

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE ECOLE
DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE – ED 62

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
MARSEILLE

Le Vendredi 10 Juillet 2020

Par Alexia FASOLA

Déficits de la production du langage et modifications électrophysiologiques après rééducation
dans l'épilepsie pharmaco-résistante

Pour l'obtention du DOCTORAT d'AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

Spécialité : NEUROSCIENCES

Réalisée sous la direction de Agnès Trébuchon & F.-Xavier Alario

Membres du Jury de Thèse :

Marina Laganaro	Professeure Associée	Université de Genève	Rapporteure
Marcela Perrone-Berlotti	Maître de Conférences	CNRS, Université Grenoble Alpes	Examinatrice
Louis Maillard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier	CNRS, Université de Lorraine	Rapporteur et Président du jury
Agnès Trébuchon	Professeure des Universités-Praticien Hospitalier	INSERM, Aix-Marseille Université	Directrice de thèse
F.-Xavier Alario	Directeur de recherche	CNRS, Aix-Marseille Université	Co-Directeur de thèse

A ma mère, à mon père,

A Vincent

« Le silence est fait de paroles que l'on n'a pas dites. »

Marguerite Yourcenar

Remerciements

Faire le choix de se lancer dans une thèse n'engage pas seulement le doctorant, c'est créer une dynamique professionnelle et personnelle autour d'un projet de longue haleine. Le temps est venu de remercier toutes Les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'achèvement de ce travail.

En premier lieu, j'exprime toute ma gratitude à mes directeurs de thèse qui m'ont guidée avec patience et bienveillance durant ces dernières années et qui ont partagé avec moi leurs savoirs et leurs expertises. Merci Agnès de m'avoir accompagnée depuis le Master et d'avoir partagé vos connaissances en neuroanatomie et neurophysiologie, pour votre énergie et votre enthousiasme à toute épreuve. Merci Xavier de m'avoir transmis ton savoir en psychologie cognitive, pour ta rigueur et tes conseils toujours précieux et pertinents. Être co-encadrée est une chance qui m'a permis de m'imprégner des connaissances et méthodologies de deux domaines très différents.

Je remercie vivement l'ILCB d'avoir financé mon travail de thèse, d'avoir facilité les collaborations scientifiques et les échanges entre doctorants et post-doctorants qui m'ont permis de faire de belles rencontres. Je souhaite remercier l'INS de m'avoir fourni les équipements nécessaires au bon déroulement de ma thèse et le LPC d'avoir mis à ma disposition des locaux dont je n'ai malheureusement pas pu profiter, étant donné que mon activité s'est concentrée dans ceux de l'INS à la Timone.

Je remercie le Pr. Bartolomei de m'avoir permis de faire ma thèse dans son service et en particulier l'équipe des infirmières, toujours prête à aider avec douceur et bonne humeur.

Je remercie Daniele, sans qui mon parcours dans la recherche n'aurait jamais commencé. Merci pour tes conseils, ta patience et ta capacité à créer et entretenir une si bonne ambiance dans l'équipe. J'en profite justement pour remercier l'Equipe et plus particulièrement les doctorants et post-doctorants toujours partant pour refaire le monde autour d'un bon café et un carré de chocolat (noir !). Merci Céline, Arnaud, Jérémy et Jacques pour votre amitié. Cher Patrick, merci de m'avoir épaulée et partagé ton savoir en électrophysiologie (mais pas que !) et surtout, merci pour ta sagesse. J'ai savouré chaque moment passé dans cet environnement positif et stimulant.

Je souhaite remercier les experts avec lesquels j'ai eu la chance d'interagir. Merci Marion de m'avoir appris les bases de la communication gestuelle. Bernard, merci pour ta grande patience et ton expertise en statistiques. Merci Véronique de nous avoir fait bénéficier de ton expertise pour développer la thérapie et de tes conseils pratiques si utiles ! Enfin, Anne-Sophie, je te remercie pour ta patience et ces longues heures d'explication et de debug.

Au milieu de ces belles collaborations professionnelles se sont créées de fortes amitiés. Je pense notamment à ma Aurel, déjà amie en Licence (ça date !), tu as su être l'amie présente aux bons moments et celle avec qui on partage les galères. Estelle, je te remercie

Remerciements

pour ces beaux moments passés ensemble et pour tous ces petits messages de réconfort et d'encouragement.

Merci mes parents et mes frères, supporteurs de la première heure et soutien sans faille. Merci Marine d'être ma bouée de sauvetage par-delà les océans. Merci Andréa d'être cette amie terre-à-terre et rassurante dont tout le monde a besoin. Et merci à ces amis toujours partant pour décompresser autour d'un bon cocktail, en particulier Marie et Sab'.

Enfin, il était impensable de ne pas t'inclure, Vincent, l'Homme de ma vie. Merci de m'avoir écouté et ré-écouté réciter mes présentations, d'avoir ajouté ta patte dans mon script R ; merci pour cette abnégation et de me soutenir au quotidien.

Table des matières

Table des matières	- 1 -
Abréviations	- 3 -
Avant-propos	- 5 -
Cadre théorique	- 7 -
a. A propos de l'épilepsie.....	- 8 -
i. La pharmaco-résistance	- 8 -
ii. L'évaluation pré-chirurgicale vise à déterminer la localisation de la zone épileptogène	- 9 -
iii. La stéréo-électroencéphalographie : histoire et principes.....	- 9 -
iv. Déficits cognitifs dans l'épilepsie du lobe temporal gauche	- 11 -
b. Les rythmes du cerveau	- 13 -
i. La découverte des rythmes cérébraux.....	- 13 -
ii. Le rythme gamma	- 14 -
c. La production du langage	- 20 -
i. Modèles psycholinguistiques et cognitifs de la production de mots	- 20 -
ii. Organisations anatomique et fonctionnelle de la production du langage	- 24 -
iii. Organisation anatomique du réseau du langage	- 27 -
iv. Dynamiques temporelles dans la production du langage	- 30 -
v. La question de la latéralisation du langage.....	- 38 -
d. Rééducations des troubles de la production du langage.....	- 43 -
i. L'aphasie vasculaire : modèle pathologique privilégié dans l'étude des déficits de la production du langage	- 43 -
ii. Les protocoles de rééducation de l'aphasie	- 44 -
iii. Les bases neurales sous-jacentes la rééducation du langage	- 48 -
Epilepsie, rééducation et plasticité du réseau du langage	- 85 -
a. Résumé de l'étude	- 85 -
b. Etude.....	- 88 -
c. Discussion complémentaire.....	- 139 -
Etude bimodale de la récupération du langage dans l'aphasie post-critique.....	- 141 -
a. Résumé de l'étude	- 141 -
b. Etude.....	- 144 -
c. Discussion complémentaire.....	- 154 -

Conclusion et perspectives	- 155 -
a. Conclusion conjointe des études	- 155 -
b. Pour aller plus loin	- 157 -
Références	- 163 -

Abréviations

%RC : pourcentage de Réponses Correctes

AHF : Activités Haute Fréquence

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

BT : Baso-Temporal

CIAT : Constrained-Induced Aphasia Therapy

ECoG : ElectroCorticoGraphie

EEG : ElectroEncéphaloGraphie

ELT : Epilepsie du Lobe Temporal

ERP : Evoked Response Potential

GFI : Gyrus Frontal Inférieur

GFM : Gyrus Frontal Moyen

GTI : Gyrus Temporal Inférieur

GTM : Gyrus Temporal Moyen

GTS : Gyrus Temporal Supérieur

ITD : Imagerie par Tenseur de Diffusion

IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

LFP : Local Field Potential

MEG : MagnétoElectroencéphaloGraphie

PCA : Phonological Components Analysis

PCL : Potentiel de Champs Locaux

QI : Quotient Intellectuel

sEEG : Stéréo-ElectroEncéphaloGraphie

rTMS : repeated Transcranial Magnétique Stimulation

SFA : Semantic Feature Analysis

STS : Sillon Temporal Supérieur

Abréviations

tDCS : transcranial Direct Current Stimulation

TEP : Tomographie par Emission de Positron

TR : Temps de Réponse

ZE : Zone Epileptogène

Avant-propos

Depuis les études princeps anatomo-cliniques de P. Broca et C. Wernicke, les avancées dans notre compréhension des processus cognitifs et cérébraux impliqués dans la production du langage ont strictement suivies les avancées technologiques en termes de neuroimagerie, neurophysiologie ou de traitement du signal. Ces avancées ont permis de compléter les connaissances initialement basées sur des modèles pathologiques faisant des corrélations entre lésions cérébrales et dysfonctionnements cognitifs. Ainsi, nous sommes passé peu à peu d'une conceptualisation localisationniste à des modèles connexionnistes d'organisation en réseaux dynamiques, distribués et simultanés.

La thèse présentée s'inscrit dans cette lignée et a pour but d'étudier la production du langage dans deux situations particulières. La première s'intéresse aux déficits d'accès lexical présentés par des patients épileptiques pharmaco-résistants et à l'induction de modifications comportementales et cérébrales après leur avoir proposé une thérapie du langage. Pour réaliser ce travail, il nous a fallu dans un premier temps répertorier les études précédentes abordant le sujet de la dynamique temporelle de la plasticité cérébrale induite par la rééducation du langage et leurs conclusions. Ensuite, nous avons bâti un protocole expérimental autour de l'objectif d'observer des évolutions comportementale et cérébrale induites par une thérapie du langage. Le protocole expérimental a été adapté aux contraintes d'études des patients épileptiques pharmaco-résistants dans le cadre de leur investigation clinique (survenue des crises épileptiques, durée de l'hospitalisation et incorporation de l'étude dans l'emploi du temps clinique). La thérapie du langage a été développée et adaptée à la problématique des patients qui présentent des déficits langagiers spécifiques et subtils.

Avant-propos

Le second contexte d'étude de la production du langage fait suite aux travaux menés sur l'aphasie critique et/ou post-critique présentée par certains patients épileptiques. Du point de vue clinique, l'étude des manifestations comportementales engendrées pendant et juste après les crises épileptiques, *i.e.* la sémiologie critique et post-critique, fournit des indices primordiaux dans la localisation de la zone épileptogène. Du point de vue de la recherche sur la production du langage, le caractère transitoire de l'apparition de ces déficits permet de tester un patient dans deux conditions (« normale » et pathologique) donnant accès à des mesures dénuées des contraintes interindividuelles classiques (socio-culturelles, professionnelles, éducatives, d'âge...). Afin d'étudier la production langagière de façon globale et en faisant l'hypothèse que des informations plus complètes fournissent des indices supplémentaires pour la localisation de la zone épileptogène, nous avons décidé d'inclure des analyses gestuelles en lien avec le contenu verbal dans deux conditions : inter- et post-critiques.

Cette thèse est à l'interface des neurosciences et de la psychologie cognitives, de l'orthophonie, de la pratique clinique et du traitement du signal. Elle n'a été possible que grâce au partage et à l'intégration des connaissances d'experts de chacun de ces domaines. Elle place la recherche au service direct des patients et constitue l'un des premiers jalons de l'étude des bases neurales sur lesquelles reposent les possibilités d'améliorations langagières des patients épileptiques pharmaco-résistants.

Cadre théorique

Ce chapitre est dédié à faire l'état de la littérature dans laquelle s'inscrivent les travaux qui ont été menés pendant la thèse¹. Il permet de définir les termes, les modèles, les processus et les bases neurales connus actuellement et sur lesquels reposent nos hypothèses et interprétations. Le chapitre commence par une partie sur l'épilepsie, l'investigation de la localisation de la zone épileptogène et les déficits associés rencontrés par les patients. Nous abordons ensuite l'émergence de la notion de rythmes cérébraux et leur inclusion dans les perspectives actuelles. Un point sur les modèles cognitifs, anatomiques et temporels de la production du langage fait suite. Enfin, la dernière partie introduit aux rééducations des troubles de la production du langage et les mécanismes neuronaux sous-tendant les améliorations de performances des patients.

¹ Les références du texte en français apparaissent en fin de document, en revanche, celles correspondant à chaque étude se trouvent à la fin des études en anglais.

a. A propos de l'épilepsie

A l'échelle internationale, l'incidence de l'épilepsie serait de 50 à 100 cas pour 100 000 habitants (en fonction du niveau de revenu et du système de soins du pays). L'épilepsie se caractérise par la survenue brutale et répétée de crises d'épilepsie correspondant à des décharges spontanées et anormales d'un groupe de neurones de façon simultanée et transitoire. La crise emprunte généralement un réseau privilégié et peut secondairement se propager à l'ensemble du cerveau (crise généralisée) ou rester dans une zone plus restreinte (crise partielle/focale). Les symptômes produits pendant les crises et juste après (période post-critique) dépendent de leur localisation cérébrale et leur propagation. C'est pourquoi la sémiologie, *i.e.* l'analyse fine des manifestations comportementales pendant et après la crise, est importante dans sa cartographie. L'épilepsie ne se limite pas à l'expression de ces crises, elle est également associée à des problématiques neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales.

i. La pharmaco-résistance

Parmi la population touchée par l'épilepsie, environ 30% est dite pharmaco-résistante. La pharmaco-résistance est définie comme la persistance de crises fréquentes et invalidantes malgré le suivi, depuis au moins 2 ans, d'un traitement anti-épileptique correctement prescrit (définition fournie par l'HAS en 2004). En cas de pharmaco-résistance, il est possible d'envisager la chirurgie curative. Dans ce cas, il est impératif que l'épilepsie soit localisable, focale et chirurgicalement abordable. Il s'avère qu'une grande proportion des épilepsies pharmaco-résistantes trouve son origine dans le lobe temporal. L'épilepsie du lobe temporal gauche (LTG) est largement représentée de par sa haute prévalence, son potentiel pour la

pharmaco-résistance et les déficits mnésiques et/ou langagiers qui lui sont communément associés (Elger et al., 2004).

- ii. L'évaluation pré-chirurgicale vise à déterminer la localisation de la zone épileptogène

Le protocole d'évaluation pré-chirurgical se passe en deux phases.

La phase 1 est non invasive et consiste à l'enregistrement vidéo-EEG des crises des patients. En parallèle, des explorations morphologique (IRM) et métabolique (TEP) ainsi qu'une évaluation neuropsychologique sont effectuées. Ces investigations ont pour but de poser une hypothèse fiable sur l'origine anatomique des crises. Elles participent également à la détermination du degré de latéralisation fonctionnelle du cerveau pour le langage.

La phase 2 est invasive et repose sur les données électro-anatomo-cliniques acquises pendant la phase 1. Son objectif est d'aboutir à une définition précise des régions cérébrales à l'origine des crises, regroupées sous le nom de zone épileptogène (ZE), et de leurs voies de propagation. Cette étape passe par un enregistrement électrophysiologique de longue durée *via* des électrodes intracérébrales directement implantées dans le cerveau par méthode stéréotaxique *i.e.*, la stéréo-ElectroEncéphaloGraphie (sEEG).

- iii. La stéréo-électroencéphalographie : histoire et principes

En 1965, J. Bancaud et J. Talairach furent les premiers à enregistrer le début d'une crise épileptique directement dans le cortex humain à l'hôpital Sainte Anne de Paris (Bancaud et al., 1964; Talairach et al., 1974 ; Cardinale, González-martínez, & Russo, 2016). Il s'agit des débuts de la sEEG. Elle fournit une représentation spatio-temporelle précise de la crise et son développement aboutit à la notion de zone épileptogène.

Aujourd'hui, à l'hôpital de la Timone de Marseille, la mise en place des électrodes intracérébrales se déroule sous anesthésie générale dans le service d'épileptologie et de rythmologie cérébrale du Pr. F. Bartolomei. Les électrodes sont cylindriques (0,8mm de diamètre) et mesurent entre 33,5 et 51 mm de long. Elles sont pourvues de 5 à 15 plots contigus de 2 mm séparés par des bagues isolantes de 1,5 mm chacune. Environ 8 à 15 électrodes sont implantées chez un patient. L'investigation dure entre 1 et 3 semaines pendant lesquelles les patients sont enregistrés et filmés. Pendant l'investigation, le traitement médicamenteux est réduit voire stoppé afin de potentialiser la survenue des crises. Il est donc possible d'observer l'activité électrique « normale » et « anormale » au sein même des structures anatomiques, aussi bien profondes que corticales en période critique, post-critique et inter-critique.

En parallèle de l'observation clinique, l'analyse du signal sEEG dans une période relativement éloignée des crises permet de réaliser une cartographie fonctionnelle individualisée des aires cérébrales sensorielles et des aires impliquées dans des fonctions cognitives haut niveau telles que le langage ou la mémoire. Les analyses possibles sont les mêmes qu'en EEG de surface et consiste en l'étude de potentiels évoqués moyennés et l'analyse temps-fréquence. La sEEG présente un ratio signal sur bruit excellent du fait du contact direct entre les cellules neuronales et les capteurs d'enregistrement. La recherche clinique associée à l'utilisation de cette technique implique, par sa nature, de riches collaborations pluridisciplinaires entre les épileptologues, les neurophysiologistes, les neuropsychologues et les neuroscientifiques entre autres.

Du point de vue de la recherche, l'analyse des signaux électrophysiologiques *via* la sEEG permet de mettre en évidence la dynamique spatio-temporelle, avec une précision de l'ordre du millimètre et de la milliseconde, des aires cérébrales impliquées dans des tâches

cognitives données en enregistrant directement l'activité de structures mésiales telles que l'hippocampe, difficilement enregistrable avec des méthodes de surface. Cependant, cette technique présente des limites d'investigation. Il est fondamental de s'assurer que les régions d'intérêt sont des tissus sains, *i.e.* ne participant pas aux crises épileptiques. Même si les régions d'intérêt ne sont pas incluses dans la ZE ou le réseau de propagation, il est essentiel de garder à l'esprit que le cerveau d'un patient épileptique n'est pas le même que celui d'un sujet sain. De même que pour d'autres pathologies neurologiques ou neurodégénératives, la présence de la pathologie induit la mise en place d'une réorganisation cérébrale en vue de compenser les déficits. L'hétérogénéité cérébrale entre les individus épileptiques est donc probablement supérieure à celles retrouvée entre les sujets sains. Enfin, la décision de la localisation de l'implantation des électrodes est purement prise par rapport aux intérêts cliniques *i.e.* la définition précise des contours chirurgicaux de la ZE. Ainsi, il est rare que toutes les aires corticales impliquées dans le langage soient échantillonnées. Pour autant, il est souvent possible d'avoir accès à des données électrophysiologiques issues de suffisamment de régions et d'en quantifier les différences d'amplitude et de décalage temporel d'activité. Il découle de cette dernière limitation que les schémas d'implantation ne sont jamais identiques entre les patients.

iv. Déficits cognitifs dans l'épilepsie du lobe temporal gauche

Les syndromes épileptiques eux-mêmes, l'étiologie, la topographie de la ZE, les mécanismes pathogènes, l'existence d'une lésion et les différentes caractéristiques du déroulement clinique contribuent à l'impact de la maladie sur la cognition. L'épilepsie chronique impacte généralement la cognition mais elle induit également des processus de réorganisation fonctionnelle et des compensations comportementales (Elger et al., 2004). Il est souvent difficile de déterminer si les capacités cognitives des patients ont été altérées au début de la

maladie ou avant. Une étude compare les performances cognitives de patients avec épilepsie du LTG à leur fratrie. Les auteurs ont trouvé des différences significatives dans tous les domaines cognitifs, y compris dans les scores de QI. La plus grande différence de performances entre les groupes n'est pas liée à la durée de l'épilepsie, ce qui indique que les différences étaient déjà présentes au moment du début de la maladie (Roeschl-Heils et al., 2002).

Les facteurs liés à l'épilepsie et qui influencent les capacités cognitives des patients peuvent être séparés en deux groupes (Elger et al., 2004). Les caractéristiques morphologiques telles que les lésions présentes à la naissance ou acquises, stables ou progressives. Les caractéristiques morphologiques tendent à causer des troubles cognitifs irréversibles. Dans un second temps, les changements fonctionnels tels que les décharges inter-critiques, les crises et les médicaments anti-épileptiques présentent des effets cognitifs potentiellement réversibles ou fluctuants. Les effets liés à l'âge de début de la maladie, sa durée, le nombre total de crises, la fréquence et la sévérité des crises et l'influence possible de l'activité inter-critique sont toujours en cours d'étude. Bien qu'il y ait des éléments indiquant que les décharges inter-critiques et au moins sub-clinique puissent induire des troubles cognitifs transitoires, les déficits stables à long-terme semblent être davantage influencés par le contrôle total des crises avec l'activité inter-critique comme cofacteur.

