stead M, Bower M, Brinkmann BH, *et al*. Microseizures and the spatiotemporal scales of human partial epilepsy. *Brain* 2010; 133: 2789-97.

Tomassy GS, Berger DR, Chen HH, *et al*. Distinct profiles of myelin distribution along single axons of pyramidal neurons in the neocortex. *Science* 2014; 344: 319-24.

Travers N. L'étude micro-anatomique des fibers du faisceau unciné et ses implications dans la chirurgie fronto-temporo-insulaire. *Académie Natl Chir* 2008; 7: 31-41.

Van Eijsden P, Otte WM, Saskia van der Hel W, *et al*. In vivo diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 841-5.

Wada J. A new method of determining the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in Man. *Igaku Seibutsugaki* 1949; 14: 221-2.

Walhovd KB, Johansen-Berg H, Karadottir RT. Unraveling the secrets of white matter- bridging the gap between cellular, animal and human imaging studies. *Neuroscience* 2014; 276: 2-13.

Whitney C, Kirk M, O'Sullivan J, *et al*. Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *J Cogn Neurosci* 2012; 24: 133-47.

Yu A, Li K, Li L, *et al*. Whole-brain voxel-based morphometry of white matter in medial temporal lobe epilepsy. *Eur J Radiol* 2008; 65: 86-90.

TEST YOURSELF

(1) What is an "hodological model"?

(2) What does the term "minimal subcortical plasticity" mean?

(3) With respect to the nature and degree of white matter alteration as a result of epileptic activity, explain the theory of initiation.

Note: Reading the manuscript provides an answer to all questions. Correct answers may be accessed on the website, www.epilepticdisorders.com, under the section "The EpiCentre".

A.2.5 Description multimodale: étude de cas, *Epileptic Disorders* (2019)

Original article

Epileptic Disord 2019; 21 (5): 411-24

Multimodal assessment of language and memory reorganization: a proof of concept in two patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy

Elise Roger [1], Cédric Pichat [1], Félix Renard [2], Emilie Cousin [1], Marcela Perrone-Bertolotti [1], Pascal Hot [3], Lorella Minotti [4], Anne-Sophie Job [4], Philippe Kahane [4], Agnes Trebuchon [5,6], Alexandre Krainik [2], Monica Baciu [1]

[1] Univ. Grenoble Alpes, CNRS LPNC UMR 5105, Grenoble
[2] Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institute of Neuroscience Team "Neuroimagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale" & UMS IRMaGe CHU Grenoble
[3] Univ. Grenoble Alpes, Univ. Savoie Mont-Blanc, Chambéry
[4] Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institute of Neuroscience Team "Synchronisation et modulation des réseaux neuronaux dans l'épilepsie" & Neurology Department, Grenoble
[5] Aix-Marseille Université, Institut des Neurosciences des Systèmes, Marseille
[6] APHM, Hôpital de la Timone, Service de Neurophysiologie Clinique, Marseille, France

Received December 21, 2018; Accepted July 20, 2019

ABSTRACT – *Aims*. We report two patients suffering from drug-resistant temporal lobe epilepsy to show how their neuroplasticity can be apprehended using a multimodal, integrative and clinically relevant approach.
Methods. This is a proof of concept based on using multimodal data including: (1) white matter structural connectivity (DTI) of the main tracts involved in language and memory; (2) neurophysiological biomarkers (fMRI-BOLD signal and LI lateralization indices); and (3) cognitive scores as measured during the neuropsychological assessment. We characterized tri-modal data for each patient using a descriptive integrative approach, in terms of reorganization and by comparing with a group of healthy participants.
Conclusion. This proof of concept suggests that the inclusion of multimodal data in clinical studies is currently a major challenge. Since the various datasets obtained from MRI neuroimaging and cognitive scores are probably interrelated, it is important to go beyond the mono-modal approach and move towards greater integration of several multimodal data. Multimodal integration of anatomical, functional, and cognitive data facilitates the identification of comprehensive neurocognitive patterns in

Correspondence:
Monica Baciu
Laboratoire de psychologie et neurocognition,
UMR CNRS 5105,
Université Grenoble Alpes
BP 47 38040 Grenoble Cedex 09, France
<monica.baciu@univ-grenoble-alpes.fr>

doi:10.1684/epd.2019.1092

epileptic patients, thus enabling clinicians to differentiate between reorganization profiles and help to predict post-surgical outcomes for curative neurosurgery.

Key words: temporal lobe epilepsy, DTI, fMRI, language, memory

Temporal lobe epilepsy (TLE) accounts for 70-80% of epilepsy cases in adults (Jaimes-Bautista *et al.*, 2015). The underlying dysfunction (epileptogenic zone [EZ]), which is located in the temporal lobe, induces language and memory reorganization of the cerebral networks that are associated with varying degrees of cognitive efficiency (see Roger *et al.* [2018] for a review). Around 35% of TLE patients are refractory to antiepileptic drugs (*i.e.* drug-resistant), and curative neurosurgery remains, in this case, the only therapy capable of stopping seizures (Harroud *et al.*, 2012). Given the reorganization of language and memory functioning related to recurrent seizures, the mapping of functional networks is an essential step in the presurgical phase (Hamberger, 2007).

fMRI studies have shown that TLE patients exhibit atypical language representations at either inter-hemispheric or intra-hemispheric level, mainly resulting from: (a) inter-hemispheric displacement accompanied by involvement of the non-dominant hemisphere; (b) cross-lateralized distribution with a partial shift of eloquent regions to the right hemisphere; and (c) intra-hemispheric reorganization of networks extending beyond the classic eloquent regions of the dominant hemisphere, accompanied by the recruitment of non-traditional language regions (see Baciu and Perrone-Bertolotti [2015] for a more detailed review of these patterns). The functional reorganization of the memory processes in TLE is more difficult to assess owing to its widely distributed representation in the brain (Mosca *et al.*, 2014). Bilateral temporal regions (medial and lateral), among others, are involved in the encoding and retrieval memory processes (Eliassen *et al.*, 2008, 2012). Some variations on the functional activations of these regions, depending on the modality involved (verbal, non-verbal) for instance, complicate the reorganization assessment at the hemispheric level alone. Moreover, some regions thought to be essential in the memory functioning are specifically impacted in TLE. TLE is very often accompanied by hippocampal sclerosis, and given the key role of this medial region in episodic encoding and recollection (Simons and Spiers, 2003), it may be expected that memory is impaired in these patients (Binder *et al.*, 2008). However, the fact that some hippocampal sclerosis patients do not exhibit memory deficits suggests that in TLE patients, memory may depend on other regions and on complex reorganization patterns.

Our understanding of epilepsy has significantly increased in recent years (Kramer and Cash, 2012; Stam and van Straaten, 2012; Engel, 2013; Jiruska and De Curtis, 2014) due to the development of structural connectivity methods (Diehl *et al.*, 2008; Braakman *et al.*, 2012; Dinkelacker *et al.*, 2016). Magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI) in epileptic patients compared to non-epileptic subjects has revealed diffuse white-matter (WM) changes in multiple bundles, including the commissural fibers and those located at a distance from the EZ (Arfanakis *et al.*, 2002; Concha *et al.*, 2005, 2010; van Eijsden *et al.*, 2011). Duffau and colleagues (Duffau *et al.*, 2014) have demonstrated, using WM direct electrical stimulation, the crucial part played by subcortical pathways in the neural circuitry involved in cognition. The authors underscored the core role of subcortical connectivity in shaping cortical reorganization following perturbations of cognitive functions, and focal epilepsy - classically described as a cortical disease - has emerged as a pathology of networks (Kramer and Cash, 2012; Stam and van Straaten, 2012; Engel, 2013).

Patients with TLE present disorganization of both language and memory bundles (for a review, see McDonald *et al.* [2008]; Rodríguez-Cruces and Concha, 2015), as language and memory networks converge towards integrative hubs that mainly stem from the left temporal lobe (Mesulam, 2000; Holland and Lambon Ralph, 2010; Battaglia *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2013). Several studies have evaluated the correlation between various anatomical, functional and cognitive parameters to describe modifications occurring in TLE patients. For example, Kucukboyaci and colleagues investigated the relationships between DTI and volumetric MRI on one hand and performance deficits in a naming task in TLE patients on the other. The authors suggest that neither cortical thickness nor grey or white matter contrast in fronto-temporal regions fully account for behavioural performance. On the contrary, WM diffusion parameters were strongly correlated with performance, even after controlling for hippocampal volume (Kucukboyaci *et al.*, 2014). In the same vein, James and collaborators (James *et al.*, 2015) observed significant correlations between functional lateralization indices for language representation, as assessed with fMRI, and structural connectivity asymmetry indices calculated using parameters derived from DTI. Thus, to obtain a complete neurocognitive picture, a multimodal approach based on multiple datasets reflecting brain activation, cerebral structure, and cognitive performance appears essential. In addition, given the importance of the WM integrity in

cerebral functioning, a complete cortical and subcortical mapping in TLE patients could be routinely used to guide decisions about neurosurgery (*e.g.* the extent of the cortical resection), as well as to reduce the risk of language and/or memory impairment following the resection.

In the present study, we applied this multimodal approach to report two cases of TLE patients who underwent DTI, fMRI, and neuropsychological assessments. The data from these assessments were interpreted in an integrative fashion and were compared to those obtained from a group of healthy individuals. Our aim was to describe the relationships between WM bundle microstructure, brain activity for a language-memory task, and cognitive performance for language and memory in particular. DTI allowed to measure fractional anisotropy (FA) extracted from the main intra- and inter-hemispheric WM bundles involved in language and memory. Functional activity for language was assessed via a naming task that is part of a standard fMRI protocol at the University Hospital Centre of Grenoble (NEREC protocol) (Perrone-Bertolotti *et al*., 2015). Lateralization indices on frontal activations were then computed to gain insight into hemispheric specialization for language. DTI and fMRI data for patients were interpreted based on cognitive scores for language and memory, with a view to measuring the efficiency of reorganization patterns. The two cases we present here are of interest for two main reasons: (1) they underscore the importance of factoring in inter-subject variability and more informative descriptions of neurocognitive functioning, regardless of the similarity of the EZ locations; (2) both cases emphasize the importance of taking into account structural connectivity in order to generate comprehensive neurocognitive profiles.

Material and methods

Participants

Control group

Twelve healthy volunteers (mean age: 23.92; SD: 2.02; nine females) were included in the study. All participants were native French speakers, had normal or corrected-to-normal vision, were right-handed (Edinburgh Handedness Inventory [Oldfield, 1971]), and reported no neurological or psychiatric disorders. Participants (controls and two patients) provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee (CPP: 09-CHUG-14/ANSM [ID RCB] 2009-A00632-55).

Patients

Two patients with the same presumed localization of the epileptogenic zone (drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy) were included in the study. They also matched in structural lesions (hippocampal sclerosis [HS] and temporo-polar blurring phenomenon), age at onset/frequency of seizures as well as for the number of daily-taken antiepileptic drugs. There were, however, differences between the two patients, in particular, regarding manual laterality and duration of the disease. The details of the clinical features presented by these patients are shown in *table 1*.