La fonction de mémoire verbale épisodique est largement soutenue par l'hémisphère spécialisé pour le langage, c'est pourquoi les patients avec ELT gauche présentent des déficits dans la **récupération des mots**. Ces patients ont également tendance à présenter des déficits en apprentissage verbal et de mémoire de travail ou à court-terme. Une revue de la littérature s'est intéressée au profil inter-critique des patients. Il en est ressorti qu'au moins 17% montrent des déficits dans plus d'une fonction langagière avec une atteinte le plus souvent des

capacités de dénomination, de compréhension de lecture, de parole spontanée et de production de discours (Bartha-doering & Trinka, 2014). Des études ont cherché à définir le type de trouble de production du langage présenté par les patients avec ELT. Elles ont notamment montré que les patients présentent des déficits de dénomination tant auditive que visuelle (Hamberger & Tamny, 1999; Trebuchon et al., 2009). Il s'avère que le déficit est plus important chez les patients avec ELT gauche que droite (Trebuchon et al., 2009). Les auteurs vont plus loin dans la caractérisation de ces déficits de production langagière et les qualifient de **profil anomique** sous-tendus par une altération de l'accès lexical particulièrement marqué pour les mots peu fréquents (Drane et al., 2016; Mazur-mosiewicz et al., 2015; Poch et al., 2015; Trebuchon et al., 2009).

Les déficits cognitifs rencontrés par les patients souffrant d'épilepsie constituent un handicap dans le parcours scolaire et socio-professionnel. La chirurgie curative proposée aux patients avec ELT gauche peut mener à des déficits additionnels de mémoire verbale à différents degrés (Busch et al., 2016).

b. Les rythmes du cerveau

Les méthodes d'enregistrement EEG et sEEG reposent sur la notion de rythmes cérébraux. Ainsi, il nous a semblé important d'en définir les principes et les bases neurophysiologiques.

i. La découverte des rythmes cérébraux

H. Berger fut le premier à décrire les oscillations cérébrales à l'aide d'un encéphalogramme. Il définit le rythme « alpha » de large amplitude avec une rythmicité d'environ 10 cycles/s qu'il mit en lien direct avec la fermeture des yeux du sujet éveillé au repos, et le rythme « beta » de plus petite amplitude présent quand les yeux sont ouverts. Il

tenta de lier des « processus intellectuels » aux fluctuations EEG. Depuis ces travaux princeps, des activités oscillatoires ont été documentées dans le cerveau de nombreux mammifères et dans des gammes de fréquences très larges.

ii. Le rythme gamma

En 1942, Adrian rapporte que l'application de substances odorantes sur la muqueuse olfactive du chat donne naissance à un train d'oscillations compris entre 30 et 60Hz pendant toute la durée du stimulus (Adrian, 1942). Les auteurs démontrent que l'activité à 40Hz est une propriété basique du fonctionnement cérébral en étudiant les patterns temporels caractéristiques de 40 à 80Hz sur l'EEG du bulbe olfactif et du cortex chez le lapin ou le chat éveillés (Freeman & Schneider, 1982). Depuis ces premiers travaux sur les modalités sensorielles chez l'animal, les variations de rythme gamma ont été largement étudiées dans le cadre de diverses fonctions cognitives (mémoire, attention, langage...) chez l'Homme (Lachaux et al., 2012).

1. Bases neurophysiologiques

Les bases neurophysiologiques de l'activation EEG durant l'éveil ont commencé à être comprises depuis les travaux pionniers de Moruzzi et Magoun (Moruzzi & Magoun, 1949). Ces chercheurs ont réussi à transformer les rythmes EEG de grande amplitude et basses fréquences en fréquences plus rapides et de faible amplitude, proches de celles observées pendant l'éveil, suite à des stimulations de noyaux de la formation réticulée chez le chat. Ils interprètent cette variation d'EEG comme une conséquence d'évènements négatifs *i.e.* la suppression des ondes lentes induisant un aplatissement de l'EEG provoqué par les stimulations, et non comme une « activation ». Les premiers arguments en faveur d'une augmentation de l'excitabilité apparaissent grâce à l'analyse des potentiels de champ proche

évoqués par la stimulation de fibres pré-thalamiques pendant la stimulation réticulaire (Dumont & Dell, 1960). La notion d'activation induite par stimulation réticulaire était soulignée par des données montrant une excitabilité synaptique accrue dans les noyaux thalamiques et au niveau des projections corticales. Par la suite, de nombreuses études ont rapporté la présence de rythmes de 20 à 40 Hz durant des conditions de vigilance augmentée chez divers mammifères aux cours de tâches sensori-motrices variées. Ces études suggèrent que les rythmes haute fréquence pourraient constituer un bon marqueur de « l'éveil cortical » au sens large, indépendamment de la tâche cognitive réalisée.

Comment sont générées les activités rythmiques haute fréquence ? Deux hypothèses proposent qu'elles soient liées à des **propriétés neuronales intrinsèques** ou à la **coopération de neurones distincts** n'ayant pas, individuellement, de propriétés oscillatoires intrinsèques. Ces deux mécanismes peuvent coexister et les arguments *in vivo* et *in vitro* plaident en faveur de ces deux hypothèses.

Llinàs et ses collaborateurs ont montré que des rythmes à 40Hz peuvent être générés par les propriétés membranaires intrinsèques de neurones épineux éparses enregistrés *in vitro* dans la couche 4 du cortex frontal du cochon (Llinas 1991). Ainsi, ces neurones ne se limitent pas à l'intégration passive de l'information mais ils jouent également un **rôle actif** dans la transmission de l'information. Ce changement conceptuel est aussi lié à la découverte de dizaines de canaux membranaires dont les cinétiques temporelles d'activation sont très variées et déterminent la façon dont un neurone répond à une entrée. Les conductances voltage-, ligand-, ion- et second messenger- dépendantes confèrent aux neurones un large répertoire de réponses électriques, incluant des activités oscillatoires possibles dans différentes fréquences. Les canaux potassiques sont particulièrement importants dans la détermination de l'excitabilité corticale globale en contrôlant l'intervalle entre les potentiels d'action. Toutes

ces propriétés expliquent en partie que les interneurons corticaux GABAergiques répondent préférentiellement et avec une haute précision temporelle à des entrées dans la bande gamma tandis que les cellules pyramidales répondent avec stabilité à des entrées dans des fréquences plus faibles.

Par ailleurs, il est important de préciser que tout courant transmembranaire mène à des changements de voltage intracellulaires et extracellulaires, c'est ce qu'on appelle les Potentiels de Champs Locaux (PCL ou *Local Field Potentials* (LFP) en anglais) (Buzsáki et al., 2016). Les caractéristiques des PCL, telles que l'amplitude et la fréquence, dépendent de plusieurs composantes de propriétés diverses du tissu cérébral. Les courants ioniques générés par les potentiels d'action contribuent aux PCL *via* le potentiel d'action lui-même mais aussi les phénomènes d'hyperpolarisation membranaires qui suivent le potentiel d'action : c'est la notion de **contribution des potentiels d'action aux PCL** (Buzsáki et al., 2016). Cette contribution a diverses implications importantes dans la régulation de la communication des neurones. D'une part, l'augmentation des potentiels d'action génère un spectre fréquentiel avec une distribution de puissance qui dépend de la composition des cellules actives. Également, l'augmentation de la fréquence de potentiel d'action et de la synchronie augmentent la puissance spectrale, surtout pour les AHFs mais aussi dans une certaine mesure pour les activités basses fréquences. Ainsi, l'augmentation de la puissance dans les AHFs peut être considérée comme un index de la synchronie des potentiels d'action. Une autre caractéristique est que la puissance haute-fréquence possède une composante spatiale restreinte dans le sens qu'elle n'augmente que dans les couches du cortex où la densité en corps cellulaires et en terminaisons axonales est haute. De plus, la puissance haute-fréquence, qui reflète largement l'activité des potentiels d'action, varie en concordance avec les composantes des PCL qui émanent des potentiels post-synaptiques et d'autres fluctuations de

voltage membranaire non liés aux potentiels d'action. Enfin, la puissance haute-fréquence des PCL extracellulaires fournit un accès indirect aux potentiels d'action en sortie des neurones. Ainsi, il est intéressant de souligner que les informations fournies par les **PCL à haute-fréquence** sont importantes pour lier le **niveau macroscopique fourni par les enregistrements EEG et l'activité de décharge des assemblées neuronales au niveau microscopique** (Buzsáki et al., 2016).

Si les études *in vitro* ont démontré que les neurones sont capables de décharger de façon rythmique isolément, l'enregistrement des neurones *in vivo* dans un cerveau intact montre moins d'auto-rythmicité. Le comportement des neurones au sein de populations neuronales semble fortement dépendant de mécanismes liés à l'organisation des réseaux de neurones. A l'échelle des réseaux, la genèse des activités gamma est soumise à la forte influence des interneurons inhibiteurs. Plus précisément, les réseaux d'interneurones inhibiteurs GABAergiques participent à la sélectivité des réponses neuronales, par le biais de l'**inhibition latérale** qui permet de supprimer l'activité des neurones excitateurs voisins (Buzsáki & Draguhn, 2004). C'est la balance entre des forces opposées, comme l'inhibition *via* le système des interneurons inhibiteurs et l'excitation *via* le système des cellules principales (ou pyramidales) qui confère la **flexibilité** nécessaire aux calculs complexes liés à l'activité cérébrale et qui donne naissance à un comportement rythmique. La fréquence de l'oscillation dépend de la durée moyenne de l'inhibition ; si l'inhibition est établie grâce aux interneurons équipés de récepteurs GABA_A, la fréquence d'oscillation correspond à la bande gamma 40-100 Hz. Ces interneurons sont distribués de façon ubiquitaire dans le cerveau, ainsi, il n'est pas surprenant d'observer des oscillations gamma dans presque toutes les structures cérébrales. La littérature indique qu'aucun neurone n'est à lui seul responsable de l'initiation ou du maintien de l'oscillation ; chacun apporte une contribution au rythme, il

s'agit du résultat d'une **coopération globale** des constituants du réseau. Lorsqu'un pattern collectif émerge, il contraint le décours temporel des potentiels d'action de chaque cellule individuelle à cause de l'inhibition collective générée (Buzsáki & Draguhn, 2004).

Il est proposé que la communication entre deux sites neuronaux se fasse par couplage et découplage des sites générateurs d'oscillations. Ainsi, la propagation des oscillations rapides dépend probablement de la synchronisation des interneurons dans la région cible.

2. Relation entre l'activité EEG et la cognition : focus sur l'étude les activités haute fréquence durant des tâches langagières

Le point d'orgue de la relation entre l'activité EEG et la cognition repose sur l'idée de la **temporalité**, aussi appelée chronométrie mentale. L'information temporelle a été largement utilisée chez l'Homme pour valider des modèles de psychologie expérimentale ou de neurosciences computationnelles afin de définir la séquence d'opérations mentales nécessaires à la production de la réponse à un stimulus. Dans ce cadre, l'excellent rapport signal sur bruit de la sEEG permet de visualiser les modulations des activités haute fréquence (AHF) à l'échelle d'un essai et de corrélérer sa latence et sa durée avec les performances comportementales essai par essai (Lachaux et al., 2012).

L'étude d'une fonction cognitive spécifique à l'Homme, telle que le langage, a limité la compréhension de mécanismes neuronaux sous-jacents en comparaison à d'autres fonctions cognitives majeures partagées par plusieurs espèces. Crone *et al.* découvrent que les AHF fournissent un index intra-sujet plus robuste et localisable que les basses fréquences (Crone et al., 2006; Flinker et al., 2018). D'autre part, il a été démontré que les AHF sont corrélées avec le taux de décharge des potentiels d'action dans le cortex humain (Mukamel et al., 2005). Elles sont enregistrables *via* les électrodes intracrâniennes uniquement (sEEG ou EcoG). Elles

ont permis aux chercheurs d'avoir accès aux dynamiques temporelles fines d'activation des sites échantillonnés et de déterminer si les aires cérébrales sont engagées dans la tâche en séquence ou en parallèle.

Jusqu'à récemment, les connaissances sur le réseau du langage humain étaient issues des études cliniques et des études de neuro-imagerie non-invasives (IRMf et TEP principalement et EEG et MEG de façon moins fréquente). Ces études ont permis de dissocier les traitements du langage en plusieurs composantes distinctes et de les lier à des régions spécifiques et à des étapes cognitives particulières. Cependant, une limite méthodologique principale de ces investigations non-invasives est qu'elles ne combinent pas une résolution temporelle et spatiale suffisantes pour faire le lien entre l'anatomie fonctionnelle et les modèles psycholinguistiques.

Ainsi, les AHF sont utilisées comme index d'activation corticale avec une précision temporelle adéquate pour comparer les décours temporels des activations corticales de différentes aires du langage au travers de l'étude de plusieurs fonctions langagières (la dénomination d'objets visuels, la répétition de mots prononcés, la compréhension de phrases et des tâches diverses de perception de la parole). Ces études mettent en évidence des patterns spatio-temporels d'activation en accord avec des dynamiques de traitement en cascade (Lachaux et al., 2012). Les études de la dénomination d'image ont montré une progression sérielle d'activation qui peut être associée aux étapes cognitives distinctes de perception, d'analyses sémantiques et de production de la parole (définies plus précisément dans la section 1.c.iv) (Dubarry et al., 2017).

c. La production du langage

i. Modèles psycholinguistiques et cognitifs de la production de mots

Les modèles de la production du langage s'accordent sur le fait qu'elle est composée de trois niveaux fondamentaux : l'accès au sens, à la forme et l'articulation. Les tâches comportementales demandées aux sujets pour étudier la production de la parole sont essentiellement la génération de mots, *i.e.* le sujet produit un maximum de mots en respectant un critère choisi, ou la dénomination orale d'images, *i.e.* le sujet prononce le mot correspondant à l'image qui lui est présentée.

Après traitement et intégration des caractéristiques visuelles du stimulus, la plupart des modèles psycholinguistiques s'accordent sur le fait que quatre étapes sont essentielles et nécessaires à la production du mot cible (Figure 1) (Caramazza & Coltheart, 2006; P. Indefrey & Levelt, 2004; Levelt, 1999). Afin de faciliter le récit, prenons l'exemple de la production du mot *LAPIN* après présentation d'un dessin correspondant. La récupération sémantique fait suite à l'intégration des informations visuelles. Elle consiste en la **récupération des informations conceptuelles** de l'objet identifié telles que sa fonction, sa couleur, sa forme... Par exemple, le fait qu'il s'agisse d'un animal familier (car rencontré fréquemment dans nos régions), d'une proie qui possède de grandes oreilles *etc.* Selon les auteurs, l'information conceptuelle peut être récupérée par des traits sémantiques décomposables (Caramazza & Coltheart, 2006; Dell & O'Seaghdha, 1992) ou comme une unité indivisible (Roelofs, 1997). La récupération des informations conceptuelles est suivie de l'**accès lexical** qui consiste en la sélection du mot ou du lemme (unité autonome constituante du lexique d'une langue) correspondant à la description sémantique. La sélection est compétitive : la description sémantique mène à l'activation de plusieurs mots sémantiquement liés. Ainsi, il peut arriver que l'un d'être eux soit sélectionné de façon erronée, par exemple *hamster* pour *LAPIN* ;

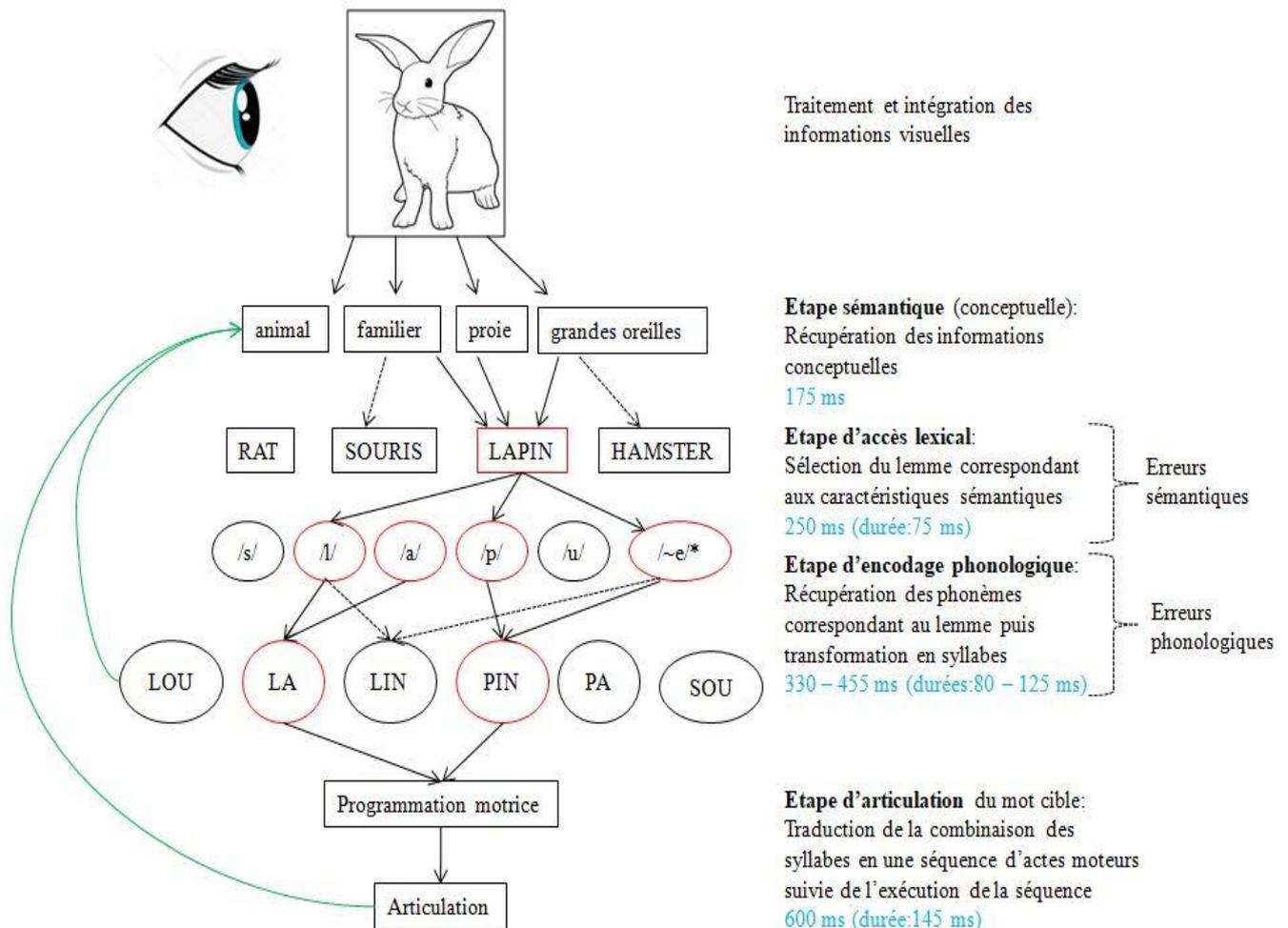


Figure 1 : Représentation des étapes cognitives nécessaires à la production d'un mot

Les éléments encadrés en rouge représentent les sélections pour une production correcte. Les pointillés indiquent les deux grands types d'erreurs possibles : sémantique ou phonologique. Les flèches vertes représentent les boucles de vérification. Les latences de chaque étape cognitive sont indiquées en bleu, avec leur durée entre parenthèse. Cette chronométrie est issue du modèle d'Indefrey et Levelt (2004).

* d'après l'adaptation SAMPA de l'alphabet phonétique international

on parle alors d'**erreur ou paraphrasie sémantique**. Le processus de sélection se déroule dans une partie du lexique mental qui est lié au niveau conceptuel et qui contient les informations grammaticales des mots (P. Indefrey, 2011). La distinction entre ces deux étapes n'est pas toujours claire dans les modèles, certains auteurs parlent même de niveau lexico-sémantique (Dell & O'Seaghdha, 1992). Une fois que le lemme est sélectionné, les propriétés auditives du mot sont récupérées, *i.e.* son codage lexico-phonologique. Il s'agit de l'étape d'**encodage phonologique** définie par la production de la forme phonologique du mot sélectionné *i.e.* la récupération des phonèmes qui composent le lemme. La récupération de la forme phonologique du mot n'est pas holistique : l'accession aux segments se fait séparément, ils sont ensuite assemblés. Des erreurs d'assemblage sont à l'origine des **erreurs dites phonologiques**. Cette étape est suivie par la transformation des phonèmes récupérés en syllabes et la récupération des informations prosodiques (syllabification). La combinaison des phonèmes et syllabes à produire est traduite en une séquence d'actes articulatoires (encodage phonétique) induisant l'activation des aires motrices et de l'appareil articulatoire (**articulation**). En parallèle de ces étapes, un mécanisme de **supervision de l'action** vise à contrôler les processus de production de la parole au niveau de la syllabification (boucle interne) et au niveau de l'articulation du mot (boucle externe). La boucle externe résulte du fait que l'articulation du langage a pour but de produire des sons entendus par le destinataire du message mais aussi entendus par l'émetteur. Ces feedbacks audio-moteurs sont très importants pendant l'acquisition du langage et permettent la comparaison la sortie auditive produite à celle attendue. Le feedback auditif est utile pour la vérification et la correction des erreurs produites. Une fois la parole expérimentée, il est moins utilisé dans la production de la parole, il n'est pas pour autant totalement inhibé. Les feedbacks issus des deux boucles sont comparés au concept sémantique initial afin de vérifier l'exactitude des étapes engagées.

Bien que ce modèle cognitif fasse consensus, il demeure des divergences sur le nombre, le type, l'organisation de chaque étape et les liens entre elles. La mesure de la latence de production de mots suite à la présentation d'une image mène à des modèles chronométriques qui délimitent, conjointement aux données computationnelles et électrophysiologiques, la durée des étapes de traitement nécessaires à l'accomplissement de la tâche (P. Indefrey & Levelt, 2004; P. Indefrey, 2011; Levelt, 1999). En moyenne, les sujets initient leur réponse verbale 600 à 1 200 ms après présentation du stimulus. Dans les cas les plus rapides, la préparation conceptuelle prend 175 ms. Elle est suivie par la sélection lexicale 250 ms après la présentation de l'image. La récupération phonologique s'effectue à 455 ms et l'articulation autour de 600 ms post-stimulus. La durée de ces étapes dépend des variantes de la tâche, du contexte de l'image et autour de la présentation de l'image, de sa qualité, la familiarité de l'objet présenté et de la fréquence lexicale du nom de l'objet (P. Indefrey, 2011).

ii. Organisations anatomique et fonctionnelle de la production du langage

Il est communément admis que le langage, étant une fonction cognitive de haute complexité, repose sur une organisation cérébrale tout aussi complexe. Des études récentes montrent comment les différentes aires cérébrales contribuent aux étapes cognitives nécessaires au traitement du langage. Nous savons que le langage est supporté par des réseaux à grande échelle d'aires corticales distribuées au travers des lobes occipital, temporal, pariétal et frontal principalement dans l'hémisphère spécialisé pour le langage (Price, 2010). Ainsi, la fonction langagière repose également sur des connexions inter et intra-hémisphériques.

En 2007, Hickok et Poeppel proposent le **modèle à double voie** du traitement de la parole (Figure 2) (Hickok & Poeppel, 2007). Ce modèle se base sur des données issues de tâches impliquant la présentation de sons de parole (perception et reconnaissance de la parole) mais il est aussi transposable aux processus impliqués dans la production du langage. Dans ce modèle, la **voie ventrale** supporte les multiples niveaux de calcul et de représentation nécessaires aux **processus lexico-sémantiques**. Elle sous-tend la compréhension orale, depuis la reconnaissance et l'accès aux informations phonologiques jusqu'à l'accès aux concepts lexico-sémantiques associés. Cette voie inclut des routes multiples jusqu'à l'accès lexical qui sont implémentées par des canaux parallèles **bilatéraux**. La voie **dorsale** est le siège de l'**intégration sensori-motrice**, similairement à l'attribution d'un rôle d'intégration sensori-motrice à la voie dorsale visuelle. La nécessité d'une intégration audio-motrice dans le traitement du langage s'argumente grâce aux études prouvant que les systèmes sensoriels participent également à la production de la parole (modèle de Wernicke) et que l'apprentissage de la parole passe essentiellement par un apprentissage moteur avec une entrée sensorielle (*cf.* boucle externe définie précédemment). Le point d'origine anatomique de ces voies est le gyrus temporal supérieur (GTS) bilatéral qui réalise l'analyse spectro-temporelle et le traitement phonologique du signal acoustique dans le cadre d'une tâche d'écoute de la parole. La mise en relation des phonèmes avec les concepts sémantiques se fait principalement dans les Gyri Temporaux Médian (GTM) et Inférieur (GTI) bilatéraux. L'intégration somato-sensorielle du son de parole se fait dans les aires pariéto-temporales, l'insula antérieure, le cortex prémoteur et le Gyrus Frontal Inférieur (GFI) avec une spécialisation hémisphérique majoritairement gauche.

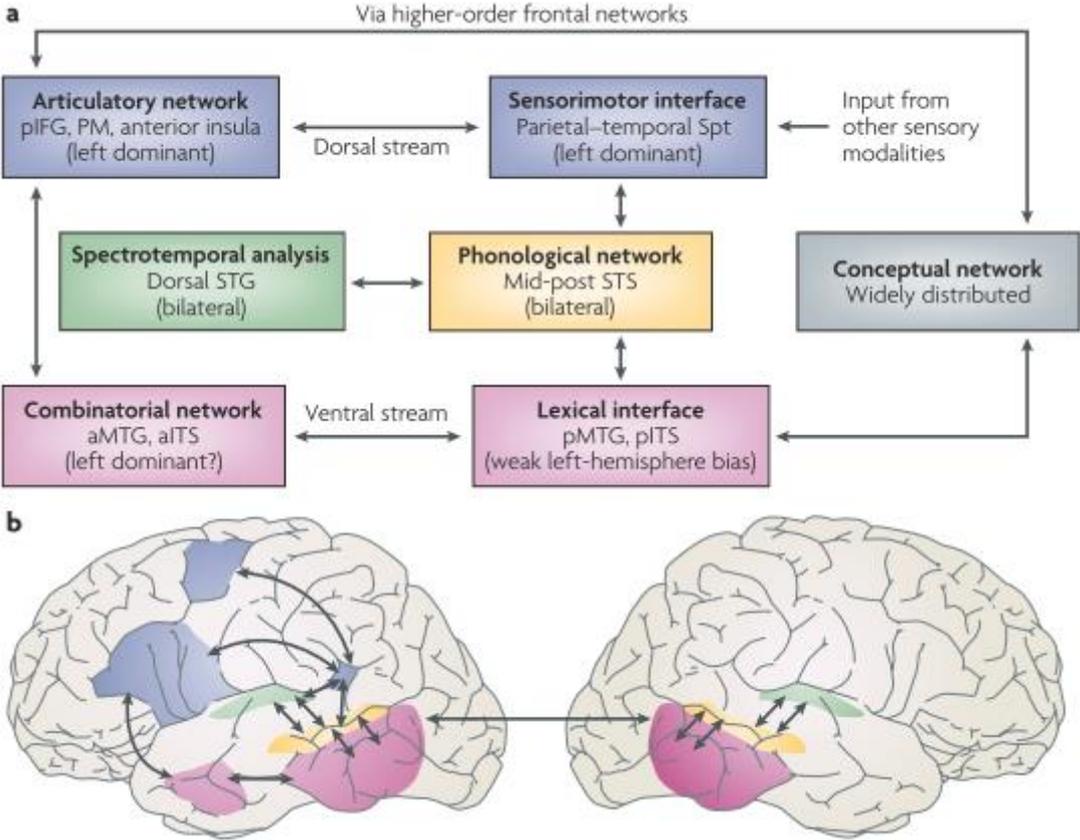


Figure 2 : Représentation du modèle à double voie (figure issue de (Hickok & Poeppel, 2007))

Plus récemment, Hickok a proposé une représentation computationnelle de la neuro-anatomie sous-jacente la production du langage (Hickok, 2012). Ce modèle vise à regrouper les visions psycholinguistiques et celles du contrôle moteur en faisant l'hypothèse que les représentations sensorielles auditives soient principalement syllabiques et ciblent des processus haut-niveau et que les représentations somato-sensorielles soient phonémiques, ciblant des processus bas-niveau. Comme dans les modèles cognitifs, la sélection et la planification motrices sont faites pour correspondre aux cibles sensorielles ; elles sont donc soumises à une boucle de contrôle interne. L'intégration sensorimotrice s'achève au niveau de la jonction temporo-pariétale supérieure pour les systèmes haut-niveau et au niveau du cervelet pour les systèmes bas-niveau.

iii. Organisation anatomique du réseau du langage

Dans deux revues de la littérature répertoriant des études menées en IRMf et en TEP, C. Price met en évidence une concordance entre les aires cérébrales activées pendant la perception de la parole et celles engagées dans sa production (Price, 2010, 2012) (Figure 3). Les études mettent en avant l'implication des parties ventrale et dorsale de la *pars opercularis*, la partie ventrale du Gyrus SupraMarginal (GSM) et la partie postérieure du *Planum Temporale* (PT) dans la production de la parole (Price, 2010).

La littérature permet de déterminer de façon plus précise les aires cérébrales activées préférentiellement dans les différentes étapes cognitives menant à la production de phrases ou de mots (Price, 2012) (Figure 3). Il est démontré les régions postérieures des cortex temporaux inférieurs et médians sont impliqués dans la récupération des mots.

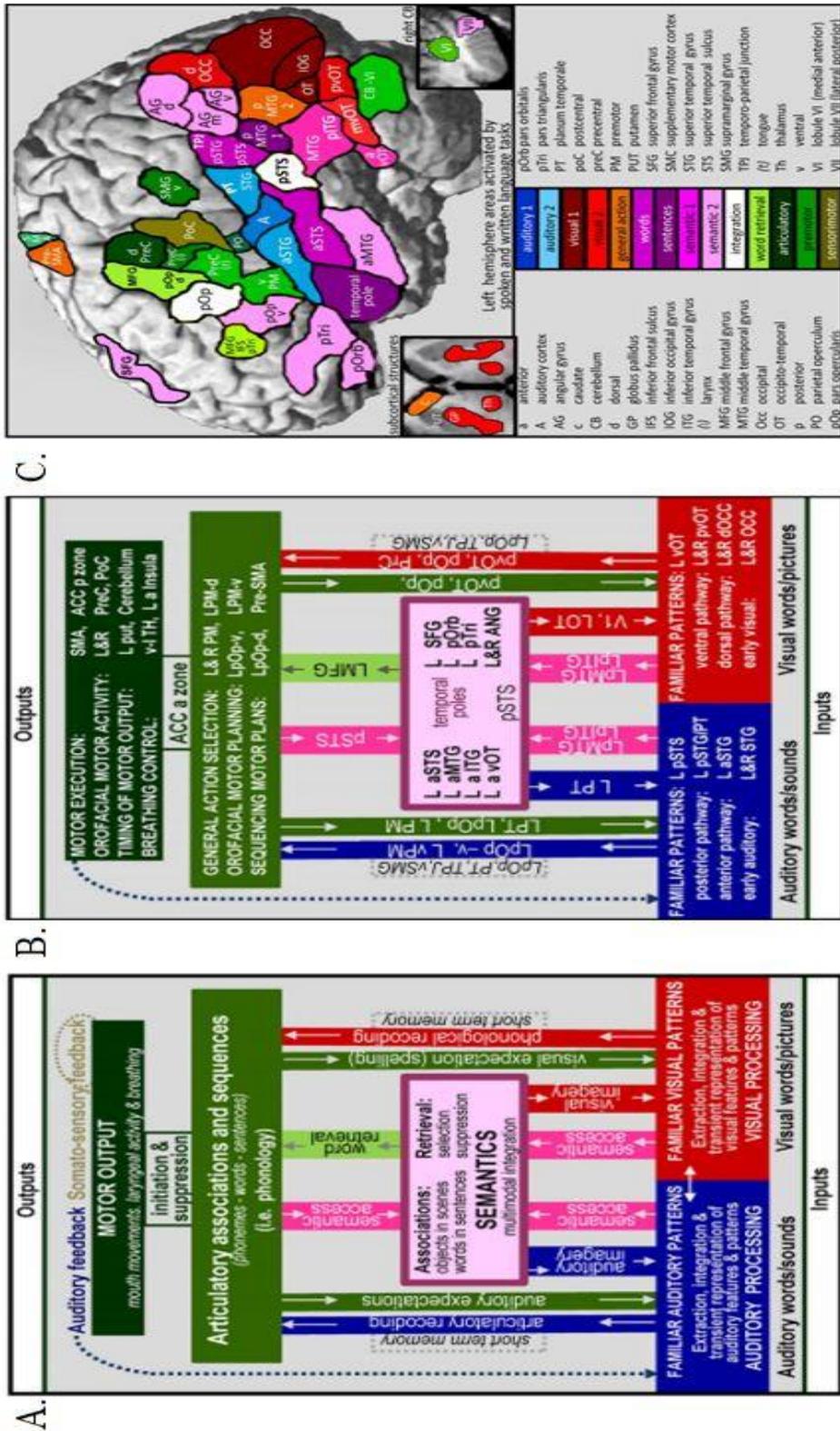


Figure 3 : Résumé des étapes cognitives (A) et des aires cérébrales (B et C) impliquées dans le traitement du langage (figures issues de (Price, 2012))

Cadre théorique - La production du langage

Si la récupération du mot est plus difficile, les régions dorsales du gyrus temporal supérieur et le gyrus cingulaire antérieur sont engagés. La planification de l'articulation des mots sélectionnés, *i.e.* l'étape qui précède la production des mots en tant que telle, passe par l'implication des portions ventrales de la *pars opercularis* et du cortex prémoteur mais aussi d'aires corticales engagées dans d'autres modalités motrices. La production des sons de parole implique une activité sensorimotrice dans les régions pré- et post-centrales contrôlant les muscles orofaciaux, ceux liés à l'activité laryngée, la phonation et le contrôle volontaire de la respiration. Enfin, il est important de mentionner les bases cérébrales du feedback audio-moteur pendant la production du langage. A partir des données de la littérature, il est spéculé que le monitoring auditif commencerait par la création d'un modèle interne de la parole entendue dans les parties postérieures de la *pars opercularis* et du Sillon Temporal Supérieur (STS) qui se transforme en imagerie auditive *via* l'activation du GTS et du PT avec une diminution de l'implication des aires auditives au fur et à mesure que les prédictions sont précisées (Price, 2012). Le cadre anatomo-fonctionnel fournit par C. Price est le plus actuel et constitue une base communément employée par les auteurs du domaine depuis sa publication.

iv. Dynamiques temporelles dans la production du langage

Comme nous l'avons vu précédemment, les modèles psycholinguistiques définissent une série d'étapes suffisantes et nécessaires pour produire correctement un mot cible. Ces étapes se déroulent dans un enchaînement temporel précis et complexe puisqu'elles peuvent se chevaucher ; c'est ce à quoi nous faisons référence lorsque nous parlons de **dynamique temporelle** des processus cognitifs liés au langage. Etudier la dynamique temporelle d'un processus cognitif revient à faire la concordance entre les dynamiques cognitives et corticales. Pour cela, les méthodes de neurophysiologie (MEG, EEG et sEEG) occupent une place de choix, chacune avec des avantages et inconvénients qui leur sont propres.

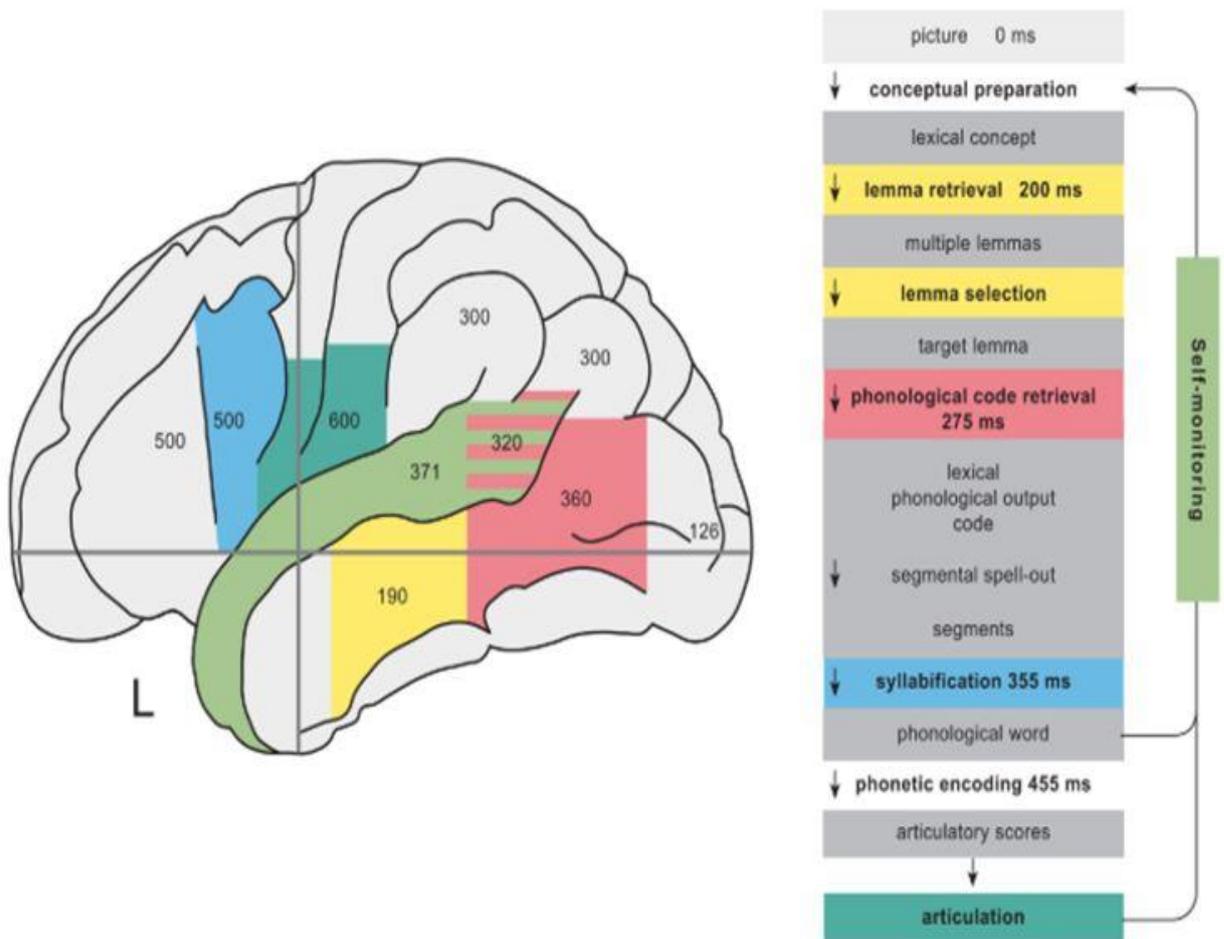


Figure 4 : Représentation schématique du dérours temporel de l’activation des aires cérébrales impliquées dans la production de mot à gauche et du dérours temporel des étapes cognitives menant à la dénomination d’image à droite (issue de (Indefrey, 2011))

Cadre théorique - La production du langage

En général, ces études ont pour but de déterminer si l'enchaînement des étapes cognitives impliquées dans la production du langage est **sérial**, *i.e.* chaque étape se suit strictement sans se chevaucher, sans possibilité de simultanéité, ou **en parallèle**, *i.e.* les étapes se suivent dans un ordre défini et se chevauchent, suggérant une interaction entre elles.

La première étude de la production du langage utilisant la MEG fut réalisée par Salmelin *et al.* en 1994 (Salmelin et al., 1994). Les auteurs ont comparé les activations à l'échelle du cerveau entier dans trois conditions : une tâche de dénomination d'image à voix haute, silencieuse et la visualisation passive de dessins représentant des objets du quotidien. Les auteurs ont montré que l'engagement des aires corticales se fait depuis les lobes occipitaux aux lobes temporaux et frontaux de façon bilatérale. La plus grande distribution d'activité est retrouvée durant la dénomination à voix haute tandis que les régions associées au langage réagissent plus faiblement ou avec une latence plus longue pendant la dénomination silencieuse ou la visualisation passive. L'actualisation du modèle d'Indefrey et Levelt (2004) inclut la revue d'études MEG menées jusqu'en 2011 (P. Indefrey, 2011). Elle valide le modèle avec des données plus récentes en incorporant deux corrections mineures qui portent principalement sur la précision du rôle du GFI gauche. En effet, l'implication du GFI dans l'étape de syllabification semble se focaliser à sa partie dorsale uniquement et les autres parties seraient engagées dans l'encodage phonétique et/ou la programmation articulatoire. Précisément, les activités cérébrales mises en évidence montrent une implication temporo-frontale et de régions péri-sylviennes gauches (Figure 4) (P. Indefrey, 2011). En premier, le cortex temporal médian est impliqué dès 190 ms après la présentation d'un stimulus puis la jonction temporo-pariétale autour de 275 ms. Le GTS est actif 371 ms post-stimulus, le GFI dorsal à 500 ms, enfin la dernière activation rapportée se trouve dans les régions pré et post-centrales dorsales autour de 600 ms.