Experimental evaluation

Both Patient 1 and 2 underwent neuropsychological, DTI, and fMRI examinations, whereas the control group underwent fMRI and DTI examinations only. For both groups, functional MRI and DTI were performed using a whole-body 3T MR scanner (Philips Achieva) with 40 mT/m gradient strength. The different acquisition parameters and the neuropsychological tests used are shown in *table 2*.

Regarding the fMRI paradigm, we applied the NEREC protocol (Naming Encoding RECognition (Perrone-Bertolotti *et al*., 2015), which is a two-in-one inter-mixed language-and-memory protocol. We specifically used the naming task (based on the DO80 database, a French equivalent of the Boston Naming Test) because of its ability to map basic language skills needed on everyday life (lexical retrieval and generation). For a more complete description of the task and its design paradigm, refer to Perrone-Bertolotti *et al*. [2015].

Data processing

Neuropsychological scores

We mainly focused on the scores obtained for language and memory tasks. Each score was standardized via a statistical comparison with the normative sample (matched by age, gender, and education) specific to each of the validated neuropsychological tests that we used in this study. Standardized scores were indicated in percentile rank (ct) or in standard deviation to the norm (σ). In agreement with clinical practice and a tolerance threshold at $p \leq 0.05$, a normative score equal to or less than 5ct or -1.65σ was considered as pathological.

DTI data analysis

The DICOM raw data for each DTI acquisition was converted to the NIFTI format using the dcm2niix toolbox v1.0.20170429, before being concatenated and pre-processed via the Diffusionist software tool

Table 1. Clinical picture of the two DR-TLE patients (Patient 1 and 2). Demographic, clinical and neuroimaging data/conclusions of the different examinations are presented.

		Patient 1 (P1)	**Patient 2 (P2)**
Demographic information	Gender	Female	Female
	Age	52	23
	Manual laterality	Left-handed (Edinburgh handedness quotient = - 40%)	Right-handed (Edinburgh handedness quotient = + 90%)
	Education	High school diploma	High school diploma
	Profession	Hospital staff member	–
Epilepsy medical history	Type of epilepsy	DR-TLE	DR-TLE
	Age of diagnosis	15 years	11 years
	Epilepsy duration	37 years	12 years
	Seizures frequency	15 per month	15 per month
	Caracteristics	Diurnal and last 1-2 minutes	Diurnal and last 1-2 minutes
	Seizures semiology (ictal events)	Facial expression becomes more austere followed by a fixed gaze, clenched jaw, automatic gestures and contraction of the mouth to the right	Cephalic hypotonia, automatic gestures of hands, swallowing and abnormal transient posture of the right upper limb
	Semiology post-ictal	Language dysfunction lasting 5-10 minutes	Aphasic disorders generally occur
	Number of AEDs	4	4
Neuroimaging data	18F-FDG PET scan	Significant hypo-metabolism of the left temporo-polar region	Hypo-metabolism of the left medial temporal lobe
	MRI (T1)	Slight asymmetry and blurring of the temporal polar region, accompanied by a left hippocampal hyposignal suggesting the presence of hippocampal sclerosis	Temporo-polar blurring accompanied by left hippocampal sclerosis
	Video-EEG recordings	Electrical activity was generally normal in the inter-critical phases despite a more irregular rhythm at a left temporal level (T3-T5 and FT9 electrodes)	Slow anomalies within temporo-frontal regions
Medical conclusion		**The neurological examination and clinical imaging suggest that the seizures originate from the left mesial temporal region**	**The neurological examination and clinical imaging suggest that the seizures originate from the left mesial temporal region, with a rapid propagation to the pre-central and anterior frontal regions**

Table 2. Neuropsychological tests and MRI acquisition parameters used. Standardized tests used to evaluate cognition (including language and memory), as well as the acquisition parameters of the DTI-MRI and fMRI sequences, are detailed.

Multimodal data						
	Neuropsychological testing		**MR-DTI (structural connectivity)**		**task-fMRI (Naming)**	
IQ	WAIS-IV (Wechsler, 2011)	Verbal Comprehension Index (VCI)	**Sequences**	EPI diffusion tensor sequences	**Sequences**	gradient-echo/T2* weighted EPI
		Perceptual Reasoning Index (PRI)		whole brain		whole brain
Memory	WMS-IV (Wechsler, 2012)	Auditory Memory Index (AMI)	**Voxel size:**	2 x 2 x 2 mm	**voxel size:**	2.75 x 2.75 x 3.5 mm
		Visual Memory Index (VMI)	**Slice thickness:**	128 x 126 of 2 mm and no gap	**slice thickness:**	44 adjacent axial slices of 3.5 mm
		Immediate Memory Index (IMI)	**TE:**	67.2 ms	**TE:**	30 ms
		Delayed Memory Index (DMI)	**TR:**	14000ms	**TR:**	2.5 sec
Language	WAIS-IV (Wechsler, 2011)	Vocabulary subtest	**EPI factor:**	63	**Flip angle:**	77°
	(Deloche & Hannequin, 1997)	Object naming DO80	**Field of view:**	256 mm	**Field of view:**	88 x 85 pixels
	(Cardebat, et al., 1989)	Phonological and semantic fluency	**b value:**	1500sec / mm2		
Executive	(Wechsler, 2011)	Verbal working memory	**Directions:**	60	**High resolution anatomical T1**	
	(Wechsler, 2012)	Visuo-spatial working memory	**Total duration:**	18'56"	**Field of view:**	256 x 224 x 175.36
	(Godefroy & GREFEX, 2008)	Trail Making Test			**Acquisition matrix:**	192 x 132
		Stroop test			**Resolution:**	0.889 x 0.889 x 1.37

(Boisgontier *et al.*, 2009; Delouche *et al.*, 2016), running on Linux and based on FSL v5.0 (FMRIB Software Library v5.0, Oxford UK) (Smith *et al.*, 2004; Woolrich *et al.*, 2009) and DTK v0.6.4 (Diffusion ToolKit, Wang and Wedeen, Trackvis.org, Martinos Centre for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital) scripts. In a first step, the concatenated data was corrected (Eddy current correction; realignment). The brain extraction for each subject was then performed (Bet brain extraction: binary mask of the brain without scalp). Diffusion tensors were estimated using the DTK method. The tensors were spectrally decomposed in order to obtain the eigenvalues (λ1, λ2, λ3) and eigenvectors (e1, e2, e3). Fractional anisotropy (FA) maps of all participants (patients and controls) were then extracted and standardized on an MNI (Montreal Neurological Institute) template using the non-linear image registration tool FNIRT (Non-linear Registration Tool, Andersson, Jenkinson, Smith, 2010). Our aim was to assess possible changes in WM at (a) the intra-hemispheric level by measuring the FA of the following fascicules of interest (FOIs): inferior longitudinal (ILF), inferior fronto-occipital (IFOF), superior longitudinal (SLF), arcuate (Arc), uncinate (Unc), cingulum (Cing) and fornix (Fox); and (b) the inter-hemispheric level, by considering the WM fibres associated with the following sub-regions of the corpus callosum (CC): genu (GCC), body (BCC) and splenium (SCC). The FOIs were delineated using the JHU ICBM-DTI-81 (Mori *et al.*, 2005) and Catani (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008) atlases implemented in Diffusionist. The mean FA values from these FOIs were then extracted for the patients and the control group. For each FOI, we compared the mean FA values of each of our two patients (independently) with the control group, based on modified Crawford t test (t'), using Singlims software (Crawford and Howell, 1998; Crawford and Garthwaite, 2002). The threshold was set at $p < 0.05$. The t' values and associated probability were indicated. A complete table of the mean FA values obtained for Patient 1 and 2 and healthy subjects is available in the additional material section (*supplementary table 1*).

Functional MRI data analysis

SPM12 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implemented in MATLAB 2015b (Mathworks Inc., Natick, MA, USA) was used to analyse fMRI data. Following pre-processing of the functional MR images, the volumes were time-corrected using the 22nd slice as a reference to correct artefacts that had occurred during the time elapsed between each instance of slice acquisition. All of the volumes were then realigned to correct for head motion, using a rigid body transformation. T1-weighted anatomical volume was co-registered to mean images created by the realignment procedure and was normalized within the MNI space. Anatomical normalization parameters were used for the normalization of functional volumes. Each functional volume was smoothed using a Gaussian kernel of 8 mm FWHM (full width at half maximum). A time series for each voxel was then high-pass filtered (1/128-Hz cut-off) to remove low-frequency noise and signal drift. Statistical analyses were then performed using the pre-processed data - initially at an individual level. For each participant, we modelled two regressors of interest (task/naming and control/rest) as a box-car function convolved with a canonical hemodynamic response. Movement parameters derived from the previously mentioned realignment correction were entered in the design matrix as six additional regressors of no interest. Subsequently, for the control group, a statistical analysis at a group level (n=12) was performed, using a one-sample t-test ($k > 5$; $p<0.05$ FWE corrected; $t = 6.5$) to assess activation for the main group-related contrast (task vs. control). Activated regions were identified and labelled *via* a macroscopic parcellation of the MNI single subject reference brain (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2017). A table of the activation peaks obtained during the naming task by Patient 1 and 2 and healthy subjects is available in the additional material section (*supplementary table 2*).

Based on fMRI activation of the frontal region, we generated frontal lateralization indices (LI) using the LI-tool (Wilke and Lidzba, 2007; Alary *et al.*, 2013) implemented in the SPM12 toolbox. As previously noted, this tool calculates typical lateralization indices based on left and right hemisphere activation (Baciu *et al.*, 2005; Seghier, 2008). LI calculation was based on the number of activated voxels at a regional level, given that this method seems to be slightly less vulnerable to statistical outliers (Wilke and Lidzba, 2007). We focused the LI calculation on the frontal regions owing to the very high level of congruence with the Wada lateralization test, which is traditionally used to indicate global hemispheric specialization for language (Lehéricy *et al.*, 2000). For these purposes we used a mask based on symmetrical left-right anatomical frontal regions (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2017). We then calculated frontal LIs for each patient and for the control group.