Plus récemment, une revue de la littérature s'est intéressée à documenter les études qui ont suivi celle de Salmelin *et al.* en les interprétant *via* les modèles cognitifs proposés par Indefrey et Levelt, Hickok et en se basant sur le cadre anatomo-fonctionnel de Price (Hickok, 2012; P. Indefrey & Levelt, 2004; Munding et al., 2016; Price, 2012). Les résultats des études rapportées sont globalement en accord avec l'ordre et le décours temporel d'activation proposés dans le modèle Indefrey et Levelt (2004). Pourtant, en appliquant le filtre spatial de ce modèle, il semblerait que les données ne s'expliquent pas complètement par un modèle sériel puisque des effets sont rapportés dans des aires associées à des traitements « haut niveau » à des latences précoces, correspondant à celles des traitements perceptuels. Il en est de même pour les activités liées à la récupération phonologique, la sélection lexicale et la programmation de l'acte moteur. Par ailleurs, l'application du masque anatomo-fonctionnel de Price n'est pas plus concluante : le séquençage des latences fonctionnelles est très différent de celui rapporté par les études (avec également des latences plus précoces, éloignées du modèle sériel).

Enfin, la comparaison des interprétations des études au modèle d'Hickok montre qu'il n'y a pas de pattern séquentiel d'activation et une implication plus précoce du GFI par rapport à ce qui est attendu par le modèle. L'étude conclut qu'il n'est pas possible, en l'état actuel de la littérature, d'affirmer ou d'infirmer les modèles cognitifs et anatomo-fonctionnel actuels. Pour faciliter les comparaisons entre études et les répliques, les auteurs préconisent d'harmoniser les tâches, les protocoles et les analyses utilisés et de développer davantage les analyses au niveau individuel. Ainsi, les études disponibles menées en MEG ne permettent pas de déterminer de façon claire si les dynamiques temporelles de la production des mots sont sérielles ou parallèles.

Les études qui utilisent l'EEG pour investiguer le décours temporel d'activation cérébrale liée à la production de mot reposent essentiellement sur l'analyse des Evoked Response Potentials (ERP ou potentiels évoqués). Les travaux semblent s'accorder sur un décours temporel d'engagement des aires cérébrales pour l'amorçage de la récupération du lemme autour de 200 ms après présentation de l'image avec une durée estimée à 270-290 ms pour sa sélection. L'encodage phonologique dure de 275 à 400 ms post-stimulus ; le marqueur électrophysiologique utilisé pour le repérer est la N200 dont les auteurs mesurent les différences de latence et d'amplitude. Enfin, les processus d'encodage phonétique et de planification de l'articulation commenceraient un peu après 350 ms post-stimulus (Ganushchak et al., 2011; P. Indefrey, 2011). Les effets mesurés probablement en lien avec les processus perceptuels précédents sont supposés se dérouler entre 100 et 150 ms après la présentation du stimulus. Cette dynamique temporelle est en accord avec celle proposée par Indefrey et Levelt. Là encore, les estimations disponibles des débuts et des durées de chaque composante ne fournissent pas de conclusion en faveur ou non d'un ordre sériel ou parallèle des sous-étapes cognitives de la production de mot.

L'avènement des travaux électrophysiologiques de la production de la parole a mené les chercheurs à s'intéresser à la dynamique temporelle spécifique de certaines sous-étapes. Une revue de littérature a porté son intérêt sur le décours temporel de la sélection lexicale (Strijkers & Costa, 2011). Les auteurs répondent à la nécessité de faire correspondre directement le modèle temporel d'Indefrey et Levelt aux explorations du décours temporel mêlant les données issues de la chronométrie en tâches de dénomination d'images et les mesures précises d'ERPs. Ils concluent que l'accès lexical est initié 200 ms post-stimulus, confirmant le modèle d'Indefrey et Levelt. En revanche, la durée de la sélection lexicale

proposée dans le modèle est sujette à discussion puisque les études rapportent des latences variant de 75 à 180 ms.

Les méthodes de neuroimagerie et de neurophysiologie précédemment citées fournissent des données extrêmement informatives sur les étapes cognitives et l'architecture cérébrale sous-jacentes la production du langage. Pourtant, elles sont soumises à des contraintes de résolution temporelle et/ou spatiale et sensibles aux artefacts électromyographiques générés par les muscles articulateurs bien avant le début de la parole. Ces limites ne sont pas retrouvées si on analyse les signaux enregistrés en intracérébral (sEEG ou ECoG) (Llorens et al., 2011). Une revue de la littérature met en commun les travaux menés en sEEG et en ECoG chez des patients épileptiques pharmaco-résistants durant des tâches de production de la parole. L'induction de la parole est faite de façon auditive (les sujets doivent répéter du matériel linguistique entendu, faire des associations de mots, les définir ou de la génération de verbe) ou visuelle (les participants dénomment des images d'objets communs à voix haute ou en silence, reconnaissent des mots ou les lisent). Globalement, la production d'un mot induite par une entrée visuelle engage la région baso-temporale (BT) gauche, qui inclut le gyrus fusiforme et le GTI, juste après les traitements visuels *i.e.* autour de 200 ms post-stimulus. Ainsi, cette région est probablement impliquée dans l'étape lexico-sémantique et la reconnaissance de l'image. En parallèle des activations de BT gauche, la partie postérieure du GTM et les parties médiane et postérieure du STS sont mises en jeu. Le GFI, les aires péri-rolandiques et le GSM sont impliquées entre 500 et 800 ms post-stimulus (Figure 5). Les auteurs comparent ces résultats à ceux obtenus avec les autres techniques et remarquent quelques points de divergence.

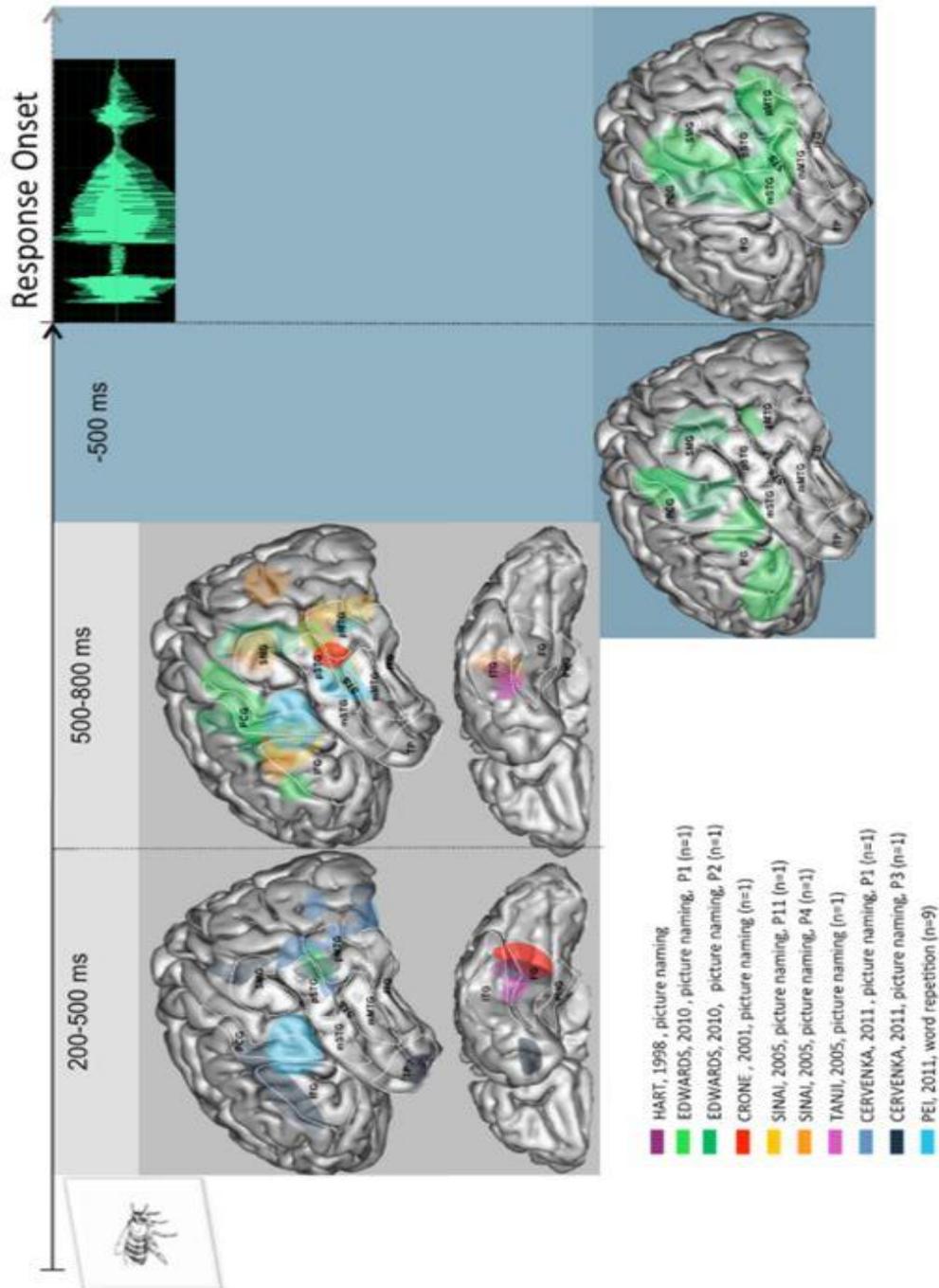


Figure 5 : Résumé des activités rapportées dans les études sEEG qui traitent de la production du langage induite par un stimulus visuel (figure issue de (Llorens et al., 2011))

Contrairement aux études MEG qui démontrent des activités précoces (150-250 ms post-stimulus) dans le cortex temporal moyen, les travaux sEEG ne dévoilent qu'une implication du gyrus temporal postérieur. D'autre part, le rôle des aires frontales n'est pas mis en avant de la même façon. Des activations cérébrales sont détectées précocement dans les aires péri-rolandiques (environ 200 ms post-stimulus) comme dans les études MEG. Cette latence est plus rapide que celle en lien avec l'étape d'articulation rapportée par Indefrey et Levelt. Les auteurs ne concluent pas sur le rôle associé à cette activité mais proposent qu'elle constitue un argument contre une vision strictement sérielle des processus en lien avec la production de mot. Enfin, le GFI est actif à une latence correspondant à l'étape de syllabification, contrairement à ce qui a été démontré dans les études IRMf et TEP (Price, 2010).

La très bonne qualité du signal sEEG permet d'appliquer des traitements du signal de haute précision tels que les analyses essai par essai (Dubarry et al., 2017; Lachaux et al., 2012). Ainsi, il a été montré que les données moyennées et analysées essai par essai fournissent des perspectives différentes du décours temporel de l'activité électrique cérébrale. Il s'avère que l'activité moyennée obtenue durant la dénomination d'images ressemble à celle observée précédemment, avec l'impression d'un enchaînement sériel des étapes cognitives. En revanche, l'analyse du même signal essai par essai gomme le chevauchement temporel, sauf dans les cortex sensoriels. Un plus faible chevauchement temporel est observé dans la voie ventrale et l'activité semble être moins latéralisée à gauche dans la voie dorsale (avec des co-activations modérées à droite). Les auteurs concluent que cette méthode d'analyse révèle des limites dans l'attribution d'un caractère parallèle à l'organisation des étapes constituant le processus de production de la parole (Dubarry et al., 2017).

Les résultats obtenus par les principales mesures d'activité cérébrale dressent un socle anatomo-fonctionnel s'axant autour des régions temporo-frontales respectivement péri-

sylviennes et péri-rolandiques impliquées dans la production de la parole. La littérature actuelle ne permet pas de conclure en faveur d'un enchaînement sériel ou parallèle des étapes cognitives nécessaires à la production du langage. Il est tout de même globalement admis que tous les traitements ne peuvent pas se faire en même temps et que certains processus de planification du discours procèdent de manière incrémentale et séquentielle, au moins partiellement. Effectivement, il est difficilement envisageable que la forme phonologique du mot puisse être planifiée avant que la récupération lexicale du mot ait été établie. Nous mettons également en exergue les difficultés de comparaison des résultats entre les études exploitant différents aspects de l'activité neurale d'une part, et des résultats obtenus avec la même technique mais des tâches comportementales différentes. Le défi pour avancer dans cette question sera de dégager une vue intégrée et claire des dynamiques cérébrales sous-jacentes la production du langage.

v. La question de la latéralisation du langage

Dans les précédentes parties, nous faisons référence à la spécialisation hémisphérique de certaines sous-étapes cognitives impliquées dans la production du langage. La notion de spécialisation inter-hémisphérique fait appel au concept de latéralité qui se définit comme l'importance de la distinction gauche-droite du corps dans la position et le fonctionnement de certains organes ou membres. Elle fait également écho à l'utilisation préférentielle d'une main plutôt que l'autre. En neurosciences, la latéralité cérébrale repose sur le fait que les hémisphères cérébraux puissent présenter des asymétries anatomiques mais aussi qu'ils traitent différemment les informations en provenance et à destination de l'hémichamp controlatéral ; on parle d'**asymétrie fonctionnelle**.

Dans le cas du langage, le concept de latéralisation hémisphérique émerge grâce aux travaux de P. Broca dans les années 1860. Il prouve par des corrélations entre la localisation

de lésions cérébrales et les dysfonctionnements de la fonction langagière associés que la production langagière est sous-tendue, au moins en partie, par le GFI gauche qui deviendra plus tard l'« aire de Broca ». Il détermine que l'aire de Broca est le siège du langage articulé dont une lésion induit une aphasie. De plus, il corrèle la manualité à la supériorité de l'hémisphère gauche chez les droitiers (Broca, 1861, 1865). Peu après, les études de K. Wernicke vont dans ce sens et confèrent à la partie postérieure du GTS gauche un rôle prédominant dans la compréhension du langage ; cette région prendra par la suite de nom d'« aire de Wernicke ». Dans la même lignée, Jules Déjerine corrèle des troubles de la lecture et de l'écriture à des lésions de la partie inférieure de gyrus pariétal gauche. Il ressort de ces travaux l'idée d'une asymétrie hémisphérique favorable à l'hémisphère gauche et la notion de « **dominance inter-hémisphérique gauche** » des fonctions cognitives telles que le langage. Également, ces études reposant sur la méthode anatomo-clinique mènent à la notion de lien direct entre une structure cérébrale et un déficit fonctionnel qui suggère l'existence d'une **spécialisation régionale** et d'une **conception localisationniste** de l'organisation cérébrale sous-jacente aux fonctions cognitives.

L'arrivée des méthodes permettant d'analyser les processus cérébraux impliqués dans le langage *in vivo* a permis l'émergence de modèles reposant sur une **conception distribuée** des aires du langage. A partir de là, il a été possible de parler de spécialisation fonctionnelle par l'interaction de deux (ou plusieurs) régions cérébrales. Actuellement, il est possible de déterminer les réseaux globaux impliqués dans une tâche linguistique, aussi appelé réseau suffisant pour réaliser la tâche. En outre, les modèles basés sur les études lésionnelles mettent en évidence les substrats anatomiques nécessaires à un processus particulier (Price, 2000).

L'observation des processus cérébraux lors de tâches langagières grâce à la neuroimagerie a également permis de passer d'une vision dichotomique de dominance presque stricte de l'hémisphère gauche sur le droit à la possibilité d'un **mode coopératif** entre

les deux hémisphères (Marcela Perrone-bertolotti et al., 2016; Tzourio-Mazoyer et al., 2016). L'asymétrie fonctionnelle s'apparente à une spécialisation, latéralisation ou prédominance plutôt qu'à une dominance hémisphérique. Ainsi, le traitement du langage est le résultat de l'activité conjointe d'aires anatomiques distantes qui constituent des réseaux fonctionnels qui interagissent aussi avec d'autres systèmes. Les réseaux fonctionnels sont distribués différemment entre les hémisphères et la communication inter-hémisphérique est permise par les fibres commissurales (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; Marcela Perrone-bertolotti et al., 2016; Tzourio-Mazoyer et al., 2016).

Les contributions des hémisphères dans le traitement du langage sont considérées comme différentes du fait qu'ils traitent l'information différemment. L'hémisphère gauche serait plus à même d'effectuer des traitements analytiques et locaux tandis que l'hémisphère droit traiterait l'information de façon holistique et globale (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; Marcela Perrone-bertolotti et al., 2016; Tzourio-Mazoyer et al., 2016). L'hémisphère droit interviendrait dans le traitement des aspects paralinguistiques, *i.e.* impliquant des canaux de communication employés seuls ou pour compléter le langage, et pragmatiques, *i.e.* les éléments de langage qui font sens uniquement dans le contexte de leur utilisation, la compréhension et la production de la prosodie, la compréhension des métaphores, proverbes, sarcasmes et plus globalement de la charge émotionnelle portée par la parole mais aussi dans l'interprétation de composantes pré-lexicales, lexicales et post-lexicales dans la reconnaissance visuelle des mots. La genèse de la parole se ferait par assemblage phonologique analytique dans l'hémisphère gauche et de façon holistique dans l'hémisphère droit. Ainsi, l'hémisphère droit serait responsable de l'expression orale automatique et involontaire. Par ailleurs, dans le modèle actuel de l'organisation anatomo-fonctionnelle produisant la parole, la voie ventrale est distribuée bilatéralement, en particulier la fonction lexico-sémantique (Hickok, 2012). De son côté l'hémisphère gauche semble spécialisé dans la

production du langage articulé et le traitement des fonctions linguistiques telles que la phonologie et la syntaxe ; il est le siège principal de la voie dorsale (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015; Hickok, 2012; Marcela Perrone-bertolotti et al., 2016; Tzourio-Mazoyer et al., 2016).

Même si la majorité des individus possède un hémisphère gauche spécialisé pour le langage, il y a une certaine variabilité de représentation du langage : on parle alors de **spécialisation atypique** du langage. Dans la population des patients épileptiques, les spécialisations atypiques du langage sont plus largement représentées que dans la population saine (30% contre 15% ; Figure 6) (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015). Au total, il existe trois patterns de spécialisation hémisphérique : spécialisation gauche, droite ou répartie entre les deux hémisphères. L'existence de ces patterns atypiques repose sur des mécanismes de plasticité cérébrale ou de réorganisation des aires du langage (Figure 6). Il peut s'agir d'un transfert strict des compétences d'un hémisphère à l'autre (inter-hémisphérique), d'un transfert partiel ou de l'attribution de la spécialisation fonctionnelle à des régions voisines dans le même hémisphère (intra-hémisphérique). Des facteurs interindividuels peuvent prédire la prévalence des représentations atypiques du langage tels que l'âge de début de la maladie, le genre, la taille, le type et la localisation de la ZE, l'étendue de la sclérose hippocampique et le type de chirurgie pratiquée (Baciu & Perrone-Bertolotti, 2015). Les auteurs soulignent également qu'il existe des facteurs intra-individuels et certaines méthodologies qui peuvent influencer la représentation hémisphérique du langage tels que le type de tâche langagière utilisé, les paradigmes, stimuli et les paramètres de l'IRMf pendant la tâche. Il est donc primordial de prendre en compte ces considérations avant de déterminer la spécialisation hémisphérique des patients (et des sujets sains, en général).