Results

Patient 1

fMRI results for hemispheric specialization for language

At $p < 0.05_{corrected}$ ($t \geq 6.5$ and $k > 5$) threshold, Patient 1 frontal LI was -0.412, suggesting a right hemisphere specialization for naming; whereas the controls were

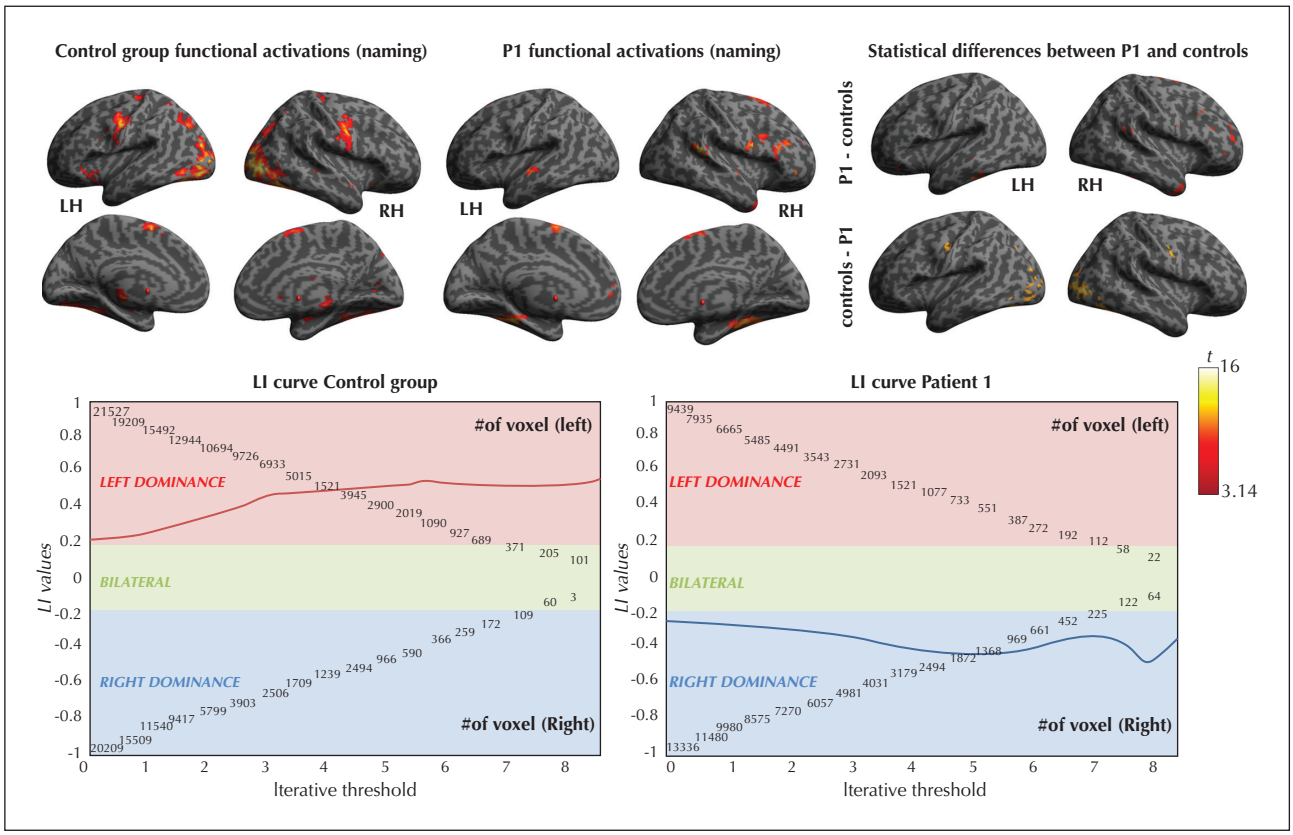


Figure 1. fMRI activations and lateralization indices (LI) for Patient 1 and controls. (A) Picture naming fMRI activation maps of controls, Patient 1, and Patient 1 *versus* controls (statistical differences). Activation maps were presented at $p < 0.05$-corrected thresholds. (B) Lateralization indices (LI) for Patient 1 and the control group, based on t values (iterations). LI was computed on the basis of the number of activated voxels in the frontal region, reflecting the hemispheric specialization for language; the LI-tool implemented in SPM was used. In each graph. the red area indicates positive LI (from +0.2 to +1) and left hemispheric specialization, whereas the blue area indicates negative LI (from -0.2 to -1) and right hemispheric specialization; the green area pertains to the LI between -0.2 and +0.2 and indicates bilateral representation of language. The calculation of LI was based on the method described by Seghier (Baciu *et al.*, 2005; Seghier, 2008).

left-hemisphere lateralized (see *figure 1* for the functional activation maps and *supplementary table 1* in the supplementary material section; Seghier [2008]).

DTI results

At $p \leq 0.05$, the FA of a series of WM bundles was significantly lower in Patient 1 relative to the controls (see *figure 2* and *supplementary table 2* in the supplementary material section). On the left side, the altered intra-hemispheric fascicles were the ILF ($t'(12) = -2.169$, $p = .03$), the Unc ($t'(12) = -1.778$, $p < 0.05$), and the Fox ($t'(12) = -1.801$, $p < 0.05$); and on the right, the Unc ($t'(12) = -1.922$, $p = 0.04$). No inter-hemispherical differences were observed in the corpus callosum ($t'(12) = -0.18$, $p = 0.4$).

Cognitive scores

Patient 1 showed normal performance for verbal and memory tests. However, when faced with heightened demands in executive skills for memory tasks (working memory essentially), Patient 1's performance was deficient (WM index < 1ct). The deficits of Patient 1 mainly occurred in the realm of executive functioning (*figure 2*).

The multimodal results for this patient are summarised in *figure 2*.

Patient 2

fMRI results for hemispheric specialization for language

At $p < 0.05_{corrected}$ ($t \geq 6.5$ and $k > 5$), frontal LI in Patient 2 was 0.165 (compared to the controls who were left-hemisphere lateralized), suggesting a bilateral frontal representation of language for Patient 2 (see *figure 3* for the functional activation maps and *supplementary table 2* in the supplementary material section; Binder *et al.* [1996], Seghier [2008]).

Patient 1	P1 scores
Verbal IQ	94 (34ct)
Performance IQ	86 (18ct)
Vocabulary	10/19 (=50ct)
DO-80 (naming task)	-0,03σ
Phonological fluency	-0,7σ
Semantic fluency	1,2σ
Auditory Memory Index	90 (25ct)
Visual Memory Index	84 (14ct)
Immediate Memory Index	80 (9ct)
Delayed Memory Index	87 (19ct)
Working Memory Index	**54 (0,1ct)***
Trail Making Test (B-A)	-0,81σ (**7errors**)
Stroop Interference	-0,97σ (1error)

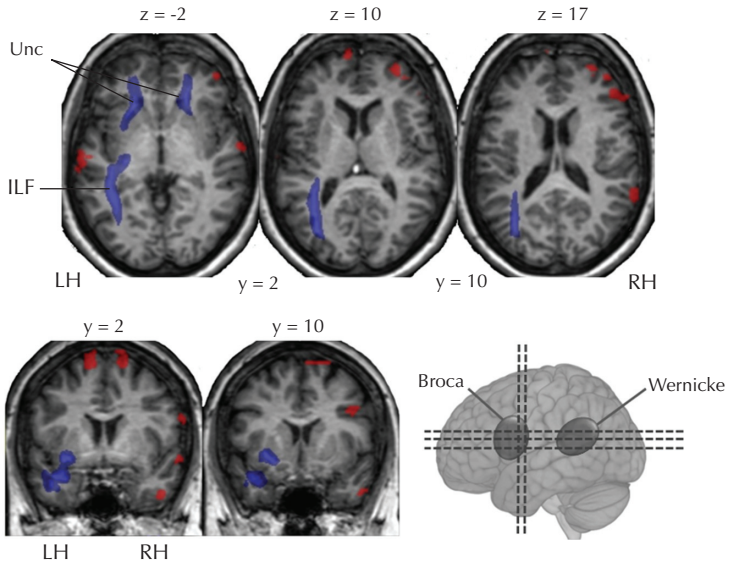


Figure 2. Multimodal data obtained in Patient 1. Cognitive scores, functional activation (projected in red on the anatomical normalized image for Patient 1, $p_{FWE\ corrected}$) and impaired white matter bundles based on the FA values (projected in blue) are represented. Regarding neuropsychological results, raw data as well as standardized scores (in brackets), are indicated. Pathological scores are highlighted in bold and red and correspond to a p value ≤ 0.05. ILF: inferior longitudinal fasciculus; Unc: uncinate fasciculus; ct: percentile rank; σ: standard deviation to the norm.

DTI results

Multiple WM bundles (see *figure 4* and *supplementary table 2* in the supplementary material section) exhibited significantly lower FA values ($p \leq 0.05$) for Patient 2, compared to the control group. Patient 2 had significantly lower FA for the: left Unc ($t'(12) = -1.671$, $p < 0.05$); right Arc ($t'(12) = -3.431$, $p < 0.05$); and for the BCC ($t'(12) = -1.922$, $p < 0.05$), compared to the controls.

Cognitive scores

As can be seen in *figure 4*, Patient 2 had normal results for memory tests for both verbal and non-verbal material. As for language, despite Patient 2's normal scores for verbal comprehension and vocabulary, the scores were pathological for tests involving phonological and lexico-semantic processes (phonological fluency = -1,86 σ; object naming = -1,65 σ).

The multimodal results obtained for this patient are summarised in *figure 4*.

Discussion

In this study, we describe two cases of TLE from a multimodal standpoint, with a view to determining the value of using multiple methods concomitantly. We first discuss the relationship between structural connectivity and lateralization of frontal activations that is revealed by picture naming. Then, we discuss possible links between functional/structural connectivity and cognitive performance.

As for Patients 1 and 2, about 30% of patients with focal and drug-resistant epilepsy exhibit atypical organization for language (*e.g.* partial or complete right hemispheric shift; Baciu and Perrone-Bertolotti [2015]) and verbal memory [Golby *et al.*, 2002; Richardson *et al.*, 2004]). The fact that this incidence is twice as much as observed in healthy subjects suggests that functional reorganization is induced by epilepsy (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015). In multiple studies, a correlation between functional reorganization and structural changes in TLE patients has been observed. For example, Labudda *et al.* (Labudda *et al.*, 2012) showed that TLE patients with atypical language representation (right hemispheric dominance) exhibit an increased in grey-matter volume of the right temporo-lateral cortex, relative to TLE patients with typical left hemispheric dominance. Another study (concerning structural connectivity) found strong correlations between functional lateralization indexes obtained with fMRI for language on one hand, and asymmetry indices for structural connectivity on the other (James *et al.*, 2015). Structural connectivity and brain function are closely related (Hervé *et al.*, 2013).