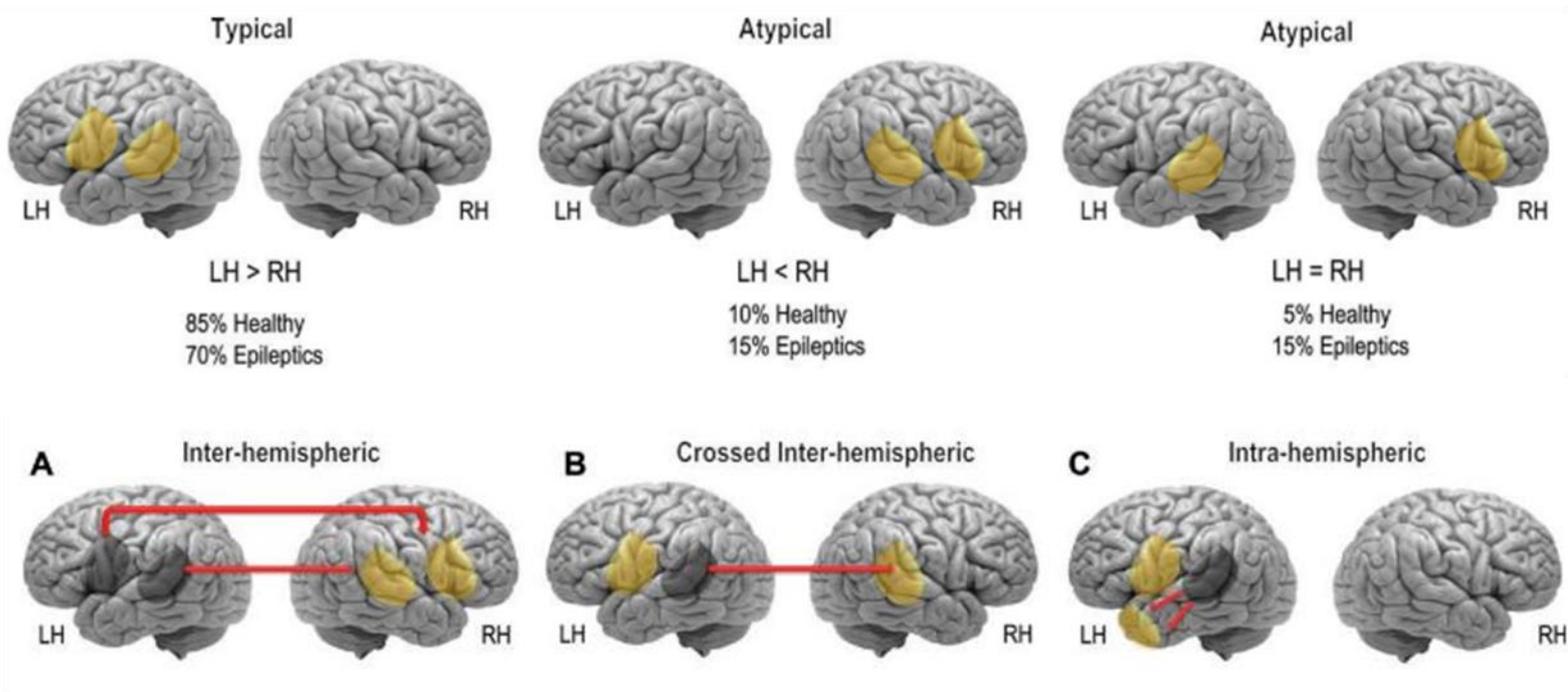


Figure 6 : Spécialisations typiques et atypiques du langage et les processus possibles de réorganisation de la représentation du langage (figures issues de (Baciu et al., 2015))

d. Rééducations des troubles de la production du langage

i. L'aphasie vasculaire : modèle pathologique privilégié dans l'étude des déficits de la production du langage

L'étude des déficits d'accès lexical dans la production du langage repose principalement sur l'investigation du modèle aphasique. L'aphasie est la perte ou la déficience acquise du système linguistique suite à une affection du système cérébral (Benson, 1996). L'aphasie peut atteindre toutes les modalités de traitement du langage avec des degrés de sévérité variables. Plusieurs domaines peuvent être atteints : lexical, sémantique, phonologique, morphosyntaxique ou pragmatique. Ainsi, la population aphasique est hétérogène de par les caractéristiques des profils linguistiques influencés par la localisation et la taille de la lésion cérébrale. La cause la plus fréquente d'occurrence de l'aphasie est l'accident vasculaire cérébral (AVC) dans l'hémisphère gauche (spécialisé pour le langage) ; près d'un tiers des personnes ayant subi un AVC présente une aphasie (Kiran & Thompson, 2019).

Les aphasies sont classées en fonction de leur expression. Les aphasies « non fluentes » regroupent quatre types d'aphasie qui se distinguent par leur niveau de sévérité : l'aphasie globale, l'aphasie de Broca, l'aphasie transcorticale mixte et l'aphasie transcorticale motrice. Le point commun de ces types d'aphasie est la réduction quantitative (diminution du débit de parole) et qualitative du langage (diminution ou omission de l'usage de la syntaxe). Les aphasies « fluentes » regroupent quatre types d'aphasie : l'aphasie de Wernicke, l'aphasie de conduction, l'aphasie transcorticale sensorielle et les aphasies anomiques. Le point commun de ces déficits est un trouble du langage acquis caractérisé par un langage spontané fluent. Une atteinte de la voie ventrale (lésions temporo-frontales) entraîne un trouble de la compréhension et/ou une atteinte sémantique alors qu'une atteinte de la voie dorsale (lésions

temporo-pariétales) est responsable d'un trouble de la répétition reflétant une atteinte de la mémoire de travail audio-verbale et/ou d'un trouble de l'encodage phonologique.

ii. Les protocoles de rééducation de l'aphasie

1. Définition des troubles lexicaux

Les troubles lexicaux ou anomies sont une caractéristique transversale des aphasies car ils sont présents dans pratiquement toutes les aphasies sous des formes et des degrés de sévérité différents. Les paraphasies peuvent être classées en deux grandes catégories : sémantiques ou phonologiques (déjà définies en section 1.c.i). Mais aussi, il est possible de dissocier les erreurs de chaque catégorie avec plus de granularité.

La production de la parole est sujette à l'apparition d'erreurs de façon inhérente. Le locuteur n'ayant pas d'aphasie produit des erreurs majoritairement phonologiques (70%) et près d'un tiers de lapsus sémantiques (Gatignol & Rousseau, 2017). Par conséquent, on parle de troubles lexicaux dans l'aphasie lorsque l'occurrence des erreurs est élevée et que les erreurs sont d'une plus grande sévérité *i.e.* la distance (sémantique ou phonologique) entre les erreurs et le mot cible est plus grande par rapport au locuteur « normal ». Les deux types de paraphasies sont associés à des perturbations dans deux étapes cognitives distinctes. Les auteurs ont montré, grâce à des mesures électrophysiologiques pendant des tâches de dénomination, que des différences entre des sujets contrôle et des patients aphasiques apparaissent entre 100 et 250 ms pour ceux qui produisent des paraphasies sémantiques et plus tardivement (après 270-300 ms) chez les patients produisant des erreurs phonologiques (Laganaro et al., 2009, 2011).

En plus des paraphasies sémantiques et phonologiques, il est possible d'observer de difficultés momentanées dans la récupération d'un mot : il s'agit du **manque du mot**. Ce type d'erreur est caractérisé par l'incapacité de récupérer le mot correspondant à un concept connu par le locuteur. Il a également accès à certains traits phonologiques du mot tels que sa longueur et son premier phonème. Chez le locuteur sans déficit, ce trouble apparaît principalement pour des mots peu fréquents, en revanche, dans le cadre de l'aphasie, il est aussi retrouvé pour des mots communs. L'**aphasie dite anomique** est caractérisée par un défaut d'accès lexical malgré un discours fluent et une préservation de la grammaire et de la syntaxe (Sabadell et al., 2018). Les processus cognitifs impactés lors du manque du mot ne sont pas encore clairement établis (Gatignol & Rousseau, 2017). Une hypothèse est que le déficit surviendrait au moment de l'accession à la forme phonologique du mot et non au niveau de l'accès aux informations sémantiques et syntaxiques puisque les sujets ont des connaissances sémantiques et sur la catégorie grammaticale du mot cible. Ainsi, l'anomie serait induite par une atteinte au niveau de la voie dorsale. Une alternative propose que le manque du mot retrouvé dans l'aphasie soit le résultat d'un échec lexico-sémantique plutôt que lexico-phonologique. De plus, il est proposé que les erreurs sémantiques et les manques du mot trouvent une origine lexico-sémantique commune : les paraphasies sémantiques surviendraient lorsque des compétiteurs sémantiques sont co-activés alors que les erreurs d'omission seraient en relation avec une absence de compétiteur sémantique. Dans ce cas, le déficit résulterait d'une atteinte au niveau de la voie ventrale.

2. Protocoles de rééducation de l'aphasie anomique : choix et efficacité

Les années 80 ont vu le début des investigations systématiques de la rééducation de l'anomie. Un de leur objectif est d'analyser les conditions qui facilitent la production des mots en cas de présence d'une anomie. Il est rapidement mis en évidence que les techniques d'ébauches phonologiques ou graphémiques, les contextes ou associations sémantiques améliorent les performances des patients aphasiques de façon transitoire si ces techniques ne sont proposées qu'une seule fois ; à plus long terme si les patients sont exercés de façon répétée (Howard, Patterson, Franklin, Orchard-lisle, et al., 1985; Howard, Patterson, Franklin, Orchard-Lisle, et al., 1985). Un large éventail d'interventions orthophoniques s'est développé, se définissant en fonction du degré de sévérité de l'atteinte, des perspectives de récupération et du profil sémiologique (Sabadell et al., 2018).

Dans le cadre des aphasies fluentes, et plus précisément de l'aphasie anomique, les techniques de facilitation auraient un effet limité à 24 heures (Howard, Patterson, Franklin, Orchard-lisle, et al., 1985), c'est en utilisant des stratégies multimodales et hiérarchisées combinant écriture et production orale que l'efficacité serait durable (Sabadell et al., 2018). Deux grands types de stratégies thérapeutiques ont été investiguées : les **stratégies phonologiques** ou **sémantiques**. Les procédures phonologiques incluent des exercices sur la forme du mot (exploration des caractéristiques phonologiques, écriture du mot avec aide, verbalisation avec estompage des facilitations, lecture à voix haute et rappel différé). Les procédures sémantiques s'appuient sur l'étude des traits sémantiques des items travaillés (exploration des items atypiques et sémantiquement liés, désignation, appariement mot-image et dénomination).

La détermination du type de thérapie le plus efficace/adapté aux troubles langagiers des patients pose problème puisque plusieurs cohérences et incohérences sont relevées dans la littérature. Il persiste des désaccords sur la meilleure stratégie à adopter : cibler les capacités langagières restantes ou se focaliser sur le déficit spécifique (Jacquemot et al., 2012). Par exemple, il a été montré que les traitements sémantiques améliorent les performances des patients avec des déficits sémantiques et lexico-sémantiques (*idem* pour les approches phonologiques proposées à des patients avec déficits phonologiques). Pourtant, bien que ces études suggèrent que la thérapie doit être ajustée à l'atteinte cognitive spécifique de chaque patient, il a été démontré que des traitements combinant des approches sémantiques et phonologiques sont efficaces. De plus, des traitements phonologiques peuvent améliorer les performances de patients présentant des atteintes sémantiques et inversement (Jacquemot et al., 2012). Par conséquent, les approches de traitement destinées à répondre à des atteintes spécifiques semblent avoir des répercussions qui s'élargissent à d'autres étapes cognitives. Il est notamment souligné que certaines tâches dites sémantiques incluent la présentation orale ou écrite de la forme du mot ou un feedback de l'expérimentateur impliquant l'activation des niveaux phonologiques et/ou orthographiques (il en est de même pour les tâches dites phonologiques) (Jacquemot et al., 2012). Par conséquent, la plupart des thérapies n'implique pas strictement un seul processus même si elles n'incluent qu'une tâche puisque les tâches demandées requièrent le recrutement d'un certain nombre de processus complexes, sans qu'il soit possible de dire à quel processus le changement observé peut être imputé. Par ailleurs, il est important de prendre en compte qu'il existe une variabilité de réponse à un même entraînement proposé à des patients présentant des déficits similaires en termes de type et de sévérité. Ainsi, deux revues de la littérature concluent que la relation entre le type de thérapie et son efficacité n'est pas établie et que les procédures sémantiques et phonologiques sont

toutes deux potentiellement utiles dans le traitement de l'aphasie (Jacquemot et al., 2012; Wisenburn & Mahoney, 2009).

D'autre part, l'étendue lexicale des effets des traitements trouve des résultats incohérents dans la littérature. Une méta-analyse propose que les effets se limitent généralement aux items travaillés pendant la séance (Wisenburn & Mahoney, 2009). Mais des études mettent en évidence des effets de généralisation à d'autres items que ceux travaillés pendant la rééducation (Jacquemot et al., 2012). Le choix et le nombre de ces items sont donc déterminants pour que le patient puisse transposer les effets de la thérapie à sa vie quotidienne. Ainsi, l'objectif des thérapies est de cibler la partie la plus large du lexique en fonction de la sévérité du trouble rencontré. Par ailleurs, l'intensité est un facteur essentiel à l'efficacité de la thérapie (Gatignol & Rousseau, 2017; Jacquemot et al., 2012). Elle se définit par le nombre total d'heures, le nombre de séances par semaine et elle est modulée par le nombre d'items traités et leur répétition. Du point de vue du nombre d'items travaillés, des travaux ont démontré que le nombre de mots récupérés après une thérapie est supérieur lorsque le traitement inclut un plus grand nombre d'items (Laganaro et al., 2006).

iii. Les bases neurales sous-jacentes la rééducation du langage

La bonne connaissance du réseau anatomo-fonctionnel du langage normal et pathologique mène à chercher des réponses quant aux processus lors de plasticité cérébrale mis en jeu par la rééducation du langage. Encore une fois, il y a deux volets à investiguer. D'un côté, les méthodes de neuroimagerie mettent en évidence les réseaux anatomiques modifiés, de l'autre, les techniques de neurophysiologie montrent les modifications de dynamique temporelle des activités cérébrales. La plasticité cérébrale induite par une thérapie du langage n'a jamais été étudiée chez les patients épileptiques pharmaco-résistants, nous ferons donc référence à la littérature sur cette question dans le cadre de l'aphasie vasculaire.

Les études sur les capacités de réorganisation du cerveau ont été enrichies en premier lieu par les travaux menés sur les modèles animaux de récupération suite à des lésions cérébrales ainsi que par les études focalisées sur les apprentissages sensoriels et moteurs d'une variété de mammifères. L'extension de ces études aux circuits neuronaux humains a permis de mieux comprendre les capacités dynamiques permettant un remodelage tout au long de la vie intimement lié à l'expérience de l'individu. La récupération du langage suite à un AVC n'est pas un processus linéaire. Les plus grands changements de l'architecture cérébrale du langage apparaissent dans les étapes précoces de la récupération, la neuroplasticité continue pendant la phase chronique et lorsque les processus de réparation neurophysiologiques sont largement entamés. Finalement, nous pouvons dégager trois étapes de récupération : deux phases précoces (aiguë et subaiguë) et une phase chronique. Les patients inclus dans les études s'intéressant aux processus cérébraux associés à la récupération du langage sont dans la phase d'aphasie **chronique**, qui peut durer des mois voire des années. Dans cette phase, les changements physiologiques de réparation des tissus sont terminés, il reste néanmoins la possibilité d'induire des mécanismes qui facilitent la plasticité cérébrale et qui sont adaptables grâce aux stimulations issues de l'environnement (Kiran & Thompson, 2019). La plasticité cérébrale des patients atteints d'aphasie post-AVC est influencée par des facteurs intrinsèques (âge au moment de l'AVC, volume de la lésion et sa localisation, la physiologie vasculaire et/ou l'intégrité de la matière blanche) et des facteurs extrinsèques.

La récupération de l'aphasie est un processus complexe qui implique des modifications cérébrales facilitatrices ou non pour la fonction langagière. Le traitement de l'aphasie se focalise sur la restauration ou la réorganisation de la fonction supportées par des changements cérébraux bénéfiques. Dans ce contexte, la compréhension du lien entre les mécanismes neuronaux et la thérapie proposée, de la manière d'induire une plasticité

cérébrale bénéfique et des limites des mécanismes mis en jeu est primordiale pour le développement de nouveaux traitements efficaces, pour améliorer les thérapies existantes et pour prédire la réponse au traitement (Crosson et al., 2019).

1. Mesurer la plasticité cérébrale induite par une thérapie du langage grâce à la neuroimagerie

Les études de neuroimagerie permettent de distinguer si les effets des traitements proposés reflètent des processus de restauration de la fonction ou des processus de réorganisation et ainsi de conjecturer si les patients réapprennent les mots réussis ou s'ils réactivent des informations qui n'étaient plus accessibles (Crosson et al., 2019). Le débat sur la dissociation entre restauration et réorganisation induite par une thérapie est actuel. D'un côté la **restauration** de la fonction langagière laisse supposer sa « ré-activation » *via* des processus cognitifs qui étaient présents avant la perturbation et qui seraient « ré-empruntés » après la thérapie. Du point de vue de l'activation des aires cérébrales associées, cela supposerait une ré-activation des régions initialement actives pendant la production langagière, ou du moins, des aires périlésionnelles si les lésions cérébrales les ont atteintes. D'un autre côté, la **réorganisation** de la fonction induite par une rééducation du langage suppose la création d'une voie de suppléance en remplacement de celle qui était empruntée avant le déficit. Ainsi, la thérapie servirait à permettre l'émergence de nouvelles stratégies cognitives menant au même résultat qu'avant déficit. Cela se refléterait par l'activation de régions cérébrales non spécifiquement sollicités dans les tâches de production langagière. La vérité pourrait se situer entre les deux : par l'émergence de nouvelles stratégies compensatoires reposant sur des aires cérébrales non spécifiques *a priori* dans la production langagière pour soutenir la restauration d'activité dans les régions péri-lésionnelles. Il est à

supposer qu'il existe une dynamique entre la restauration de la fonction et la création de voies compensatoires.

Les changements structuraux induits par les thérapies du langage ont moins été investigués dans la littérature. Une étude a montré que des effets robustes et durables de la *Melodic Intonation Therapy* (MIT) sont associés à une augmentation du nombre de connexions et du volume du faisceau arqué droit. Les études récentes supportent l'idée que la récupération de l'aphasie repose sur des changements de la substance blanche cérébrale (Crosson et al., 2019). En revanche, il existe peu de travaux sur les modifications de la substance grise après rééducation du langage.

En général, les études cartographient les activations cérébrales pendant une tâche impliquant des fonctions langagières afin de visualiser les changements du réseau du langage avant *versus* après la rééducation. Les cartographies sont faites pour une fonction langagière d'intérêt et comparées à des conditions contrôle. Par ailleurs, il est possible de mesurer l'activité cérébrale de repos afin d'en tirer des mesures de changement des connexions fonctionnelles entre aires cérébrales en les comparant avec l'activité avant la rééducation (Crosson et al., 2019).

Les différents types de thérapies induisent des patterns de plasticité cérébrale variés qui mettent en jeu différemment l'hémisphère gauche ou l'hémisphère droit (Van Hees et al., 2014). Il a notamment été démontré que des thérapies axées sur la récupération du mot s'accompagnent d'une augmentation de connectivité fonctionnelle dans l'hémisphère gauche tandis que la connectivité fonctionnelle dans le réseau sensori-moteur droit est augmentée suite à un autre type de thérapie *i.e.* l'*Action Observation Therapy* (Crosson et al., 2019)). Ainsi, la restauration de l'activité dans la région périsylvienne gauche ou la réorganisation fonctionnelle des structures de l'hémisphère droit pourrait dépendre du type de thérapie

utilisé. Une étude de Johnson *et al.* a examiné l'activité cérébrale de 16 régions d'intérêt chez 26 patients en IRMf durant une tâche de dénomination d'images avant et après 12 semaines de traitement sémantique (Johnson *et al.*, 2019). Les auteurs ont comparé ces résultats à ceux d'un groupe de 10 patients contrôles qui n'ont pas reçu le traitement et 17 sujets sains. Les résultats montrent une augmentation significative de l'activité corticale principalement chez les patients qui ont répondu favorablement au traitement (les patients présentant moins d'effet ou n'ayant pas suivi la thérapie présentent moins de variation d'activité corticale globale). Les GFI bilatéraux des patients étaient plus actifs que ceux des sujets sains tandis que les gyri angulaires bilatéraux étaient moins recrutés par les patients avant le traitement. Après la thérapie, l'activité dans les GFI bilatéraux et le Gyrus Frontal Moyen (GFM) droit des patients était supérieure à celle des sujets sains. Les auteurs concluent que l'effet bénéfique prédominant de la thérapie est associé à une réorganisation des aires traditionnellement impliquées dans le langage à gauche et leurs homologues à droite, avec une implication particulière des régions associées aux processus phonologiques et sémantiques/exécutifs.

Récemment, des protocoles de rééducation du langage ont intégré des méthodes de stimulation appliquées sur les régions cérébrales mises en évidence par les méthodes de neuroimagerie (Cappa, 2011). Il s'agit de protocoles incluant des séances de stimulation magnétique transcrânienne répétée (TMSr pour l'abréviation anglaise) ou de stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS pour l'abréviation anglaise). Il y a plusieurs types d'approche : la stimulation excitatrice des régions périlésionnelles gauches en soutien de la récupération du langage ; l'inhibition des régions de l'hémisphère droit connues pour entraver la récupération ; la combinaison de l'excitation de l'hémisphère gauche et l'inhibition de l'hémisphère droit ; la facilitation des processus compensatoires dans les régions homologues à droite des aires atteintes à gauche *via* stimulation excitatrice ou la stimulation des régions

non-langagières *per se* mais pertinentes dans la production de la parole *e.g.* les régions motrices (Cappa, 2011; Crosson et al., 2019). Les effets des stimulations sont étudiés depuis peu et sur des échantillons encore faibles, mais elles semblent fournir un adjuvant intéressant pour augmenter les effets des thérapies de l'aphasie. Il reste encore beaucoup à comprendre sur les effets à long-terme, les paramètres optimaux de stimulation, le transfert des effets observés en laboratoire dans la communication quotidienne *etc.*

Les méthodes de neuroimagerie permettent également de déterminer la localisation et le degré d'atteinte du réseau du langage et leur impact sur les systèmes fonctionnels, il s'agit d'un élément primordial pour la clinique qui place les limites de la plasticité cérébrale pouvant être induite par la thérapie. Les auteurs ont mis en évidence que des modifications d'activité cérébrale dans l'hémisphère gauche et les régions pariétales bilatérales suite à une thérapie prédisent les améliorations de dénomination et la diminution des erreurs associées alors que l'activité fonctionnelle de ligne de base est moins informative (Fridriksson, 2010). Plus récemment, une étude s'est penchée sur la prédiction de l'effet du traitement en se basant sur l'intégrité des réseaux de substance blanche mesurée par l'Imagerie par Tenseur de Diffusion (DTI) (Bonilha et al., 2016). Les auteurs ont effectué des scans d'imagerie de diffusion avant une thérapie de l'anomie impliquant les processus sémantiques et phonémiques. Ils ont montré qu'une meilleure intégrité globale de la substance blanche implique de plus grandes améliorations en dénomination. Ceci est probablement en lien avec le fait que les connexions initiales soient mieux conservées et qu'un plus grand nombre de connexions alternatives soit disponible pour une réorganisation de la fonction langagière. Plus localement, les résultats montrent qu'une intégration préservée du lobe temporal gauche est gage de plus grands bénéfices de la thérapie.

Certaines études de neuroimagerie ont cherché à déterminer les mécanismes de plasticité cérébrale sous-jacents le traitement de l'anomie de façon spécifique. Une étude montre une augmentation des activités cérébrales d'aires corticales qui ne sont typiquement pas impliquées dans les traitements langagiers (precuneus bilatéraux, cortex entorhinal et thalamus postérieur droits) suite à un traitement sémantique et phonologique. Ces résultats suggèrent que les processus et les régions non-linguistiques *a priori* puissent représenter une voie compensatoire (Fridriksson et al., 2007).

Comme précédemment mentionné, une thérapie principalement phonologique peut donner des améliorations comportementales autant dans des tâches de jugement sémantique que phonologique. Les auteurs mettent en évidence que de meilleures performances sont davantage associées à des activités dans l'hémisphère gauche que droit (préférentiellement pendant les tâches de jugement sémantique) (Rochon et al., 2010). Une autre étude reposant sur l'investigation des modifications cérébrales associées à la proposition d'une thérapie principalement phonologique et phonémique a montré que les patients améliorent à la fois leur précision et leur vitesse de dénomination avec des effets pouvant être retrouvés jusqu'à trois mois après (Nardo et al., 2017). L'amélioration immédiate et à long-terme des capacités de dénomination est associée à l'implication d'un réseau frontal large bilatéral incluant l'insula antérieure, le GFI et la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur ainsi que le cortex prémoteur gauche.

Des travaux se sont interrogés sur l'implication de réseaux cérébraux distincts sous-tendant les effets liés à une thérapie sémantique *versus* phonologique (Van Hees et al., 2014). Huit patients aphasiques ont été inclus dans un design de traitements alternés pendant 12 semaines (la moitié reposait sur la *Semantic Feature Analysis* (SFA) et l'autre moitié sur la *Phonological Components Analysis* (PCA)). Les résultats montrent que l'activité du noyau

caudé gauche avant traitement corrèle avec une plus grande efficacité de la SFA tandis que le recrutement du GSM gauche et du precuneus droit en post-thérapie est lié à une plus grande efficacité immédiate de la PCA. Ainsi, cette étude met en évidence que les processus de réorganisation cérébrales induits par une thérapie sémantique soient spécialisés à gauche alors qu'une thérapie phonologique induirait le recrutement bilatéral d'aires cérébrales.

Les recherches récentes sur la neuroplasticité induite par la thérapie du langage chez les patients aphasiques vasculaires ont permis de passer d'une vision de récupération strictement controlatérale de la fonction à celle de **mécanismes en interaction** dépendant de plusieurs facteurs tels que la taille et la localisation de la lésion ou la latence du début du traitement et son type (Cappa, 2011). Les résultats et leurs interprétations sont encore à affiner. Malgré le nombre conséquent de recherches en neuroimageire, la littérature ne fournit pas de conclusions généralisables sur les modifications cérébrales menant à des résultats comportementaux optimaux après une thérapie. Les effectifs inclus dans les études sont souvent réduits (2 ou 3 patients présentés en études de cas). Il est préconisé que les futurs travaux s'axent davantage sur l'identification des facteurs prédisant le type de traitement le plus à même de produire des résultats cliniques significatifs pour des patients présentant des symptômes et des patterns lésionnels similaires (Crosson et al., 2019). Malgré ces limites, un consensus semble émerger sur la relation entre de meilleurs résultats comportementaux et la **restauration** de la fonction langagière supportée par l'hémisphère **gauche** avec une implication **plus ambiguë** de l'hémisphère **droit**.

2. Revue de la littérature des études s'intéressant aux modifications des marqueurs temporels de la production du langage après rééducation

a. Résumé de l'étude

En complément des études de neuroimagerie permettant de localiser les modifications d'implication inter- et intra-hémisphériques des aires cérébrales, l'étude des variations d'amplitude et de latence des composantes temporelles d'activité cérébrales en lien avec la production du langage est importante pour mettre en évidence de possibles changements de chronométrie des processus cognitifs mis en jeu. Il s'agit de la méthode d'investigation de la neuroplasticité que nous avons choisi d'utiliser dans l'étude expérimentale suivante de cette thèse. Ainsi, le groupement des études précédentes sur le sujet occupe une place primordiale dans la construction de notre travail. Actuellement, il n'y a pas de revue systématique ou de méta-analyse sur le sujet.

Etant donné le faible nombre d'études trouvées dans les bases de données, nous proposons une revue systématique agrémentée de remarques et interrogations sur les travaux regroupés. Ils ont été sélectionnés à partir des bases de données de Google Scholar, PubMed et ScienceDirect sur la base de trois critères principaux : (1) ils incluent des patients présentant des déficits de production du langage (2) qui ont suivi une thérapie (3) dont les effets comportementaux et neurophysiologiques (EEG ou MEG) ont été évalués au moins deux fois. La construction de la revue se base sur les recommandations PRISMA (Liberati et al., 2009).

Le premier constat que nous avons fait est le faible nombre d'études correspondant aux critères (16) par rapport aux dizaines s'intéressant aux données obtenues par IRMf. En plus du faible nombre d'études, une grande hétérogénéité des approches est retrouvée

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

notamment en matière des thérapies utilisées et des méthodes d'évaluation comportementales et électrophysiologiques. Pour autant, il semble émerger une tendance au travers des études en faveur de l'implication préférentielle des régions temporales mésiales gauches entre 100 et 400 ms pendant les processus de production de la parole. Également, des études montrent que des modifications d'activité des aires postérieures du réseau du langage entre 150 et 600 ms seraient en lien avec de meilleurs bénéfices de la thérapie. Enfin, la mise en commun des conclusions de quelques études dévoile une implication possible bilatérale des régions frontales pour des processus précoces et tardifs à gauche (entre 100 et 470 ms) et pour des processus plus tardifs à droite (250-300 ms).

Ces résultats suggèrent que les thérapies du langage influencent les processus supportés par la voie ventrale dans des latences précoces et ceux reposant sur la voie dorsale pour des processus impliqués de façon plus tardive dans la production du langage. Néanmoins, la grande variabilité des thérapies et des méthodes d'évaluation utilisées pousse à être très précautionneux avec ces conclusions. La littérature actuelle en la matière ne permettant pas de dresser une description claire et précise des processus cognitifs impliqués.

b. Etude

Title : The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review.

Alexia Fasola¹, Agnès Trébuchon², F.-Xavier Alario³

¹ Institute of Language, Communication and the Brain (ANR-16- CONV-0002) – ILCB, Aix-Marseille Univ., France

² Aix Marseille Univ, INSERM, INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France

³ Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Marseille, France

Abstract

Background: In the past 20 years, there has been an increasing interest from clinicians and neuroscientists in the investigation of neural modifications linked to language therapy.

Objective(s): To chart the state of the art of the literature about how language therapy modifies electrophysiological and magneto-encephalographical activity.

Data sources: A systematic review of English articles using Google Scholar, Science Direct and PubMed databases. Additional studies were identified by searching the references of the selected empirical and review articles.

Study eligibility criteria, participants and interventions: Studies were included if: (1) the patients under study presented impairments in language production, (2) they underwent a language therapy and (3) neural recordings were performed at two or more different time points.

Results: Studies revealed a main recruitment of ipsilesional areas linked to improvement of language performances. Time windows where electrophysiological changes are related to enhancement of performance are between 150 ms and around 300 ms post stimulus onset in the case of language production tasks.

Limitations: Several limitations were found including the lack of clear description of patient's initial deficit, the heterogeneity of type of therapies, assessment tasks and measures.

Conclusions and implication of key findings: Changes in behavioral and neural activity induced by language therapy are not clearly demonstrated in the current literature using EEG and MEG recordings. However, the main part of reported studies showed relationship between increased performances and recruitment of the left hemisphere, especially left medial temporal areas. Further studies should be interested in clarifying time-windows preferably

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

impacted by language therapy in order to complete the available anatomo-functional descriptions based on IRMf and PET.

Introduction

Aphasia is an acquired language disorder caused by a lesion of the central nervous system. It manifests in complex phenotypes which can involve the phonological, semantic, syntactic, or pragmatic levels of processing, as well as the discursive and executive aspects of language. In a majority of cases, aphasia occurs after vascular injury. Language therapies are often proposed to patients in acute or chronic phase, however, neural recovery processes from aphasia remain poorly understood. Understanding how neural changes underlie aphasia treatment, how to induce such neural changes, and the limits of such plasticity is critical for developing effective new treatments, improving existing ones and predicting treatment response (Crosson et al., 2019). Understanding how neural changes underlie aphasia treatment also allows determining if plasticity mechanisms rely on restorative versus reorganizing processes, which in turn gives clues about possible compensatory strategies.

Since the 2000's there has been increasing interest from clinicians and neuroscientists in the investigation of neural modifications linked to language therapy. This trend is likely tied to improvements in neural measurement techniques (fMRI, EEG, MEG, DTI, PET...) which allow researchers to ask increasingly specific questions about complex cognitive processes. Advances in the management of post-stroke patients and better understanding of post-stroke spontaneous recuperation has also played a role (Jarso et al., 2014; Kiran & Thompson, 2019). It is notable that most of the available studies have used fMRI or PET recordings. These imaging techniques provide information about the neural localization of functional changes. There seems to be some consensus that the success of language therapy treatment is related to restored activations in the left hemisphere (Johnson et al., 2019). Johnson *et al.* also mentioned that effects linked to the therapy depend on various factors like the type of therapy used, the assessment task, *etc.* However, these studies does not currently allow generalizable conclusions about neural changes involved in optimal treatment outcomes

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

(Crosson et al., 2019). In addition, Crosson *et al.* in a systematic review about fMRI studies highlighted two missing points in the current literature: (1) larger trials emphasizing how to select optimal paradigms for individual aphasia treatment and (2) the development of a model taking into account the current knowledge for the daily clinical practice.

To increase the specificity of the interpretations and conclusions regarding language therapy, one option is to consider the order and the timing of the cognitive steps involved in language production. These are known to be critical for proper functioning (P. Indefrey & Levelt, 2004; P. Indefrey, 2011; Salmelin et al., 1994) and are typically studied with electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG). However, understanding about modifications in time course of language function after language therapy is not yet sufficient in the current literature (Laganaro et al., 2009). In that respect, a question review paper is relevant in order to better identifying the state of the art about temporal measures of neural changes following language therapy.

Here we report a systematic review of the literature on how language therapy modifies electrophysiological and magnetoencephalographical activity. This review will complement Crosson *et al.* (2019) where only one study based on high temporal resolution technique is mentioned. Our review was not dedicated to report studies about language perception deficits (*e.g.* studies about hearing loss), thus we grouped studies about language production disorders. Our goal is to assess whether the available reports clarify the link between electrophysiological and magnetoencephalographical changes and language therapy induced behavioral changes.

Methods

1. Eligibility criteria

Bibliographic searches were performed on Google Scholar, PubMed and Science Direct databases. The last systematic research was run on December 2018 and literature search was updated until June 2019.

The following keywords were used: *electrophysiology and language rehabilitation*, *electrophysiology and language therapy*, *electrophysiology and language remediation*, *electrophysiology and speech rehabilitation*, *electrophysiology and speech therapy*, *electrophysiology and speech remediation*. The search was performed systematically in the same way on the three online databases. We limited the research on the five first WebPages (*i.e.* 50 listings) whenever more results were provided (Figure 1). We included papers published in English from 2000 to December 2018.

Studies were included if : (1) the patients included presented impairments in language production, (2) they underwent a language therapy and (3) at least two neural measurements were performed in the course of their procedures. Eligibility assessment started with a title screening. If the title contained “neural changes” and “language therapy” (or synonyms), the abstracts were read. Review articles and book chapters were not to be included, but we hand-searched the references they cited for potentially eligible articles. We also hand-searched the references cited in the empirical papers that were to be included. We excluded studies with tDCS- or TMS-based therapies, to focus our research on behavioral therapy effects alone.

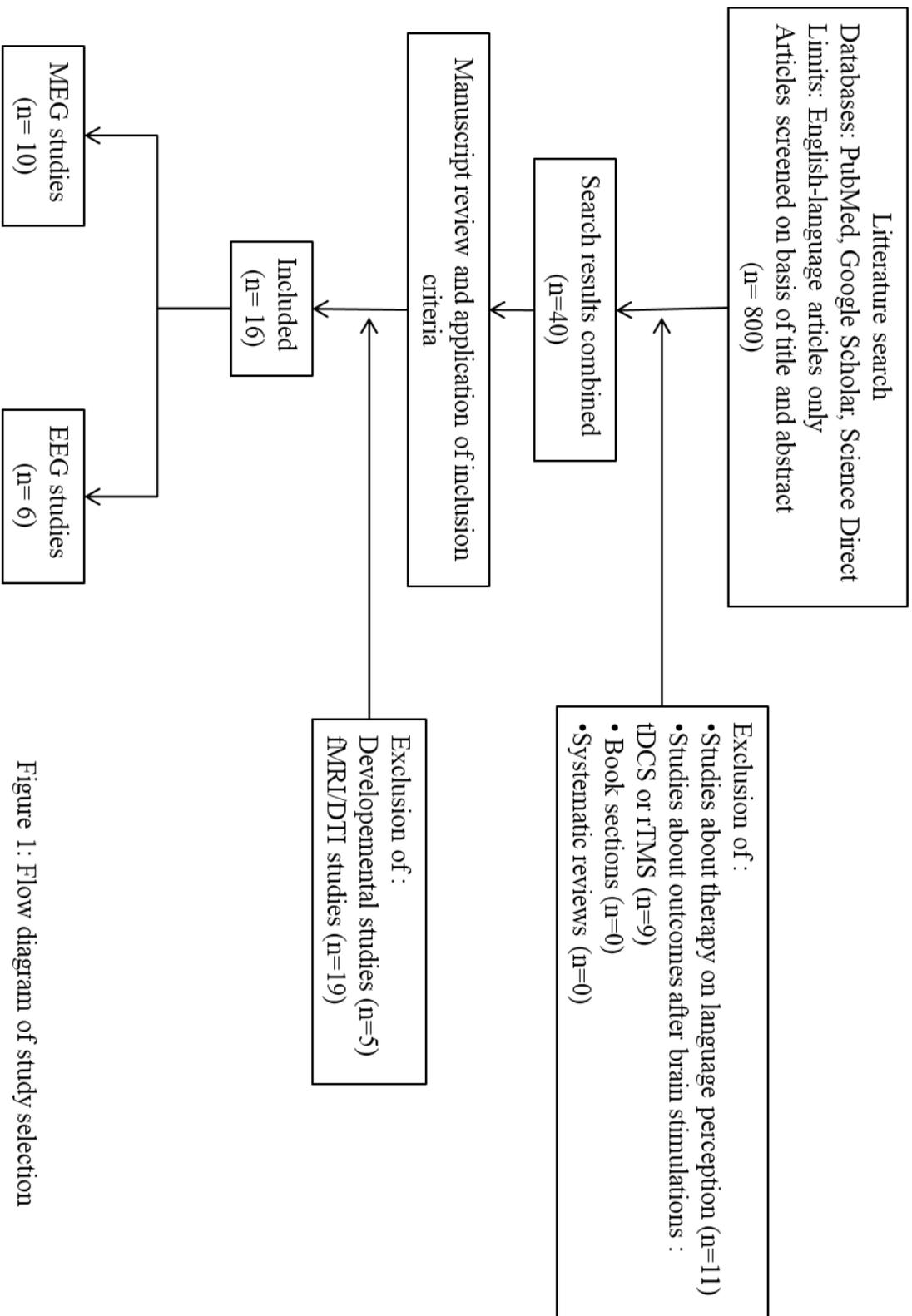


Figure 1: Flow diagram of study selection

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

Therapies could have been performed by human therapists or with the aid of computer interfaces. Following the standard definition of aphasia as an acquired disorder, we excluded studies about developmental disorders.

2. Data collection process

We used the PRISMA methodology (“Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses”) based on the PICOS approach for reporting systematic reviews that evaluate health care intervention (Liberati et al., 2009). Each letter of PICOS refers to a component : the patient population or the disease being addressed (P), the interventions or exposure (I), the comparator group (C), the outcome or endpoint (O), and the study design chosen (S). In our case, PICOS refers to patients with language production disorders who underwent a language therapy, and who were compared to themselves through at least two neural and two behavioral measurement time-points.

We extracted and classified the data from the reports using a spreadsheet file structured on the basis of relevant information categories determined at the beginning of the research: types of therapy used, measurement of behavioral and electrophysiological outcomes, *etc.* Some categories were refined along during the inclusion of studies. Other classification criteria included the type of the neural signal (EEG or MEG), the signal processing approach, *i.e.* based on specific vs. large time windows. A total of 16 studies investigating EEG or MEG activation changes following a language therapy met the inclusion criteria.

Results

1. Study selection

The literature search yielded 300 citations from Google Scholar, 200 in PubMed and 300 in Science Direct databases with many redundant results. After excluding duplicate citations, a selection based on title and abstract reading yielded 40 articles. The full text of these remaining 40 studies was examined in detail, revealing that 24 studies did not meet the selection criteria because they reported investigations of developmental language disorders, or DTI/fMRI studies. Finally, a total of 16 studies investigating EEG or MEG activation changes following a language therapy met the inclusion criteria, 10 of them investigated brain changes with MEG measurement and 6 with EEG recordings (Figure 1).

2. Study characteristics

Participants

The included studies involved a total of 190 patients. Six studies included a limited number of patients and presented the evidence as multiple- or single-case studies (Table 1). All the studies concerned patients with language disorders caused by vascular injury in the left hemisphere (except one patient who suffered from *herpes encephalitis* (Laganaro, Morand, Schwitter, Zimmermann, & Schnider, 2008)). When an aphasia category was given (in 9 of the 16 studies), there was a heterogeneous representation of aphasia types both within and across studies (Table 1). Only two studies included patients with one type of aphasia. The studies included more patients with Broca's aphasia than any other aphasia type (45 out of 94 classified patients). Severity of aphasic profiles is homogeneous across studies when it is given (7 studies) with mainly non-severe language disorder patients included (60 on 68 documented patients).

Therapies

Eight different types of therapy are reported across the 16 studies. Half of the studies used the Constraint-Induced Aphasia Therapy (CIAT, 8 studies on 16, Table 2). The main activity in this therapy requires patients to describe a card they hold such that its content can be guessed by another therapy participant, or the therapist. The "constraint" is to avoid non-verbal cues for communication. Thus, we will refer to it as *unimodal therapy*. Other therapies involved more than one language modality. This was for example the case of Melodic Intonation Therapy (MIT), which include verbal and rhythmic features. We refer to those as *multimodal therapies*. Therapy protocols were not always described in full detail. A rather homogeneous feature across studies is the duration of each therapy session, which was of one hour or more in 14 of the 16 studies.