In terms of structural connectivity in general and our study in particular, Patient 1 exhibited predominant

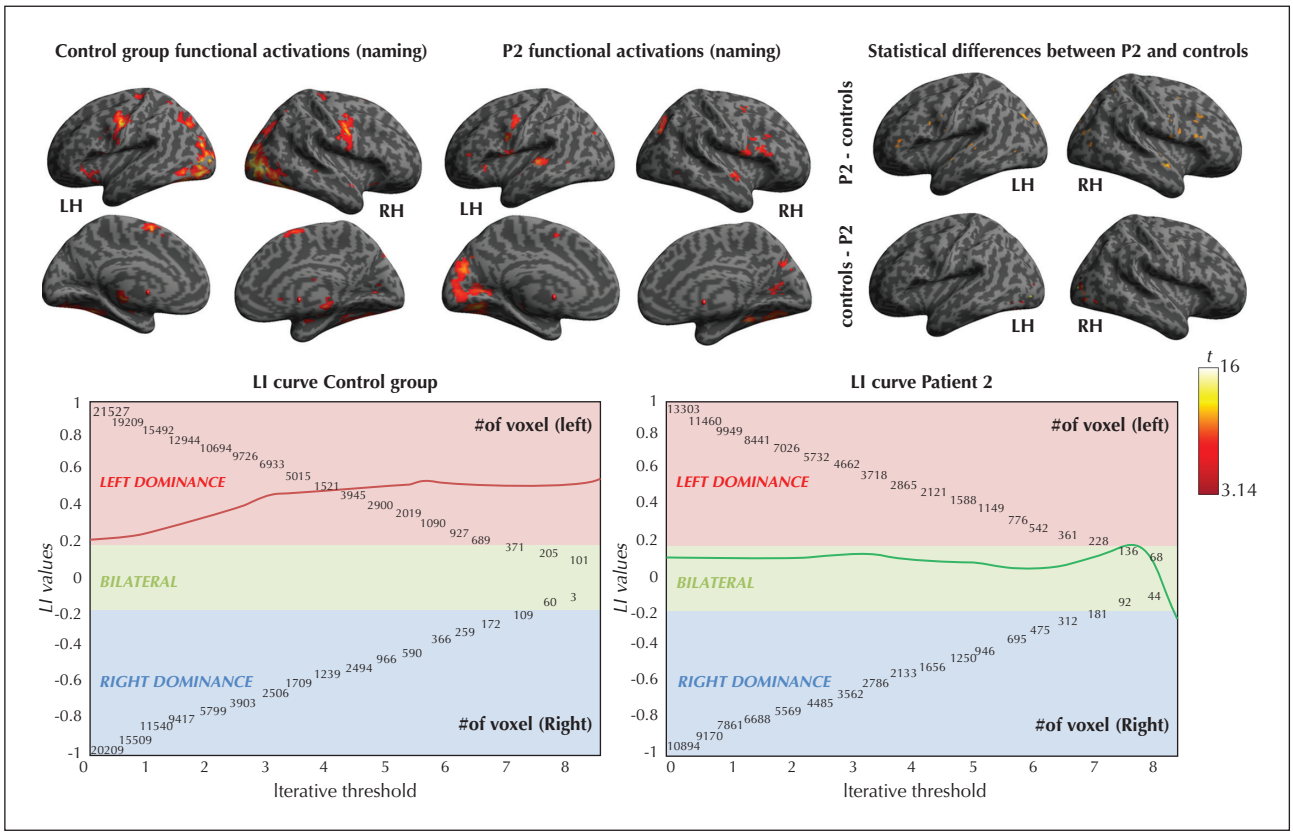


Figure 3. fMRI activations and lateralization indices (LI) for Patient 2 and controls. (A) Picture naming fMRI activation maps of controls, Patient 2, and Patient 2 *versus* controls (statistical differences). Activation maps were presented at p <0.05-corrected thresholds. (B) Lateralization indices (LI) for Patient 2 and the control group, based on t values (iterations). LI was computed on the basis of the number of activated voxels in the frontal region, reflecting the hemispheric specialization for language; the LI-tool implemented in SPM was used. For each graph, the red region indicates positive LI (from +0.2 to +1) and left hemispheric specialization; the blue region indicates negative LI (from -0.2 to -1) and right hemispheric specialization; the green region indicates LI between -0.2 and +0.2 and bilateral representation of language. The calculation of LI is based on the method described by Seghier (Baciu *et al.*, 2005; Seghier, 2008).

left hemispheric impairment of multiple WM bundles (left Unc, ILF and Fox). This anatomical asymmetry, which is detrimental to the left hemispheric bundles, may be related to atypical representation (*i.e.* right hemisphere) of language, both probably accompanied by severe, chronic and (thus) untreatable epileptic seizures. However, other factors unrelated to epilepsy may explain the right hemispheric dominance of language in Patient 1, who was left-handed. In this regard, Mazoyer *et al.* (2014) found that 0.6% of the general population with right hemispheric dominance for language are left-handed. However, this category relates solely to strongly left-handed individuals, which Patient 1 was not (her Edinburgh quotient was -40%). In fact, more than 80% of left-handed individuals exhibit either left hemispheric lateralization (Szaflarski *et al.*, 2012) or bilateral representation of language production.

Regarding Patient 2 (and unlike Patient 1), there was no significant anatomical asymmetry of WM bundles, given that impairment was observed in only one fascicle each in the left (Unc) and right (Arc) hemispheres. Interestingly, the body of corpus callosum (BCC) that links homologous pre-central areas was impaired in Patient 2. Given that the corpus callosum could play a more inhibiting role than a facilitator in the transfer of information between hemispheres (Levitan and Reggia, 2000; van der Knaap and van der Ham, 2011), its impairment may explain the bilateral frontal activation for language observed in this patient. This bilateral representation might be induced by reduced transcallosal inhibition between the frontal areas (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015). But here too, these explanatory hypotheses should be regarded as tentative only, given that this atypical pattern of language organization is not specific to epilepsy, but can also occur in healthy individuals ("ambilateral" or "symmetrical" pattern [Hervé *et al.*, 2013; Mazoyer *et al.*, 2014]). However, Patient 2 is strongly right-handed (Edinburgh quotient = + 90%) and the majority

Patient 2	P2 scores
Verbal IQ	126 (96ct)
Performance IQ	128 (97ct)
Vocabulary	13/19 (>50ct)
DO-80 (naming task)	**-1,65σ**
Phonological fluency	**-1,86σ**
Semantic fluency	-1,16
Auditory Memory Index	124 (95ct)
Visual Memory Index	123 (94ct)
Immediate Memory Index	120 (90ct)
Delayed Memory Index	125 (96ct)
Working Memory Index	100 (50ct)
Trail Making Test (B-A)	-0,67σ
Stroop Interference	-0,09σ

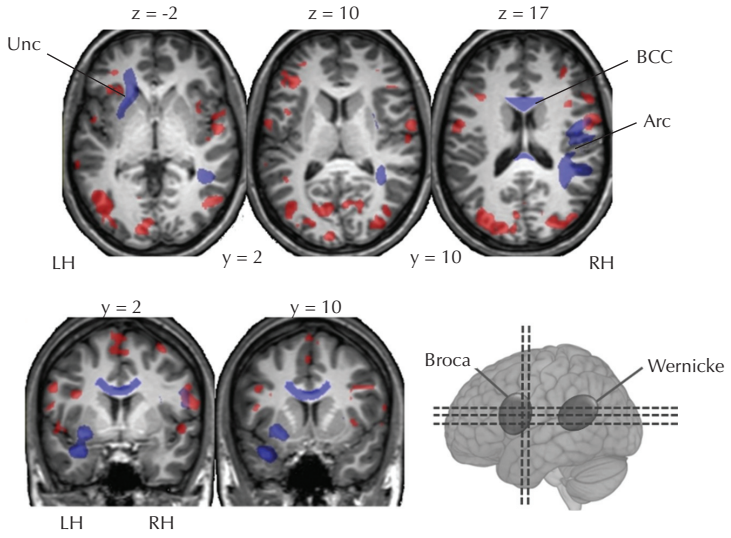


Figure 4. Multimodal data for Patient 2. Cognitive scores, functional activation (projected in red on the anatomical normalized image for Patient 2; $p_{FWE\ corrected}$) and impaired white matter bundles based on the FA values (projected in blue) are represented. Regarding neuropsychological results, raw data as well as standardized scores (in brackets) are indicated. Pathological scores are highlighted in bold and red and correspond to a value of $p \leq 0.05$. Unc: uncinate fasciculus; BCC: body of the corpus callosum; Arc: arcuate fasciculus; ct: percentile rank; σ: standard deviation to the norm.

(95%; (Mazoyer *et al.*, 2014) of right-handers exhibit typical left hemispheric lateralization for language. We therefore hypothesize that the bilateral functional representation in Patient 2 may be consecutive to epilepsy.

As for the correlation between anatomo-functional reorganization patterns and cognitive performance in TLE patients, it has been found that (1) diminished cognitive performance is ascribable to atypical functional organization of language (Bonelli *et al.*, 2011); and (2) the integrity of subcortical microstructures correlates strongly with performance (Kucukboyaci *et al.*, 2014). In addition, there is now a significant body of evidence indicating a strong correlation between subcortical microstructure and cognitive scores (*e.g.* as observed in normal aging [Madden *et al.*, 2009], Parkinson's disease [Zheng *et al.*, 2014], and bipolar disorders [Oertel-Knöchel *et al.*, 2014]).

In our study, the changes in Patient 1's WM bundles mainly relate to memory function (bilateral Unc, left ILF and Fox). In TLE patients, the integrity of the left Unc usually correlates with verbal memory performance (Diehl *et al.*, 2008), whereas left ILF and Fox correlate with immediate and delayed memory (Riley *et al.*, 2010). However, even though Patient 1's memory scores are non-pathological, they are below average. We therefore hypothesize that in Patient 1, the degree of subcortical injury and the intensity of neuropsychological deficit may exist on a continuum and that this patient's WM bundle impairment may not have been severe enough to provoke a major cognitive disorder. Cognitive deficits in TLE patients are mild to moderate as a rule and are likely to result from a steady process of anatomical-functional reorganization extending over a number of years - a process that is in turn related to the chronicity of epilepsy (Keller *et al.*, 2012). In Patient 1, this phenomenon may be attributable to the fact that she compensated for her cognitive deficit (mainly during verbal memory tasks) by recruiting right-hemisphere areas. In addition, Patient 1 had clearly pathological scores on the working memory test involving more robust executive components, since working memory entails mental manipulation of the material to be memorized (Baddeley, 2003). Moreover, the neuropsychological assessment of Patient 1 mainly revealed executive abnormalities (tendency to persevere, lack of mental flexibility). In that respect, Patient 1's pattern of cognitive performance could mainly be attributable to the impairment of bilateral frontal sub-cortical WM bundles.

The main deficit observed in Patient 2 is related to phonological and lexico-semantic processing. Such language impairments may be induced by a decline of executive functions, among other factors (Baciu *et al.*, 2016). However, this type of decline is unlikely to be the cause of Patient 2's cognitive deficits, given that her executive performance was not pathological.

Moreover, although phonological fluency engages executive functioning (Shao *et al*., 2014), naming mainly entails lexical access and lexico-semantic representations (Baciu *et al*., 2016). Patient 2's speech language assessment revealed lexical and phonological deficits (production without comprehension disorder [Tran, 2007]), mainly characterized by a lexical access deficit. This was a not insignificant impairment for Patient 2, given that she complained of its impact on her daily life (difficulty in finding words in conversations: the tip of the tongue phenomenon). Patient 2's pathologies may instead be attributable to the atrophy and blurring of the left temporopolar region that was revealed by MRI. This concept is supported by the fact that the temporal pole is regarded as a central hub of multiple networks involved in language (Mesulam, 2000), particularly when it comes to accessing verbal labels (Grabowski *et al*., 2001). Thus atrophy and blurring of the temporal pole can accompany lexical-access deficits (Olofsson *et al*., 2013). This observed cognitive pattern is also consistent with the structural connectivity findings for Patient 2, given that she exhibited isolated impairment of the left uncinate bundle, which links the orbitofrontal region to the temporal pole. The cognitive disorders observed in Patient 2 are probably attributable to the impairment of both cortical and subcortical structures. Patient 2 also exhibited bilateral activation of the regions involved in naming, in general and lexical access in particular. Thus, it appears that this type of bilateral reorganization is inefficient and does not help to maintain normal performance.