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

First author	Year	N	Study type	M Age	Gender	Aetiology	Aphasia categories	Aphasia severity
Becker	2007	8	Group	52	3 M / 5 F	Subarachnoid hemorrhage and traumatic brain injury	3 GA, 1 TSA, 1 WA, 1 AA, 1 MTA, 1 BA	NA
Breier	2006	6	Multiple cases	62	4 M / 1 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	5 BA, 1 CA	NA
Breier	2007	1	Case study	62	0 M / 1 F	Left intracranial hemorrhage in the area of the external capsule	NA	Non-severe
Breier	2009	23	Group	54	16 M / 7 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	NA	NA
Breier	2010	2	Case study	52	2 M / 0 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	NA	NA
Breier	2011	1	Case study	62	1 M / 0 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	BA	Severe
Cornelissen	2003	3	Multiple cases	46, 52 and 47	3 M / 0 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	1 BA, 1 WA, 1 CA	3 Non-severe
Laganaro	2008	4	Case study	61	1 M / 4 F	P1: left parietal injury (ischemic stroke) ; P2: left ischemic stroke ; P3: left medial-temporal, orbito-frontal and cingulate gyrus damages (herpes encephalis) ; P4: left temporal-parietal-occipital damage (hemorrhagic stroke)	2 CA, 1 TSA, 1 GA	NA
MacGregor	2015	12	Group	57	9 M / 3 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	NA	12 Non-severe
Meinzer	2004	28	Group	55	14 M / 14 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	13 BA, 6 NA, 4 WA, 3 GA, 2 AmnA,	27 Non-severe, 1 severe
Mohr	2016	14	Group	57	9 M / 5 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	14 BA	10 non-severe, 4 severe
Pulvermüller	2005	9	Group	54	6 M / 3 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	5 BA, 2 WA, 1 AmnA, 1 TSA	7 non-severe, 2 severe
Sarasso	2010	4	Group	4	NA	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	« non-fluent aphasia »	NA
Sarasso	2014	13	Group	52	8 M / 5 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	5 BA, 6 AA, 1 WA, 1 CA,	NA
Sarkamo	2010	54	Group	59	29 M / 25 F	Ischemic stroke in the territory of the left or right temporal, frontal, parietal, or subcortical brain regions	NA	NA
Wilson	2012	9	Group	52	8 M / 1 F	Ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery	5 AA, 2 GA, 1 CA, 1 "non fluent"	NA

Table1: Demographical and clinical data of included studies

N : number of patients

M Age : Mean Age

AA: anomic aphasia

AmnA: amnesic aphasia

BA : Broca's aphasia

CA : conduction aphasia

GA : global aphasia

MTA : mixed transcortical aphasia

TSA : transcortical sensory aphasia

WA: Wernicke's aphasia

Methods

Most of the selected studies report changes in neural and behavioral measures between two assessment times. There was one baseline and post-therapy assessment in 10 of the 16 studies; the other 6 studies included three or four assessment times.

Reported studies were based on different ways for grouping patients depending on the number of included patients and the type of assessment of therapy effect. All case studies and multiple cases studies used within patients assessments. Except in the study of Laganaro *et al.*, in which electrophysiological data from a control group are compared to each patient in order to define the abnormal amplitudes of ERPs of each patient. Studies included 10 patients or more were based on group approach. They compared the data in three different ways: data from the patients of the sample are compared each other, patient's data are grouped depending on the behavioral improvement after the therapy (responders *versus* non responders) or a control group is included in the analysis.

Three different ways to investigate behavioral changes were reported. Some studies were focused on changes in standardized tests used for aphasia classification, such as the Token Test, BDAE, AAT, BNT or NBAA (5 studies out of 16; Table 2). Studies using standardized tests compared scores between baseline and the post-therapy session. Other studies assessed behavioral changes through performance during the therapy (5 studies out of 16). The other main behavioral measurement was directly derived from the therapy procedure. It reflected the therapy score of patients through the counting of Correct Information Units (CIUs). Finally, the remaining studies used specific tasks to investigate the modification of various cognitive functions following therapy (*e.g.* matching spoken words to picture task, lexical decision task, and picture naming task; 6 studies out of 16).

First author	Year	Therapy name	Modality	Intensity (h/d)	Behavioral task	Electrophysiological task	Number of testing sessions
Becker	2007	"a standard rehabilitation program"	NA	<1	Standardized tests	Passive syllable discrimination, passive tone syllable discrimination and identification	2
Breier	2006	CIAT	unimodal	>1	Performance during therapy	Recognition memory with spoken words	2
Breier	2007	CIAT	unimodal	>1	Same as Breier et al., 2006		3
Breier	2009	CIAT	unimodal	>1	Same as Breier et al., 2006		3
Breier	2010	MIT	multimodal	1	Independent production of phrases from the therapy program	Action naming	3
Breier	2011	CIAT	unimodal	>1	Performance during therapy and standardized tests	Recognition memory with spoken words	4
Cornelissen	2003	Contextual priming technique	multimodal	1	Picture naming	Picture naming	4
Laganaro	2008	Computer-assisted therapy for anomia	NA	<1	Picture naming	Picture naming	2
MacGregor	2015	CIAT	unimodal	>1	Standardized tests	Lexical decision	2
Mainzer	2004	CIAT	unimodal	>1	Standardized tests	5-min resting period	2
Mohr	2016	CIAT	unimodal	>1	Lexical decision	Lexical decision	2
Pulvermüller	2005	CIAT	unimodal	>1	Lexical decision	Lexical decision	2
Sarasso	2010	IMTATE	multimodal	>1	Standardized tests	Whole night hd-EEG	2
Sarasso	2014	IMTATE	multimodal	>1	Standardized tests	Whole night hd-EEG	2
Sarkanno	2010	Passive auditory therapy	multimodal	1	Assessment of verbal memory and focused attention	Passive auditory discrimination of tones	3
Wilson	2012	InterRACT program	multimodal	>1	Matching spoken word to picture	Matching spoken word to picture	2

Table2 Data about therapies used and methods in selected studies

MIT: Melodic intonation therapy

CIAT: Constrained-Induced Aphasia Therapy

IMTATE: Intensive Mouth Imitation and Talking for Aphasia Therapeutic Effects

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

These studies mainly measured the accuracy *i.e.* percentage of correct responses. Only two studies included response times in their comparisons.

The tasks used to quantify neural changes are not always those used to assess behavioral changes (5 studies included only specific cognitive tasks). There are several types of neural measurement documented in EEG and MEG studies in patients with aphasia following a language therapy (Table 2). A majority of studies related ERPs (event related potentials) or ERFs (event related fields), N400, P300 latency and amplitude changes to those observed in the literature on healthy populations. Other papers assess whether abnormal neural activity decreases after therapy (*e.g.* Abnormal Slow Wave Activity Mapping, Slow-wave Activity). One parameter for defining these biomarkers is the size of the temporal window of interest. We grouped under the label “global” those measurements where large time windows were used (*e.g.* measurements targeting all neural changes occurring after N1m, or focused on abnormal signal markers). We labeled “specific” those measurements that focused on a specific component of the signal, *i.e.* a short time window revealing an N400 or P300 component in EEG, on an MMNm in MEG. Overall, 9 studies used global measurements to assess brain changes following therapy. A majority of MEG studies measured brain changes through a global approach (7 on 10 MEG studies), whereas specific and global approaches are equally distributed in EEG studies.

3. Results reported in the studies reviewed

The main outcomes of each of the included study are presented in Table 3.

Behavioral outcomes :

All studies using standardized tests show a significant improvement of performance, especially for the Repetition sub-scale of the Western Aphasia Battery (WAB). Authors

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review showed maintained improvements in performance until 3 months after the protocol only in sentence repetition and naming of the WAB test (Breier et al., 2011).

When the impact of rehabilitation is based on the performance measured during the therapy, the response patterns are more heterogeneous.

Finally, among the 5 studies that developed more specific cognitive tasks to assess the impact of the rehabilitation, 4 showed significant improvements in accuracy. Among them, studies measuring both accuracy and response time show a significant decrease in response time without significant changes in accuracy (Pulvermüller et al., 2005) or together with better accuracy (Särkämö et al., 2010).

To sum, an improvement of language skills was observed in about 50% of patients overall. In addition, reported behavioral patterns depended on the type of task for assessment.

First author	Year	Behavioral measures	Behavioral statistics	Measurement and analysis	
				Signal processing	Electrophysiological statistics
Becker	2007	NBAA and TT	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	MMN, N1, P3, N2 amplitudes	ANOVA and Spearman's rank correlation
Breier	2006	CIUs	No inferential statistics reported	Signal after N1m, maps of activity at different ROIs	Spearman's rank correlation: link between MEG activation changes and changes in CIUs ; comparison between responder and nonresponder groups
Breier	2007	CIUs	No inferential statistics reported	MMN, N1, P3, N2 amplitudes	Multivariate approach with time point (ROI and hemisphere are within-subjects factors and group is the between-subject factor)
Breier	2009	CIUs	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	Dipoles between 150 ms after N1m and 800ms after stimulus onset	Same as Breier et al., 2007
Breier	2010	Independent production of phrases from the therapy program	No inferential statistics reported	Signal after N1m, maps of activity at different ROIs	No statistics reported
Breier	2011	Performance during therapy and standardized tests	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	Signal after N1m, maps of activity at different ROIs	Same as Breier et al., 2007
Cornelissen	2003	Picture naming	McNemar's tests used for comparison of the amount of correct responses between pre- and post-therapy assessment	Source waveforms for the different stimulus categories	The difference had to continue for at least 150 ms to be considered as significant
Laganaro	2008	Picture naming	McNemar's Chi-square used for comparison of the amount of correct responses between pre- and post-therapy assessment	Abnormal amplitude of ERPs (0-600ms)	Crawford t-tests for comparison of ERPs amplitude with control group ; topographic analysis microstates
MacGregor	2015	Standardized tests	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	MMNm	Repeated measures ANOVAs SessionX LexicalityX HemisphereX LocationX Site
Meinzer	2004	Standardized tests	Two-tailed t-test of scores between pre- and post-therapy assessments	High Delta Dipole Density (DDD)	Spearman's correlation: stability of the location of the maximal delta activity ; ANOVA: differences of DDD between hemispheres ; Pearson correlation: link between behavioral changes and DDD-magnitude
Mohr	2016	Lexical decision	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	MMNm	Same as MacGregor et al., 2015
Pulvermüller	2005	Lexical decision	Two-way ANOVA: WordnessxAssessment Time	N400	ANOVA: Wordness x assessment Time x ROI ; Spearman's rank order correlations calculated between activity values for each ROI and the clinical test scores
Sarasso	2010	Standardized tests	No inferential statistics reported	Slow-wave activity (SWA)	Topographical changes : statistical nonparametric mapping ; Pearson's correlation between behavioral scores and change in SWA
Sarasso	2014	Standardized tests	Two-tailed t-test of scores between pre- and post-therapy assessments	Slow-wave activity (SWA)	Same as Sarasso et al., 2010
Sarkamo	2010	Assessment of verbal memory and focused attention	No inferential statistics reported	MMNm	Mixed-model ANOVA with Time (assessment time : 1 week, 3 months and 6 months), Group (audio, music or control) and Lesion Laterality as factors for interaction
Wilson	2012	Matching spoken word to picture	Paired t-tests of scores between pre- and post-therapy assessments	N400	Linear mixed effects modelling (fixed effects : session and ROI, subjects : random effects) ; Polynomial contrasts for lateralization of N400

Table3 : Overview of behavioral and electrophysiological measurement, analysis (part 1) and results (part2) of each study

Plasticity lateralization refers to changes in brain activity location between pre-and post-therapy measurement

NBAA: Norwegian Basic Aphasia Assessment, ; TT: Token Test; CIUs: Correct information Units;

BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination; BNT: Boston Naming task; AAT: Aachen Aphasia Test Battery; WAB: Western Aphasia Battery

MMN: MisMatch Negativity

IPS: ipsilateral to the lesion ; CT: contralateral to the lesion ; BI: bilateral

STG: superior temporal gyrus, SMG: supramarginal gyrus, MTG: middle temporal gyrus

*Behavioral data are presented in Sarkamo et al., 2008

First author	Year	Behavioral	Results	
			Electrophysiological	Plasticity lateralization
Becker	2007	Significant improvement in all aphasia scores without significant differences in active auditory task outcomes.	Ipsilesional frontal N1 amplitude during the first session predicted recovery. Amplitudes of P3 and N2 increased significantly at ipsilesional frontal site.	IPS
Breier	2006	Four patients showed behavioral improvements, the two other did not.	Responder patients exhibited greater activity in left posterior language areas and homotopic areas in right hemisphere prior to therapy, in comparison to non responder patients. The response to CIAT was predicted by the degree of pre-therapy activation within the right hemisphere, not the left.	CT
Breier	2007	The patient's behavioral performance improved immediately after, and 3 months after the therapy.	Immediately after therapy, there were significant activity increases in the right STG and SMG. Three-month post-therapy, activations in right STG, bilateral mesial temporal regions, left MTG were recorded without activation in right SMG.	BI
Breier	2009	The behavioral performance of eight patients improved immediately after therapy, and this benefit was observed three months later. In four patients, performance improvement was only observed immediately after therapy. Eleven patients did not show behavioral changes.	Responder group showed an increase in left temporal activation and a decrease in right frontal activation. Non-responder group showed a decrease in left temporal activation after therapy and no effect on right frontal activation.	IPS
Breier	2010	Behavioral performance improved in Patient 1 but not in Patient 2.	Increase in left hemisphere activation after the first block of therapy for both patients. Patient 1 showed strong left hemisphere lateralization of MEG activity. Patient 2 presented right hemisphere lateralization of MEG activity	IPS
Breier	2011	The patient's performance and aphasia score improved immediately after therapy. These effects were maintained for 3 months.	After therapy, activation was detected in the left temporal lobe during both scanning sessions. While immediately after the therapy, the activity in the right hemisphere was essentially the same as pre-therapy, it became more extend at the 3-month follow-up scanning session.	IPS
Cornelissen	2003	J.P. and J.K. showed a significant increase of correct responses for trained items. H.H. showed an effect that persisted up to 5 months after therapy. There were no significant changes in control (non-trained) items.	Training-specific effects were observed in the left inferior parietal cortex in the anterior border of the lesioned areas only. The differences between pre- and post-training responses started at 300–600 msec after stimulus (continued for 200–700 ms).	IPS
Laganaro	2008	Significant improvement of accuracy in all patients.	P1 showed difference from 150-310ms in baseline and 290-470 ms in post-treatment (bilateral frontal and right temporal activations). P2 presented difference from 150-the end of recording for baseline and from 240-400 ms for post-treatment (left orbital and middle left frontal activations). P3 did not show changes. P4 displayed difference from 150-the end for baseline (left frontal and right temporal activations), from 150-240 for post-treatment (left temporo-parietal activations).	BI
MacGregor	2015	Significant improvement of aphasia scores in all patients.	MMNm time window of 100–150 ms did no show significant effects involving Lexicality. The main effect of Hemisphere reflected larger responses over the left than right hemispheres.	IPS
Meinzer	2004	Average increased performances in aphasia scores across patients.	Higher DDD averages in the left hemisphere were found (more pronounced in patients who displayed significant improvement in at least one subset of the AAT).	IPS
Mohr	2016	Significant improvement in aphasia scores in all patients.	Significant interaction Session x Lexicality x Hemisphere in the MMNm time window (170-210 ms), with significantly larger activation in left hemisphere after therapy.	IPS
Pulvermüller	2005	There was no significant improvement in accuracy but a significant decrease in RT, with a significant interaction Wordness x Assessment Time.	They were more negative-going ERPs to words in post-therapy than in baseline between 250-300 ms. The interaction Wordness x Assessment Time was significant. There was no significant effect at the late N400 window. Therapy-related changes seen for words in left area close to Wernicke's area, right frontal cortex and mid-central regions.	BI
Sarasso	2010	Increased of aphasia scores in the group of patients.	Local increase in SWA in ipsilateral hemisphere (left PM and inferior parietal cortices) and in bilateral frontal areas.	BI
Sarasso	2014	Significant improvement in the Repetition subscale of aphasia scores.	There was a significant local increase in SWA in the right-central sulcus compared with baseline and over a region overlapping motor, premotor, superior temporal, and parietal cortical areas. Pearson's correlation between behavioral scores and SWA indicated positive correlations over the left frontal derivations.	BI
Sarkamo	2010	There was a significant within-subject effect on verbal memory with significant increased of attentional performances. The interaction Time x Group was significant in both domains*.	Significant main effects of Time in the left and the right hemispheres were observed in the amplitude of the MMNm, with a significant Time x Group interaction in the right hemisphere, not shown by the control group. A significant Time x Group x Lesion Laterality interaction in the right hemisphere for the duration MMNm. The frequency MMNm in the right hemisphere significantly correlated with improved performance on the delayed story recall and mental subtraction.	CT
Wilson	2012	There were no clear changes in behavioral performance.	There were no changes in the amplitude of the N400. Early phases of N400 lateralized in right in pre-therapy were more left lateralized after.	IPS

EEG and MEG outcomes :

As previously defined, we distinguished two approaches in the analysis of EEG and MEG activities: global *versus* specific.

Studies using a global approach, *i.e.* large time windows, described neural changes in broadly defined areas (from defined area to hemisphere). Two studies assessed neural changes outside of any specific cognitive task in whole-night recordings. They showed main difference in Slow Wave Activity (SWA) in left motor areas between pre- and post-therapy assessments. This result may be linked to the type of therapy (IMITATE) which is based on mouth movements and the articulation of words (Sarasso et al., 2010, 2014). Two studies recorded brain modifications during a naming task (Cornelissen, Tarkiainen, et al., 2003; Laganaro et al., 2008). They reported differences from 240 to 300 ms and 400 to the end of the analysis time-window in post-therapy measurements compared to baseline. Other studies using recognition memory tasks for spoken words did not show significant differences in specific time windows ; they were more focused on the description of increase or decrease activity in areas or hemisphere (Breier et al., 2006, 2011). They resulted in heterogeneous results, whereby one study demonstrated greater activity in the right hemisphere in patients who improved performance and the other demonstrated a predominant role of the left hemisphere in the maintenance of therapy effects 3 months after the end of the protocol.

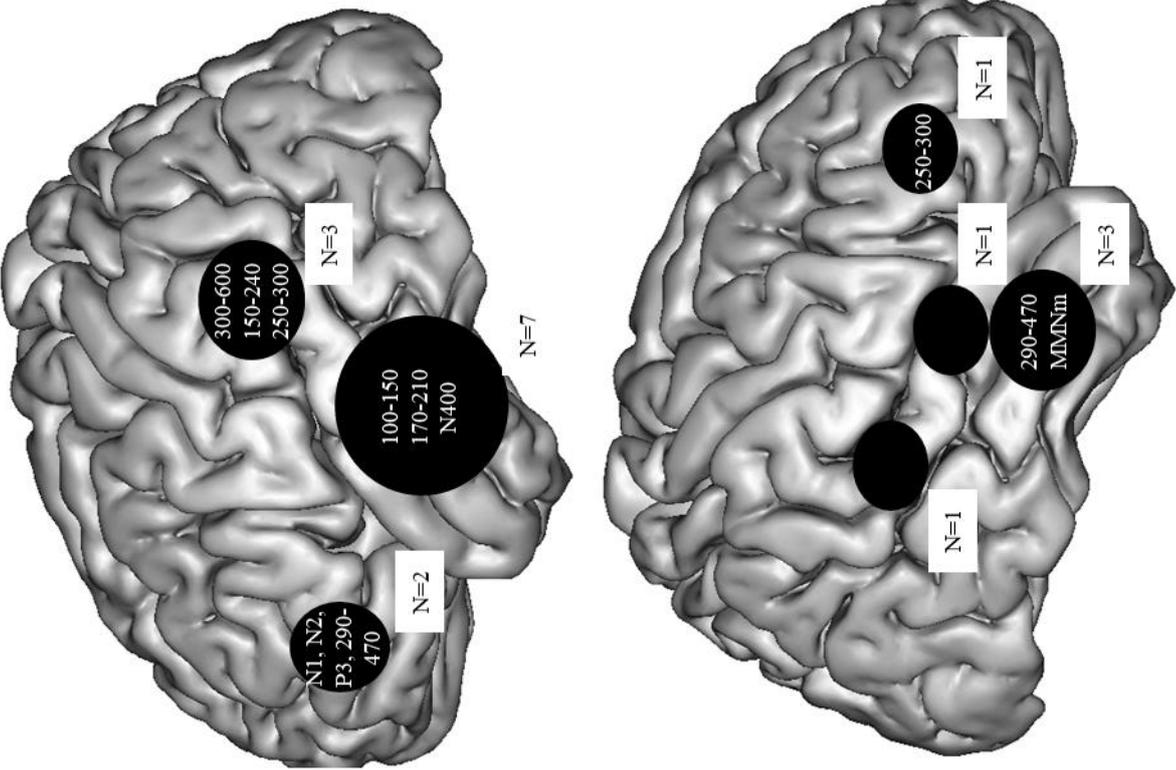
Studies using a time-specific approach, *i.e.* short time windows, described neural changes only in early time windows between 150 ms and 300 ms post stimulus onset. They showed changes in the localization of specific biomarkers. Two studies used passive protocols (one is resting state ; the other is passive auditory discrimination task). Sarkamo et al., 2010 showed a greater involvement of the right hemisphere after therapy based on passive auditory of music or audiobooks. Resting state after CIAT showed higher proportion of brain activity in the left

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

hemisphere (Meinzer et al., 2004). Three studies assessed neural changes during a lexical decision task. They showed changes in early time windows restricted to the left hemisphere. A study using matching spoken word to picture task showed similar results (Wilson et al., 2012). Finally, the study using passive or active auditory paradigms reported a shift in the hemispherical distribution of amplitudes of the early component (N2) combined with an increased of its amplitude mainly in the left hemisphere, as well as for P3 component.