Thus, to sum up, the cognitive deficits observed in Patient 1 could be attributable to the impairment of intra-hemispheric WM bundles. The patient exhibited no language deficit but did show atypical functional (re)organization with right hemispheric dominance, which appeared to be cognitively efficient for language. As for Patient 2, the involvement of intra-hemispheric bundles and inter-hemispheric fibres via the corpus callosum may be the cause of her language deficits. In this patient, functional reorganization (bilateral representation) of activation appeared to be cognitively inefficient for language production.

Cases studies provide insight into the richness of neurocognitive functioning based on the kinds of patient particularities that tend to be obscured by results from group studies. However, these studies are in fact very often qualitative and purely descriptive, such as ours, and therefore only allow for the establishment of indirect links. While the different data can be consistent between them, it is important to keep in mind that there are no statistics to show correlations between datasets. In addition, only longitudinal studies may be able to prove that the anatomical-functional reorganization is attributable to epilepsy. The issue of whether an atypical organization is the consequence of epilepsy or whether an atypical organization might predate the onset of epilepsy (or even its cause) remains to be resolved.

It should also be noted that interpreting the results of studies involving patients is often problematic given that, in addition to the inter-individual variability observed in all individuals (such as age, manual laterality, *etc*.), other factors directly related to pathology (such as location of the EZ, duration of epilepsy, frequency of seizures, *etc*.) may also need to be factored into the equation. It is important to note that Patient 1 and 2 presented significant differences in terms of age and epilepsy duration (even if the onset of epilepsy was almost the same). These differences could partly explain the results we obtained. Normal aging can modify the structure of the WM and these changes are frequently associated with age-related cognitive changes such as executive functioning (Hirsiger *et al*., 2017). The age of Patient 1 (52 years) may partly explain the change in FA, especially for left and right Uncinate fascicles (frontal tracts) and a decrease in executive performance. But this factor does not seem necessary and sufficient to explain such a large decline. However, the duration of epilepsy, shorter for Patient 2 (12 years *versus* 37 years for Patient 1) could be the cause of the non-effective bilateral functional reorganization. Conversely, a longer duration of epilepsy, as for Patient 1, could lead to a more substantial change in anatomical connectivity as well as a switch in the right hemisphere (Powell *et al*., 2007).

Our study may also be prone to certain methodological biases such as the use of a relatively small normative sample size for MRI - which would need to be increased in order to verify the robustness of the results. In addition, the study was carried out using a naming task for the evaluation of functional activations related to language and memory. While this task has the advantage of being easy to perform in a clinical setting and brings into play both language and memory, it omits factors such as the syntactic features of language. Further studies on other types of tasks would be needed to assess the reliability of results obtained from fMRI, structural connectivity, and cognitive scores. It would also be useful to evaluate anatomo-functional reorganization at a more detailed level from an intra-hemispheric or regional standpoint and not only at the hemispheric level, although intra-hemispheric reorganizations are more difficult to identify (Baciu and Perrone-Bertolotti, 2015).

Conclusions

The inclusion of multimodal data in clinical studies is currently a major challenge. Since the various datasets

obtained from MRI neuroimaging and cognitive scores are probably interrelated, it is important to go beyond the mono-modal approach and move towards greater integration of several multimodal data. In point of fact, multimodal integration of anatomical, functional and cognitive data facilitates the identification of comprehensive neurocognitive patterns in epilepsy patients, thus enabling clinicians to differentiate between reorganization profiles of greater and lesser robustness for this pathology. This, in turn, would lay the groundwork for major clinical advances such as the identification of functional areas, the prediction of post-surgical outcomes for curative neurosurgery, and projecting the scope of, or optimizing, any rehabilitation that may be necessary - all this with a view to providing more individualized care. □

Supplementary data.
Supplementary tables are available on the www.epilepticdisorders.com website.

Disclosures.
None of the authors have any conflict of interest to declare.

Ethical statement.
Participants (controls and two patients) provided written informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee (CPP: 09-CHUG-14/ANSM (ID RCB) 2009-A00632-55).

References

Alary M, Delcroix N, Leroux E, *et al*. Functional hemispheric lateralization for language in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2013; 149: 42-7.

Arfanakis K, Hermann BP, Rogers BP, *et al*. Diffusion tensor MRI in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 511-9.

Baciu M, Perrone-Bertolotti M. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Rev Neurosci* 2015; 26: 323-41.

Baciu MV, Watson JM, Maccotta L, *et al*. Evaluating functional MRI procedures for assessing hemispheric language dominance in neurosurgical patients. *Neuroradiology* 2005; 47: 835-44.

Baciu M, Boudiaf N, Cousin E, *et al*. Functional MRI evidence for the decline of word retrieval and generation during normal aging. *AGE* 2016; 38: 3.

Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 829.

Battaglia FP, Benchenane K, Sirota A, *et al*. The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 310-8.

Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, *et al*. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978-84.

Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, *et al*. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2008; 49: 1377-94.

Boisgontier H, Noblet V, Renard F, *et al*. Statistical detection of longitudinal changes between apparent diffusion coefficient images: application to multiple sclerosis. Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv. - MICCAI 2009, Springer, Berlin, Heidelberg, 2009: 959-66.

Bonelli SB, Powell R, Thompson PJ, *et al*. Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2011; 95: 246-54.

Braakman HMH, van der Kruijs SJM, Vaessen MJ, *et al*. Microstructural and functional MRI studies of cognitive impairment in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 1690-9.

Catani M, Thiebaut de Schotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2008; 44: 1105-32.

Concha L, Beaulieu C, Gross DW. Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 57: 188-96.

Concha L, Livy DJ, Beaulieu C, *et al*. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2010; 30: 996-1002.

Crawford JR, Howell DC. Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *Clin Neuropsychol* 1998; 12: 482-6.

Crawford JR, Garthwaite PH. Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. *Neuropsychologia* 2002; 40: 1196-208.

Delouche A, Attyé A, Heck O, *et al*. Diffusion MRI: pitfalls, literature review and future directions of research in mild traumatic brain injury. *Eur J Radiol* 2016; 85: 25-30.

Diehl B, Busch RM, Duncan JS, *et al*. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1409-18.

Dinkelacker V, Dupont S, Samson S. The new approach to classification of focal epilepsies: epileptic discharge and disconnectivity in relation to cognition. *Epilepsy Behav* 2016; 64: 322-8.

Duffau H, Moritz-Gasser S, Mandonnet E. A re-examination of neural basis of language processing: proposal of a dynamic hodotopical model from data provided by brain stimulation mapping during picture naming. *Brain Lang* 2014; 131: 1-10.

Eliassen JC, Holland SK, Szaflarski JP. Compensatory brain activation for recognition memory in patients with medication-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 463-9.

Eliassen JC, Lamy M, Allendorfer JB, *et al*. Selective role for striatal and prefrontal regions in processing first trial feedback during single-trial associative learning. *Brain Res* 2012; 1458: 56-66.

Engel J. *Seizures and Epilepsy*. Vol 83. Oxford University Press, 2013.

Golby AJ, Poldrack RA, Illes J, *et al*. Memory lateralization in medial temporal lobe epilepsy assessed by functional MRI. *Epilepsia* 2002; 43: 855-63.

Grabowski TJ, Damasio H, Tranel D, *et al*. A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Hum Brain Mapp* 2001; 13: 199-212.

Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, *et al*. Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain* 2013; 136: 2979-91.

Hamberger MJ. Cortical language mapping in epilepsy: a critical review. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 477-89.

Harroud A, Bouthillier A, Weil AG, *et al*. Temporal lobe epilepsy surgery failures: a review. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 1-10.

Hervé P-Y, Zago L, Petit L, *et al*. Revisiting human hemispheric specialization with neuroimaging. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 69-80.

Hirsiger S, Koppelmans V, Mérillat S, *et al*. Executive functions in healthy older adults are differentially related to macro-and microstructural white matter characteristics of the cerebral lobes. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 373.

Holland R, Lambon Ralph MA. The anterior temporal lobe semantic hub is a part of the language neural network: selective disruption of irregular past tense verbs by rTMS. *Cereb Cortex* 2010; 20: 2771-5.

Jaimes-Bautista AG, Rodríguez-Camacho M, Martínez-Juárez IE, *et al*. Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2015; 2015: 1-8.

James JS, Kumari SR, Sreedharan RM, *et al*. Analyzing functional, structural, and anatomical correlation of hemispheric language lateralization in healthy subjects using functional MRI, diffusion tensor imaging, and voxel-based morphometry. *Neurol India* 2015; 63: 49.

Jiruska P, De Curtis M. *Modern Concepts of Focal Epileptic Networks*. Elsevier, 2014.

Keller SS, Schoene-Bake J-C, Gerdes JS, *et al*. Concomitant fractional anisotropy and volumetric abnormalities in temporal lobe epilepsy: cross-sectional evidence for progressive neurologic injury. *PloS One* 2012; 7: e46791.

Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist* 2012; 18: 360-72.

Kucukboyaci N, Kemmotsu N, Leyden K, *et al*. Integration of multimodal MRI data via PCA to explain language performance. *NeuroImage Clin* 2014; 5: 197-207.

Labudda K, Mertens M, Janszky J, *et al*. Atypical language lateralisation associated with right fronto-temporal grey matter increases: a combined fMRI and VBM study in left-sided mesial temporal lobe epilepsy patients. *Neuroimage* 2012; 59: 728-37.

Lehéricy S, Cohen L, Bazin B, *et al*. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 2000; 54: 1625-33.

Levitan S, Reggia JA. A computational model of lateralization and asymmetries in cortical maps. *Neural Comput* 2000; 12: 2037-62.

Madden DJ, Bennett IJ, Song AW. Cerebral white matter integrity and cognitive aging: contributions from diffusion tensor imaging. *Neuropsychol Rev* 2009; 19: 415.

Mazoyer B, Zago L, Jobard G, *et al*. Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS One* 2014; 9: e101165.

McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler D, *et al*. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1869-76.

Mesulam M-M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Oxford University Press, 2000.

Mori S, Wakana S, Zijl PCM van, Nagae-Poetscher LM. *MRI Atlas of Human White Matter*. Elsevier, 2005.

Mosca C, Zoubrinetzy R, Baciu M, *et al*. Rehabilitation of verbal memory by means of preserved nonverbal memory abilities after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 167-73.

Oertel-Knöchel V, Reinke B, Alves G, *et al*. Frontal white matter alterations are associated with executive cognitive function in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord* 2014; 155: 223-33.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971:97-113.

Olofsson JK, Rogalski E, Harrison T, *et al*. A cortical pathway to olfactory naming: evidence from primary progressive aphasia. *Brain* 2013; 136: 1245-59.

Perrone-Bertolotti M, Girard C, Cousin E, *et al*. NEREC, an effective brain mapping protocol for combined language and long-term memory functions. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 140-8.

Powell HR, Parker GJ, Alexander DC, *et al*. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007; 36: 209-21.

Richardson MP, Strange BA, Thompson PJ, *et al*. Pre-operative verbal memory fMRI predicts post-operative memory decline after left temporal lobe resection. *Brain* 2004; 127: 2419-26.

Riley JD, Franklin DL, Choi V, *et al*. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia* 2010; 51: 536-45.

Rodríguez-Cruces R, Concha L. White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5: 264.

Roger E, Petit L, Perrone-Bertolotti M, *et al*. The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. *Epileptic Disord* 2018; 20(2): 88-98.

Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 594-601.

Shao Z, Janse E, Visser K, *et al*. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol* 2014; 5.

Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 637-48.

Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, *et al*. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004; 23: S208-19.

Stam CJ, van Straaten ECW. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1067-87.

Szaflarski JP, Rajagopal A, Altaye M, *et al*. Left-handedness and language lateralization in children. *Brain Res* 2012; 1433: 85-97.

Tran TM. Rééducation des troubles de la production lexicale. In: Mazaux J-M, Pradat-Diehl & Brun V. *Aphasie et Aphasiques*. Masson: Issy-les-Moulineaux, 2007; 205-215.

Tzourio-Mazoyer N, Perrone-Bertolotti M, Jobard G, *et al*. Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: a review. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2017; 86: 314-39.

van Eijsden P, Otte WM, Saskia van der Hel W, *et al*. In vivo diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 841-5.

van der Knaap LJ, van der Ham IJ. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behav Brain Res* 2011; 223: 211-21.

Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods* 2007; 163: 128-36.

Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, *et al*. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009; 45: S173-86.

Zheng Z, Shemmassian S, Wijekoon C, *et al*. DTI correlates of distinct cognitive impairments in Parkinson's disease: DTI measures of cognitive impairment in PD. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 1325-33.

TEST YOURSELF

(1) Is focal epilepsy only a cortical pathology *(i.e.* of the cortex)?

(2) What are the main types of functional reorganizations that could be observed in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy?

(3) Is anatomical connectivity an important factor to explain cognitive impairment in patients?

Note: Reading the manuscript provides an answer to all questions. Correct answers may be accessed on the website, www.epilepticdisorders.com, under the section "The EpiCentre".

A.3 Informations complémentaires

A.3.1 Indicateurs cognitifs et variables cliniques

Informations sur les indicateurs cognitifs et variables cliniques

Les tests cognitifs utilisés dans le bilan neuropsychologique clinique sont des tests validés et standardisés qui ont pour objectif d'évaluer différentes facettes du fonctionnement cognitif et psychologique. Généralement ces tests n'ont pas été spécifiquement développés pour l'étude de patients épileptiques et évaluent rarement une fonction cognitive donnée de façon "pure" (i.e. sans impliquer d'autres fonctions cognitives). Les performances brutes obtenues à ces épreuves sont ensuite transformées en score standard (principalement des z scores) tenant compte généralement de l'âge, du genre et/ou du niveau socio-éducatif du patient. La standardisation des scores est effectuée par la/le neuropsychologue dans le respect des normes fournies par les manuels respectifs. Le critère objectif et opérationnel d'un score pathologique se situe entre -1 et -2 écarts types (SD) en dessous de la moyenne normative, le *cut-off* clinique est classiquement de **-1.65 SD** (Aguert & Capel, 2018). Un score en dessous de **-1SD** (obtenus pour moins de 10% de la population) peut toutefois déjà être considéré comme limite. L'examen neuropsychologique ne se limite pas à la passation et la cotation de tests cognitifs. Il comprend une anamnèse détaillée ainsi qu'une évaluation quantitative ou *a minima* qualitative des aspects thymiques et problématiques psychologiques (Inventaire de Beck pour la dépression par exemple). Les résultats obtenus aux tests cognitifs sont ensuite interprétés à la lumière de ces différents éléments et le profil neuropsychologique est décrit à partir de l'examination complète des résultats obtenus sur l'ensemble des indicateurs neuropsychologiques (i.e. tableau global).

- **Informations sur les indicateurs cognitifs principaux**

The Wechsler Memory Scale (WMS IV; Wechsler, 2012) allows computing several index scores such as:
(i) an **auditory memory index** (AMI): this index includes the subtests "*logical memory*" and "*verbal paired associates*"; assess the ability to listen and repeat oral information immediately and after a delay of 20 to 30 minutes;
(ii) a **visual memory index** (VMI); this index includes the subtests "*designs*" and "*visual reproduction*" and measure the ability to remember visual details and spatial location.

The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS IV; Wechsler, 2011) allows to calculate several index scores such as:
(i) a **verbal comprehension index** (VCI) measuring verbal reasoning abilities, abstraction of concept, general knowledge. This index comprises several subtests including: "*similarities*", "*vocabulary*" and "*information*" tests;
(ii) a **perceptual reasoning index** (PRI) evaluating nonverbal reasoning abilities, mental rotation. This index includes "*block design*", "*matrix reasoning*" and "*visual puzzles*". For a more detailed and exhaustive description of all of the indexes and subtests see Wechsler, 2011, 2012).

The **DO80 naming** task (NAM; Deloche & Hannequin, 1997) is the French equivalent of the Boston Naming Task (BNT: Kaplan et al., 1983) consisting of correctly naming 80 draws visually presented. The test was designed to assess naming ability and is used to evaluate certain forms of aphasia and the "tip-of-the-tongue" phenomenon.

The **semantic fluency** task (SFL) consists in giving as many words as possible belonging to a particular semantic "class", during 2 minutes (e.g. animals; Godefroy & GREFEX, 2008). The **phonological fluency** (SPL) task consists in giving as many words as possible starting with a

particular letter during 2 minutes (e.g. words beginning with the letter P; Godefroy & GREFEX, 2008). These fluency tests assess executive functioning and in particular the functions of mental flexibility and lexical research.

The **Trail Making Test B-A** (TMT) aims to alternately connecting as fast as possible a series of numbers and letters randomly presented in the space (Godefroy & GREFEX, 2008). The test is thought to evaluate the flexibility and processing speed capacities.

The **Stroop** "interference" test (STR; Stroop, 1935) is to name the ink color of written names of colors. In this task, the ink color can be congruent, i.e. it actually corresponds to the name written (name /red/ written in red ink) or incongruent (name /red/ written in blue ink). To succeed in the task, the subject must therefore say "red" in the first case and "blue" in the second one. Overall, the test measures the ability to inhibit cognitive interference.

The standardization of the scores was carried out by a neuropsychologist with respects to the French norms, provided in respective manuals. Namely: Wechsler (2012) for the WMS IV; Wechsler (2011) for the WAIS IV; Deloche & Hannequin (1997) for the DO80; and Godefroy & GREFEX (2008) for the verbal fluency, TMT B-A and Stroop.

- **Abréviations des indicateurs cognitifs du « panel élargi »**

Language
VCI: Verbal Comprehension Index (Wechsler, 2011)
VOC: Vocabulary (Wechsler, 2011)
INF: Information (Wechsler, 2011)
SIM: Similarities (Wechsler, 2011)
NAM: Naming DO80 (Deloche & Hannequin, 1997)
NOC: Naming of Complex Objects (Merck & GRECO, 2011)
NFA: Face Naming (Merck & GRECO, 2011)
TOK: Token Test (Renzi et Vignolo, 1962)
CHC: Chapman Cook (Chapman, 1923)

Verbal memory
AMI: Auditory Memory Index (Wechsler, 2012)
LM1: Logical Memory 1 (Wechsler, 2012)
LM2: Logical Memory 2 (Wechsler, 2012)
PA1: Paired Associates 1 (Wechsler, 2012)
PA2: Paired Associates 2 (Wechsler, 2012)
DS1: Digit Span 1 (Wechsler, 2011)

Verbal executive functioning
PFL: Phonological Fluency (Godefroy & GREFEX, 2008)
SFL: Semantic Fluency (Godefroy & GREFEX, 2008)
STR: Stroop Test (Godefroy & GREFEX, 2008)
DS2: Digit Span 2 (Wechsler, 2011)

Visuo-spatial reasoning
PRI: Perceptual Reasoning Index (Wechsler, 2011)
PUZ: Puzzle (Wechsler, 2011)
CUB: Cubes (Wechsler, 2011)
MAT: Matrices (Wechsler, 2011)

Visuo-spatial memory
VMI: Visual Memory Index (Wechsler, 2012)
VR1: Visual Reproduction 1 (Wechsler, 2012)
VR2: Visual Reproduction 2 (Wechsler, 2012)
DE1: Design 1 (Wechsler, 2012)
DE2: Design 2 (Wechsler, 2012)

Visuo-spatial executive functioning
TMT: Trail Making Test (Godefroy & GREFEX, 2008)
PSI: Processing Speed Index (Wechsler, 2011)
WCS: Wisconsin Card Sorting Test (Godefroy & GREFEX, 2008)
IFA: Identification of Faces (Merck & GRECO, 2011)

References des indicateurs cognitifs

Chapman, J. C. (1923). Chapman-Cook speed ofreading test. Ames, lA: Iowa State University Press.

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images : DO80*. Éd. du Centre de psychologie appliquée.

DiRenzi, E., & Vignolo, L. (1962). The token test: Sensitive test to detect receptive disturbances in aphasia. *Brain*, *85*, 665-678.

Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques : Evaluation en pratique clinique*. De Boeck Université.

Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Lea & Febiger, Philadelphia, PA.

Merck, C., Charnallet, A., Auriacombe, S., Belliard, S., Hahn-Barma, V., Kremin, H., ... & Roussel, M. (2011). La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO): validation et données normatives. *Revue de neuropsychologie*, *3*(4), 235-255.

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643-662. https://doi.org/10.1037/h0054651

Wechsler, D. (2011). *Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV)*. ECPA.

Wechsler, D. (2012). *Test MEM-IV échelle clinique de mémoire de WECHSLER- quatrième édition- Psychologie clinique*. ECPA.

NB. Les références associées correspondent aux manuels et normes utilisées au CHU Grenoble Alpes (c'est-à-dire aux normes françaises quand disponibles).

- **Abréviations des principales variables cliniques**

Demographics
AGE: Age of patient (in years)
EDU: Educational level (in years)
GEN: Gender (Male/Female/NC)
HDS: Handedness (Edinburgh laterality index)

Epilepsy related information
ASO: Age of seizures onset (in years)
DUR: Duration of the epilepsy (in years)
ASY: Hippocampal asymmetry (absolute volume difference)
HS: Hippocampal sclerosis (yes/no; deviation from the *Volbrain* norms)
FRQ: Frequency of seizures (by months)
AED: Antiepileptic drugs (daily taken)

A.3.2 Informations patients

Les informations à propos des patients (tableaux détaillés) et données complémentaires pour chacune des études sont disponibles à ce lien: informations complémentaires

A.3.3 Description détaillée du réseau LMN

- **Régions du LMN et correspondances avec cartes de méta-analyse *Neurosynth***

In-depth analyses of the correspondence between the LMN and the maps obtained from Neurosynth for language and memory

Our network was composed of regions derived from tasks-fMRI studies for language (cross-sectional study: Labache et al., 2018) and memory (meta-analysis; Spaniol et al., 2009). More specifically, we used the MNI coordinates of the activation cluster peaks to identify the corresponding AICHA brain regions (2*36; 72 ROIs). We propose here a more in-depth analysis of the correspondences between the LMN functional regions we used and those provided by meta-analyses such as the Neurosynth initiative (http://neurosynth.org/analyses/; Yarkoni et al., 2011).

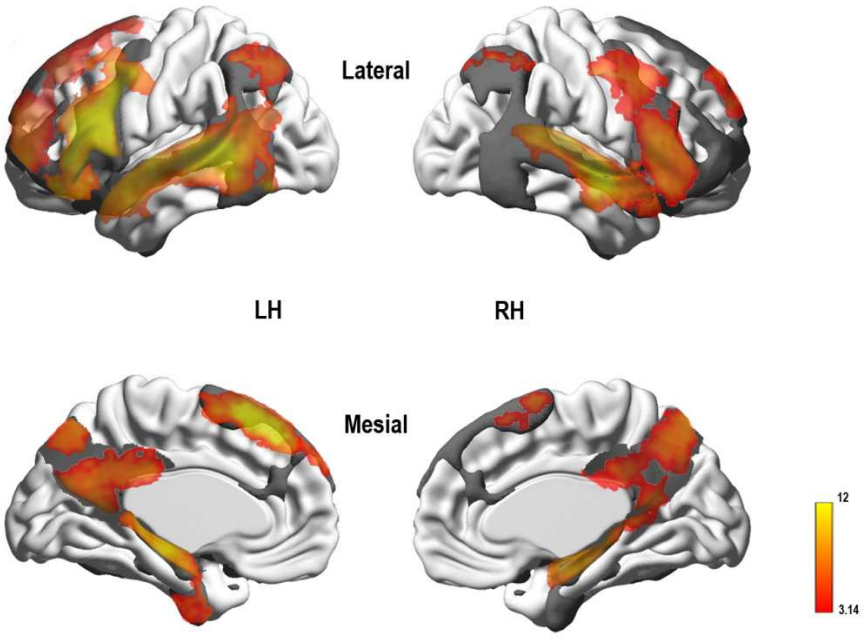


Figure: Illustration of the overlap between the LMN regions (in grey) and the merged maps derived from Neurosynth for the keywords "language" (1101 studies) and "memory" (2744 studies)

We have calculated the overlap between our LMN regions and the maps derived from the Neurosynth meta-analyses based on the keywords "language" (1101 studies) and "memory" (2744 studies). The table below shows the percentage of overlap computed between each regions of our LMN and the Neurosynth activation maps obtained for language and memory. 67 regions out of our 72-LMN regions have an overlap covering at least 10% of the region surface area (calculated from the number of common voxels). The 5 regions that do not share common voxels with the results of the Neurosynth meta-analyses are regions in the right hemisphere (homotopic areas, included in the LMN in order to study the possible inter-hemispherical reorganization in patients). All LMN regions of the left hemisphere, (including those involved in language), showed an overlap (of at least 22%) with activations from Neurosynth.

Hemisphere	Function	nom_l	color_ code	xv	yv	zv	Nb_vox_ LMN	Neurosynth_ LM	Overlap	%Overlap
Left	L	G_Frontal_Sup-2-L	3	51	87	57	967	623	0,6443	64%
Left	L	G_Frontal_Inf_Tri-1-L	33	70	76	39	337	205	0,6083	61%
Left	L	G_Frontal_Inf_Orb-1-L	41	67	79	28	303	109	0,3597	36%
Left	L	G_SupraMarginal-7-L	99	73	38	49	761	679	0,8922	89%
Left	L	G_Temporal_Sup-4-L	167	75	52	38	629	592	0,9412	94%
Left	L	S_Sup_Temporal-1-L	169	70	71	26	642	527	0,8209	82%
Left	L	S_Sup_Temporal-2-L	171	73	60	30	266	222	0,8346	83%
Left	L	S_Sup_Temporal-4-L	175	74	39	43	269	232	0,8625	86%
Left	L	G_Temporal_Mid-4-L	185	72	34	40	226	131	0,5796	58%
Left	L	G_Supp_Motor_Area-2-L	223	51	73	67	339	157	0,4631	46%
Left	M	S_Sup_Frontal-2-L	9	59	91	37	359	218	0,6072	61%
Left	M	G_Frontal_Mid-1-L	19	65	84	46	264	200	0,7576	76%
Left	M	G_Frontal_Mid_Orb-2-L	39	66	88	34	1072	957	0,8927	89%
Left	M	G_Frontal_Inf_Orb-2-L	43	56	75	26	541	149	0,2754	28%
Left	M	S_Precentral-1-L	51	70	67	49	490	187	0,3816	38%
Left	M	G_Angular-1-L	101	70	35	58	717	369	0,5146	51%
Left	M	G_Angular-2-L	103	64	28	56	746	523	0,7011	70%
Left	M	G_Parietal_Inf-1-L	107	68	37	61	273	170	0,6227	62%
Left	M	S_Intraparietal-2-L	111	63	34	59	721	158	0,2191	22%
Left	M	S_Intraparietal-3-L	113	59	34	58	593	306	0,5160	52%
Left	M	G_Insula-anterior-3-L	149	62	75	37	326	217	0,6656	67%
Left	M	G_Insula-anterior-4-L	151	66	71	38	403	361	0,8958	90%
Left	M	G_Temporal_Inf-3-L	191	74	37	30	200	193	0,9650	97%
Left	M	G_Temporal_Inf-4-L	193	71	33	33	272	142	0,5221	52%
Left	M	G_Cingulum_Ant-2-L	243	49	81	48	329	317	0,9635	96%
Left	M	G_Cingulum_Post-2-L	253	48	44	50	1013	321	0,3169	32%
Left	M	G_ParaHippocampal-2-L	323	59	50	27	212	141	0,6651	67%
Left	M	G_Fusiform-1-L	331	61	59	19	197	132	0,6701	67%
Left	M	N_Amygdala-1-L	345	56	63	31	909	543	0,5974	60%
Left	M	G_Hippocampus-2-L	319	58	47	35	1138	399	0,3506	35%
Left	LM	S_Inf_Frontal-2-L	31	67	71	51	509	221	0,4342	43%
Left	LM	S_Precentral-4-L	57	67	64	61	192	171	0,8906	89%
Left	LM	G_Insula-anterior-2-L	147	62	72	30	783	254	0,3244	32%
Left	LM	S_Sup_Temporal-3-L	173	73	47	36	241	119	0,4938	49%
Left	LM	G_Temporal_Mid-3-L	183	76	46	34	596	355	0,5956	60%
Left	LM	G_Supp_Motor_Area-3-L	225	49	67	68	102	48	0,4706	47%

Language
Memory
Language and memory

Hemisphere	Function	nom_l	color_ code	xv	yv	zv	Nb_vox_ LMN	Neurosynth _LM	Overlap	%Overlap
Right	L	G_Frontal_Sup-2-R	4	39	86	57	505	207	0,4099	41%
Right	L	G_Frontal_Inf_Tri-1-R	34	21	78	39	706	497	0,7040	70%
Right	L	G_Frontal_Inf_Orb-1-	42	23	80	29	125	31	0,2480	25%
Right	L	G_SupraMarginal-7-R	100	18	41	53	1113	115	0,1033	10%
Right	L	G_Temporal_Sup-4-R	168	15	54	38	641	440	0,6864	69%
Right	L	S_Sup_Temporal-1-R	170	19	70	24	840	100	0,1190	12%
Right	L	S_Sup_Temporal-2-R	172	18	62	29	604	84	0,1391	14%
Right	L	G_Temporal_Mid-4-R	186	17	37	38	268	40	0,1493	15%
Right	M	S_Sup_Frontal-2-R	10	31	92	40	180	107	0,5944	59%
Right	M	G_Frontal_Mid-1-R	20	25	86	43	557	213	0,3824	38%
Right	M	G_Frontal_Mid_Orb-2	40	26	89	34	540	123	0,2278	23%
Right	M	G_Frontal_Inf_Orb-2-	44	35	75	27	541	75	0,1386	14%
Right	M	S_Precentral-1-R	52	20	68	49	555	95	0,1712	17%
Right	M	G_Angular-1-R	102	20	37	58	706	331	0,4688	47%
Right	M	G_Angular-2-R	104	23	32	55	399	40	0,1003	10%
Right	M	G_Parietal_Inf-1-R	108	24	37	60	469	285	0,6077	61%
Right	M	S_Intraparietal-2-R	112	27	37	61	734	317	0,4319	43%
Right	M	S_Intraparietal-3-R	114	32	33	59	832	698	0,8389	84%
Right	M	G_Insula-anterior-3-R	150	27	76	36	85	50	0,5882	59%
Right	M	G_Insula-anterior-4-R	152	25	71	39	767	327	0,4263	43%
Right	M	G_Temporal_Inf-4-R	194	18	35	31	258	95	0,3682	37%
Right	M	G_Cingulum_Ant-2-R	244	42	80	48	301	280	0,9302	93%
Right	M	G_Cingulum_Post-2-R	254	42	42	52	1071	292	0,2726	27%
Right	M	G_ParaHippocampal-2	324	31	51	27	516	154	0,2984	30%
Right	M	N_Amygdala-1-R	346	35	64	30	1116	1063	0,9525	95%
Right	M	G_Hippocampus-2-R	320	33	48	36	1289	1272	0,9868	99%
Right	LM	S_Precentral-4-R	58	24	64	61	410	254	0,6195	62%
Right	LM	G_Insula-anterior-2-R	148	28	73	30	729	469	0,6433	64%
Right	LM	S_Sup_Temporal-3-R	174	19	48	36	496	202	0,4073	41%
Right	LM	G_Temporal_Mid-3-R	184	14	48	34	410	260	0,6341	63%
Right	LM	G_Supp_Motor_Area-	226	42	69	69	211	25	0,1185	12%
Right	LM	S_Inf_Frontal-2-R	32	24	73	51	250	0	0	0%
Right	L	S_Sup_Temporal-4-R	176	18	41	44	654	0	0	0%
Right	L	G_Supp_Motor_Area-	224	40	73	67	340	0	0	0%
Right	M	G_Temporal_Inf-3-R	192	17	40	30	518	0	0	0%
Right	M	G_Fusiform-1-R	332	30	60	19	900	0	0	0%

Language
Memory
Language and memory

Tables: Percentage of overlap between LMN AICHA brain regions and the Neurosynth meta-analyses maps for language and memory terms.

Note. Other methods can be applied to identify sub-networks such as employing ICA (Independent component analysis) directly to the rs-fMRI data (a more data-driven approach). However, second-level ICA has generally some disadvantages for the extraction of intrinsic networks (e.g. Iraji et al., 2016).

- **Informations à propos des masques hippocampes spécifiques des patients TLE**

Detailed information of subject-specific ROIs included for patients

The proposed LMN was composed of AICHA brain regions (Joliot et al., 2015; http://www.gin.cnrs.fr/fr/outils/aicha/; see Table 1S for the exhaustive list of the AICHA regions included in the LMN). However, given that patients often suffer from hippocampal sclerosis (modifications in the hippocampal shape, size and volume), the AICHA region corresponding to the hippocampus does not completely match with the actual hippocampus of patients. Consequently, the connectivity estimates for this region may be biased (measurement contaminated by the presence of cerebrospinal fluid for example; see figure below). In order to measure the connectivity of the entire LMN including this key region of the network, we implemented for each patient subject specific-ROIs of their left and right hippocampus. These specific-ROIs were obtained by the Volbrain processing pipeline (http://volbrain.upv.es/) and has been spatially normalized in the same space as AICHA. Thus, this method allowed the non-biased estimation of the functional connectivity for the whole LMN in patients.

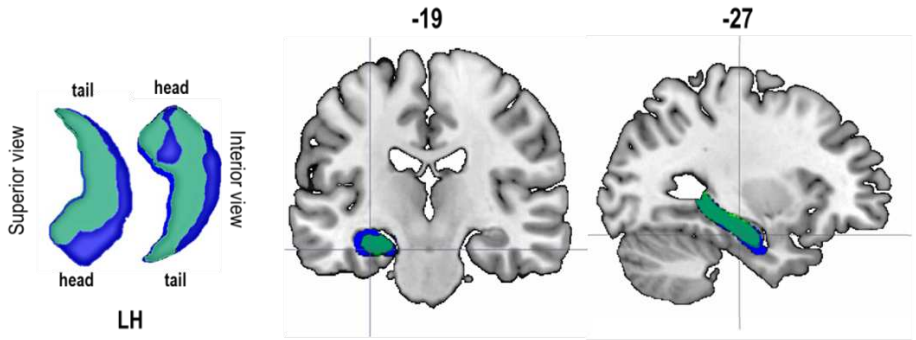
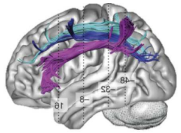
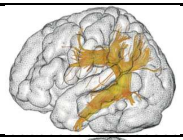
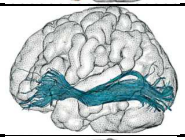
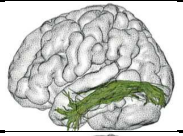
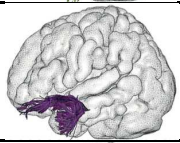
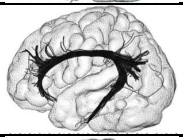
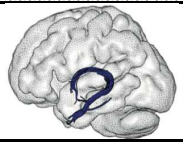
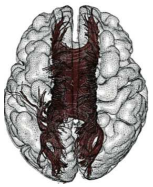


Figure: Descriptive comparison between the mean subject specific left hippocampus of the L-mTLE patients group and the corresponding AICHA left hippocampus region (1 and 2 merged). As an example the overlap between these two regions are represented on an axial and sagittal representative section and projected on a render surface.

This figure illustrates the overlap (dark green) between the left AICHA hippocampus (in blue) and the mean patients' specific-ROI for their left hippocampus (in light green). The left hippocampus AICHA region includes 900 voxels (i1), the mean specific left hippocampus for L-mTLE patients includes 664 voxels (i2) and the spatial overlap, calculated by multiplying the two masks (i1*.i2) is 436 voxels (38.44% of overlap). It therefore seems important to use the subject specific-ROIs for this region in particular when studying patients with mesio-temporal epilepsy.

A.3.4 Faisceaux langage-mémoire

Tableau 1 : *Récapitulatif des faisceaux d'association (longue distance) et principales fibres interhémisphériques impliqués dans le langage et la mémoire*

	Fibres de substance blanche	Illustrations[10]	Grandes structures reliées			Rôles principaux	Sources
Intra-hémisphériques d'association[11]	Faisceau longitudinal supérieur **(SFL)**					**Voie phonologique dorsale**	
	i) Partie latérale antérieure **(SLF-a)**		Régions frontales inférieures		Gyrus supramarginal	**Mémoire de travail auditivo-verbale** Boucle articulatoire	Duffau, Capelle et al. (2003) Moritz-Gasser, Herbet et Duffau (2013)
	ii) Partie latérale postérieure **(SLF-p)**		Gyrus supramarginal		Aires temporales postérieures	**Perception du discours**	Duffau (2008)
	iii) Partie profonde : Faisceau arqué **(Arc)**		Cortex frontal inférieur (Broca)	Cortex pariétal inférieur (Geschwind)	Cortex temporal postérieur (Wernicke)	**Phonologie** Aphasie de conduction	Geschwind (1970) Duffau (2002) Martino et al. (2013)
	Faisceau fronto-occipital inférieur **(IFOF)**		Gyri occipitaux (inférieur, moyen et supérieur)	Aire temporale postérieure	Cortex orbito-frontal et dorsolatéral	**Voie sémantique ventrale** Accès aux connaissances sémantiques amodales Contrôle sémantique	Duffau (2005) Moritz-Gasser et al. (2013)
	Faisceau longitudinal inférieur **(ILF)**		Gyrus occipital inférieur	Cortex temporal inférieur	Pole temporal	**Reconnaissance visuelle** Mémoire visuelle (reconnaissance)	Vigneau et al. (2006) Shinoura et al. (2007) Mandonnet et al. (2007)
	Faisceau unciné **(Unc)**		Aire orbito-frontale		Aire temporal antérieur	Mémoire épisodique (mécanismes d'encodage et de récupération)	Travers, 2008 Diehl et al., 2008
	Cingulum **(Cing)**		Cortex orbito-frontal	Gyrus cingulaire	Cortex enthorinal	**Mémoire épisodique** (composante motivationnelle, coloration émotionnelle, liens avec comportement) Conscience autonoétique	Metzler-Baddeley (2017) Catani et al. (2013)
	Fornix **(Fox)**[12]		Hippocampe (lobe temporal médial)		Corps mamillaires et hypothalamus	**Mémoire et apprentissages**	Wieser (1988) Catani et al. (2012)
Inter-hémisphériques	Corps calleux **(CC)**					**Partage** d'informations entre les hémisphères **Spécialisation** hémisphérique	Pour une revue : Van der Knaap & Van der Ham, (2011)
	i) Genou **(GCC)**		HG	Frontales-Temporales	HD		
	ii) Corps **(BCC)**		HG	Fronto-Pariéto-Temporales	HD		
	iii) Splénium **(SCC)**		HG	Occipitales	HD		

[10] Illustrations tirées de Catani et Thiebaut de Schotten (2008)
[11] dans l'hémisphère dominant pour le langage (c-a-d dans l'hémisphère gauche en grande majorité)
[12] Le fornix est également composé d'une partie commissurale faisant le lien entre les structures temporales médiales des deux hémisphères

A.3.5 Régions langage-mémoire

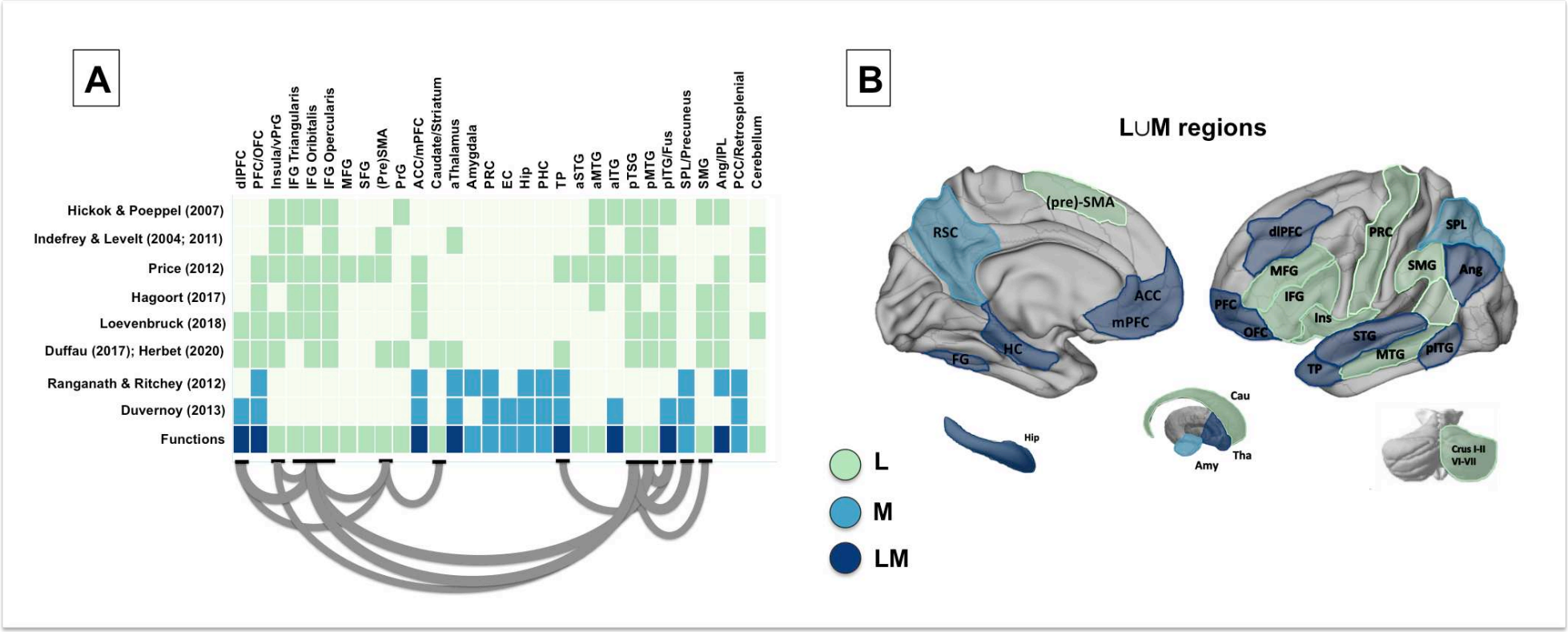


Figure. Synthesis of contemporary neurocognitive models of language and of memory, and our proposed model (L ∪ M) updated according to the recent literature. Panel A. Summary table of brain regions cited by the respective models. Regions labeled as "language" are presented in green and include semantic memory (comprehension). Regions labeled as "memory" (declarative memory) in neurocognitive models and are shown in blue. Regions cited in both language and memory models are highlighted in dark blue. The main fascicles as proposed by Duffau et al. (2014) and Herbet and Duffau (2020) in their hodological models, are schematized in grey. **Panel B.** The proposed L ∪ M in terms of brain regions, updated by the current literature. L, language; M, memory; LM, language and memory. RSC, retrosplenial cortex; SMA, supplementary motor area; ACC, anterior cingulate cortex; (m)PFC, (medial) prefrontal cortex; HC, hippocampus; FG, fusiform gyrus; Cau, nucleus caudatus; Tha, thalamus; Amy, amygdala; OFC, orbito-frontal cortex, dlPFC, dorso-lateral prefrontal cortex; MFG, middle frontal gyrus; IFG, inferior frontal gyrus; Ins, insula; PRC, precentral; TP, temporal pole; STG, superior temporal gyrus; MTG, middle temporal gyrus; pITG, posterior inferior temporal gyrus; SMG, supramarginal gyrus; Ang, angular gyrus; SPL, superior parietal lobule; VI-VII, cerebellar lobules VI-VII.

SIGILLUM UNIVERSITATIS GRATIANOPOLITANÆ
VERI TAS LIBE RABIT
1339