4. Synthesis of results

We decided to make a summary of neural changes reported in selected studies which are linked to improvement of language skills (Figure 2). Fourteen studies reported changes in left hemisphere following language therapy. All changes concerned an increase in left hemispheric activity for patients who improved language performance. Seven studies reported changes in the right hemisphere. Among them, only one study showed a link between improvement of performance and decrease activity in the right frontal area ; the six other studies depicted increased in right homologous areas. In total, main neural effects linked to the improvement of language skills following a language therapy were found in the left mesial temporal lobe (7 studies) in latencies from 100 to 400 ms. Other important changes are reported in “posterior language regions” such as Wernicke area with later latencies (from 150 to 600 ms in 4 studies). Finally, effects observed in the frontal lobe seem to be more bilateral (3 reported on the left and 2 in the right hemisphere).



Left hemisphere	
Becker & Reinvang, 2007	Laganaro et al., 2008
Breier et al., 2007	MacGregor et al., 2015
Breier et al., 2009	Meinzer et al., 2004
Breier et al., 2010	Mohr et al., 2016
Breier et al., 2011	Pulvermüller et al., 2005
Cornelissen et al., 2003	Wilson et al., 2012

Right hemisphere	
Breier et al., 2006	Pulvermüller et al., 2005
Breier et al., 2011	Sarkamo et al., 2010
Laganaro et al., 2008	

Figure2: Localization and time-windows of neural changes across studies. We present only results linked to improvement of performance after the therapy. We mention the number of paper showing results in each area and associated latency when it is documented. We do not display SWA results because this measure includes long-term recording without specific electrophysiological marker.

Discussion

The aim of this review is to group studies investigating the temporal dynamic of neural changes induced by language therapy through electrophysiological and magnetoencephalographic recordings. We found that better performances after therapy are mainly related to modifications of the left mesial temporal activations in time windows extended from 150 to 400 ms post-stimulus in specific tasks of language production. Studies also reported changes in later time windows in posterior language areas associated to better language production. Finally, the involvement of bilateral frontal areas in large time windows is elucidated in studies.

There are limitations and remarks which have to be mentioned. First, the number of studies using electro/magnetoencephalography is quite small regarding fMRI, thus it was not possible to propose a meta-analysis. It is difficult to explain this difference in the use of EEG or MEG, especially for EEG which is a portable and a cheaper system than MRI and which would allow easier measurements. To add knowledge about temporality of neural changes to anatomical and main localization changes demonstrated in fMRI would increase the understanding of brain plasticity following language therapy.

There was a homogeneity of aetiology of disorders. However, there is a lack of clear classification of language disorder of patients, with no description in 7 papers on 16. Either the success to a type of therapy is not necessary related to the type of language deficits of patients, this information is important (Jacquemot et al., 2012). In addition, when they were documented, aphasia categories of patients were heterogeneous with only two studies included patients with the same kind of deficit. These make difficult the comparison of therapy effects between patients because they would not compensate or restore their language

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

function in the same way. Language therapies reported are all intense (1 hour or more per day) but they use different strategies (unimodal *versus* multimodal).

There were three types of behavioral assessment: standardized tests, during the therapy and specific cognitive tasks. Standardized tests and specific cognitive tasks show the more positive effects after therapy. Only two studies measured accuracy and response time and they show divergent results *i.e.* one with decreased RT along with better accuracy and another without accuracy changes. Improvement of accuracy with or without faster response would not be supported by the same compensatory behavioral strategies. In the consequence, add more systematically RT measurement would lead to better definition of behavioral response to therapy.

All studies linked behavioral performance to neural changes through correlation coefficient. However, tasks which are used in behavioral and neural assessment are not always the same. This leads to two problems (1) for linked behavioral changes to neural changes because the patient does not do the same thing during the two assessments (2) specific cognitive tasks which are the same to assess behavior and neural changes are not standardized and are too heterogeneous to be easily compared.

The approach of two main assessments is the more classical way to contrast two conditions in EEG and MEG studies. However, in the context of language rehabilitation, it does not seem enough to (1) better understand long-term changes in behavioral and neural networks following administration of therapy (2) distinguish steps and observe the dynamic of behavioral and neural changes and (3) give some clues about causes of variability in benefit after therapy.

An other critical point is global appreciation of temporal changes in brain activity through analysis of EEG and MEG signals in order to appreciate brain plasticity. Indeed,

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

interest for temporal dynamics of brain networks is relevant to better understand behavioral outcomes after therapy. Nevertheless, large time windows don't allow to focus on involvement of a specific cognitive stage. In the case of MEG studies, global approaches seem to be closer to fMRI localizationist approach than temporal dynamics which probably make MEG use less attractive. Besides, the timing and spectral features of neuronal oscillations are functional-connectivity metrics suitable to understand language processes (Dubarry et al., 2017; Lachaux et al., 2012; Munding et al., 2016), however, they are not used in presented studies. In addition, global approaches of the signal recorded when the patient is passive (*e.g.* whole-night recording (Sarasso et al., 2010, 2014) are adapted to functional connectivity like it is currently done in resting state studies and which give access to modification of the role of nodes included in functional networks or in their communication.

In conclusion, this new systematic review presented a state of the art about EEG and MEG studies on language therapy effects. Also, it highlighted limitations of the literature and proposed some comments for future research in this field. The combination of current knowledge based on fMRI studies will be enhanced by assessment of precise temporal components in order to better understand brain plasticity during language therapy. Direct clinical implications are the development of more stringent therapy protocols by knowing which activations predict improvement of performance with which type of therapy and more relevant tasks assessing patient's performance (with more assessing time).

Acknowledgements: This work, carried out within the Labex BLRI (ANR-11-LABX-0036) and the Institut Convergence ILCB (ANR-16-CONV-0002), has benefited from support from the French government, managed by the French National Agency for Research (ANR) and the Excellence Initiative of Aix-Marseille University (A*MIDEX).

References

- Breier, J. I., Juranek, J., & Papanicolaou, A. C. (2011). Changes in maps of language function and the integrity of the arcuate fasciculus after therapy for chronic aphasia. *Neurocase*, 17(6), 506–517. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Breier, J. I., Maher, L. M., Novak, B., & Papanicolaou, A. C. (2006). Functional imaging before and after constraint-induced language therapy for aphasia using magnetoencephalography. *Neurocase*, 12(6), 322–331. <https://doi.org/10.1080/13554790601126054>
- Cornelissen, K., Tarkiainen, A., Salmelin, R., Laine, M., Järvensivu, T., & Martin, N. (2003). Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(3), 444–461. <https://doi.org/10.1162/089892903321593153>
- Crosson, B., Rodriguez, A. D., Copland, D., Fridriksson, J., Krishnamurthy, L. C., Meinzer, M., Raymer, A. M., Krishnamurthy, V., & Leff, A. P. (2019). Neuroplasticity and aphasia treatments: New approaches for an old problem. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 90(10), 1147–1155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319649>
- Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., Liégeois-chauvel, C., Bénar, C. G., Alario, F., Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., & Liégeois-chauvel, C. (2017). Estimating Parallel Processing in a Language Task Using Single-Trial Intracerebral Electroencephalography To cite this version : HAL Id : hal-01495041. *Psychological Science*, 28(4), 1–13.
- 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>
- Indefrey, Peter. (2011). The spatial and temporal signatures of word production components: A critical update. *Frontiers in Psychology*, 2(OCT), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00255>
- Jacquemot, C., Dupoux, E., & Rotherham, L. (2012). Specificity in rehabilitation of word production: A meta-analysis and a case study. *Behavioral Neurology*, 25, 73–101. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0358>
- Jarso, S., Li, M., Faria, A., Davis, C., Leigh, R., Tsapkini, K., Mori, S., Hillis, A. E., Jarso, S., Li, M., Faria, A., Davis, C., Leigh, R., Sebastian, R., Tsapkini, K., Mori, S., Hillis, A. E., Jarso, S., Li, M., ... Hillis, A. E. (2014). Distinct mechanisms and timing of language recovery after stroke Distinct mechanisms and timing of language recovery after stroke. *Cognitive Neuropsychology*, 0(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/02643294.2013.875467>
- Johnson, J. P., Meier, E. L., Pan, Y., & Kiran, S. (2019). Treatment-related changes in neural activation vary according to treatment response and extent of spared tissue in patients with chronic aphasia. *Cortex*, 121, 147–168. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.08.016>

- Kiran, S., & Thompson, C. K. (2019). Neuroplasticity of language networks in aphasia: Advances, updates, and future challenges. *Frontiers in Neurology*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00295>
- Lachaux, J., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., Crone, N. E., & Lyon, C. B. (2012). High-frequency neural activity and human cognition : Past , present and possible future of intracranial EEG research. *Progress in Neurobiology*, 98(3), 279–301. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.008>
- Laganaro, M., Morand, S., & Schnider, A. (2009). Time course of evoked-potential changes in different forms of anomia in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(8), 1499–1510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21117>
- Laganaro, M., Morand, S., Schwitter, V., Zimmermann, C., & Schnider, A. (2008). Normalisation and increase of abnormal ERP patterns accompany recovery from aphasia in the post-acute stage. *Neuropsychologia*, 46(8), 2265–2273. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.013>
- Meinzer, M., Elbert, T., Wienbruch, C., Djundja, D., Barthel, G., & Rockstroh, B. (2004). Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biology*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-2-20>
- Munding, D., Dubarry, A. S., & Alario, F. X. (2016). On the cortical dynamics of word production: a review of the MEG evidence. *Language, Cognition and Neuroscience*, 31(4), 441–462. <https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1071857>
- Pulvermüller, F., Hauk, O., Zohsel, K., Neining, B., & Mohr, B. (2005). Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *NeuroImage*, 28(2), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.038>
- Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V., & Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*, 368, 463–465. <https://doi.org/10.1038/368463a0>
- Sarasso, S., Määttä, S., Ferrarelli, F., Poryazova, R., Tononi, G., & Small, S. L. (2014). Plastic changes following imitation-based speech and language therapy for aphasia: A high-density sleep EEG study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(2), 129–138. <https://doi.org/10.1177/1545968313498651>
- Sarasso, S., Santhanam, P., Määttä, S., Poryazova, R., Ferrarelli, F., Tononi, G., & Small, S. . (2010). Non-fluent aphasia and neural reorganization after speech therapy: insights from human sleep electrophysiology and functional magnetic resonance imaging. *Arch Ital Bio*, 3(148), 271–278. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Särkämö, T., Mikkonen, M., Tervaniemi, M., Pihko, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Erkkilä, J., Soinila, S., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Hietanen, M., Laine, M., & Peretz, I. (2010). Music and speech listening enhance the recovery of early sensory processing after stroke.

The modulation of neurophysiological activity by language therapy : A systematic review

Journal of Cognitive Neuroscience, 22(12), 2716–2727.
<https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21376>

Wilson, K. R., O'Rourke, H., Wozniak, L. A., Kostopoulos, E., Marchand, Y., & Newman, A. J. (2012). Changes in N400 topography following intensive speech language therapy for individuals with aphasia. *Brain and Language*, 123(2), 94–103.
<https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.06.005>

Epilepsie, rééducation et plasticité du réseau du langage

a. Résumé de l'étude

En comparaison aux autres pathologies neurologiques pouvant donner des déficits langagiers, tels que l'AVC (traité dans la revue précédente) ou les tumeurs cérébrales, l'épilepsie est un modèle neurologique intéressant pour l'étude de la réorganisation du langage pour plusieurs raisons énumérées par Tzourio-Mazoyer et collaborateurs (Tzourio-Mazoyer et al., 2016). Tout d'abord, contrairement aux lésions cérébrales étendues induites par les AVC, les dysfonctionnements et/ou régions cérébrales appartenant au réseau du langage atteintes chez les patients épileptiques sont spatialement limitées. De plus, la neuroplasticité délétère retrouvée chez les patients épileptiques est majoritairement due à la pathologie tandis que pour les patients présentant un AVC, souvent à un âge avancé, il peut être difficile de dissocier les déficits en lien avec la lésion de ceux attribuables au vieillissement cérébral normal. Comme nous l'avons mentionné dans la revue de la littérature, les déficits langagiers présentés par les patients après un AVC sont de natures très diverses tandis que les troubles langagiers rencontrés par les patients épileptiques sont spécifiques (anomie), facilitant leur investigation grâce aux méthodes de neuroimagerie et neurophysiologie. Également, l'épilepsie est un modèle pathologique permettant de mesurer les patterns de réorganisation du réseau du langage dans différents contextes : en phase chronique et dans le cadre de l'aphasie post-critique mais aussi en phase aiguë *i.e.* dans le cas de déficits post-chirurgicaux. Pour finir, les patients atteints d'une épilepsie sont suivis et testés pour évaluer la spécialisation et la représentation hémisphérique du langage plus régulièrement que les patients ayant présenté un AVC ou une tumeur cérébrale.

Dans une revue de la littérature, Mazur et collaborateurs regroupent les travaux sur les réhabilitations cognitives ayant été proposées aux patients épileptiques après chirurgie curative de leur ZE. Ils constatent que les interventions de réhabilitation cognitive sont sous-rapportées et manquent de systématisme. Pour autant, les études trouvées rapportent des effets bénéfiques de la réhabilitation cognitive dans cette population (Mazur-mosiewicz et al., 2015).

L'approche que nous choisissons dans notre étude est en lien avec les recommandations faites dans la revue de Mazur *et al.*, mais aborde le sujet de l'entraînement cognitif d'une autre façon *i.e.* en le proposant avant la chirurgie. En effet, le but de notre travail est d'induire une plasticité cérébrale en lien avec des améliorations des capacités de dénomination des patients après une rééducation du langage. Pour cela, nous avons développé, avec l'aide de V. Sabadell, une thérapie impliquant à la fois les processus sémantiques et phonologiques et exploitant des items peu fréquents. Cette thérapie était proposée aux patients pendant la phase II de leur investigation clinique *i.e.* lorsqu'ils sont hospitalisés pour investiguer la localisation de leur ZE *via* sEEG. Etant donnée la contrainte temporelle d'hospitalisation des patients (1 à 3 semaines) nous avons proposé une thérapie échelonnée sur trois sessions. Chaque session durait 45 minutes pendant lesquels un maximum d'items d'une catégorie sémantique était travaillé. Les exercices étaient les mêmes pour chaque item. L'évaluation comportementale et électrophysiologique des effets de la thérapie a été obtenue grâce à des tâches de dénomination orale d'images colorées proposées après chaque session de thérapie (condition post-thérapie) et deux fois avant le début de la procédure (condition de ligne de base). Nous avons analysé et comparé les Temps de Réponse (TR) et le pourcentage de Réponses Correctes (%RC) ainsi que les AHF enregistrées dans le signal sEEG.

Dix patients ont été inclus dans l'étude et un patient a été exclu des analyses électrophysiologiques en raison du schéma d'implantation des électrodes intracérébrales n'incluant pas les régions d'intérêt mises en évidence chez les neuf autres patients. Près de la moitié des patients inclus dans l'étude ont amélioré leurs performances de dénomination après les sessions de thérapies, avec des patterns d'amélioration variés. La plasticité induite par la thérapie chez les patients qui ont amélioré leurs compétences langagières implique un réseau fronto-temporal avec des modifications d'AHF à différentes latences en fonctions des aires cérébrales. En particulier, le GFI gauche est significativement différemment activé après la thérapie autour de 500 ms après présentation de l'image. Bien que le GFI droit soit moins échantillonné, les patients améliorant leurs performances ne présentent pas de modification significative d'activité dans cette région. Nous interprétons cela comme une asymétrie fonctionnelle de recrutement du GFI en faveur de l'hémisphère gauche. Dans la littérature, l'engagement du GFI gauche à la latence mise en évidence est associé à la fin de l'étape de sélection lexicale et au début de la programmation motrice. Les patients inclus présentent des déficits de l'accès lexical, nous faisons ainsi l'hypothèse d'une amélioration de cette fonction initialement détériorée, grâce la thérapie proposée.

b. Etude

Title: An intra-cerebral exploration of neuroplasticity induced by language therapy targeting anomic profiles in multiple case-patients with epilepsy

Alexia Fasola¹, F.-Xavier Alario², Anne-Sophie Dubarry³, Véronique Sabadell⁴, Romain Carron⁴, Fabrice Bartolomei⁴, Agnès Trébuchon⁴

¹ Institute of Language, Communication and the Brain (ANR-16- CONV-0002) – ILCB, Aix-Marseille Univ., France

² Aix Marseille Univ, CNRS, LPC, Marseille, France

³ Aix Marseille Univ, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France

⁴ Aix Marseille Univ, INSERM, INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France

Abstract

Background: Patients with drug-resistant epilepsy disorganizing the language network are likely to display anomia profile in daily life. For now, in the literature there is no evidence of language rehabilitation effects in this population.

Objective(s): We aimed to induce brain plasticity combined to improvement of behavioral performances through a language therapy proposed to patients with epilepsy, for the first time.

Methods: We used a therapy based on phonological and semantic features of unfrequent words during three treatment sessions, each dedicated to a semantic category. Each therapy session was followed by a picture naming task. Intracranial signals were recorded in 10 patients during picture naming at baseline and posttherapy conditions. We collected response time and percentage of correct responses during naming tests. Time-frequency analyses were performed on sEEG signals and comparisons were done between baseline and posttherapy conditions for each patient.

Results: Half of the patients improved their naming skills after the treatment. Significantly different recruitment of fronto-temporal areas in the left hemisphere was found after therapy in these patients. Accurately, we found significantly different high-gamma activity in the left inferior frontal gyrus 500 ms after stimulus onset in four patients who improved their naming skills. This effect was not shown in the right hemisphere.

Conclusions: These results suggest that better performances after language therapy are associated with modifications in left inferior frontal gyrus activations in latencies closed to lexical selection process, which is impaired in investigated patients.

Keywords: Anomia profile; intracranial EEG; language treatment; epilepsy

Introduction

Drug-resistant epileptic patients may present language production impairments in addition to their epilepsy. Patients with epilepsy disorganizing the language network (in majority temporal lobe epilepsy) are more likely to display language difficulties between seizures which is called interictal state. Even if pathophysiology remains poorly understood various factors such as recurrence of seizure, antiepileptic drugs, previous temporal surgery, lesions and potentially interictal epileptiform discharges have been pointed out (Dodrill, 2004; Elger et al., 2004). More accurately, these patients show anomia profile with verbal memory impairments (Bartha-doering & Trinkka, 2014; Campo et al., 2013; Trebuchon et al., 2009). Mazur *et al.* published a systematic review about cognitive rehabilitation proposed to patients who present postsurgical cognitive disorders. Evidences from the literature suggest that rehabilitation after surgery can be effective. However, cognitive rehabilitations are underreported in literature about epilepsy, and authors highlighted that there is a need for a systematic evaluation in this population (Mazur-mosiewicz et al., 2015). In addition, there is no study about the effect of language rehabilitation proposed to drug-resistant epileptic patients who present anomic profile before surgery.

The link between language therapy administration and modifications in behavior and neural activity has been substantially studied in vascular aphasic population. Most of these studies used fMRI measurements; this allowed us to be specific by focusing on patients with anomic profile which is closed to language production deficits occurring in our interest population. These studies showed specificity of modifications of recruitment of brain areas after therapy, depending on the type of therapy used. The involvement of brain areas is described by using the dual-stream model with the ventral stream (ITS, MTG and STG) and the dorsal stream (IFG, anterior insula and premotor area) (Hickok & Poeppel, 2007).

Therapies using phonological exercises, especially phonological cueing, were linked to bilateral recruitment of dorsal ways (Nardo et al., 2017). Therapies based on phonological and semantic practice were linked to left ventral recruitment of brain areas (Bonilha et al., 2016). It has been noticed that the involvement of areas next to the classical language network should be related to the use of other cognitive functions, like executive functions, in order to improve language performances (Fridriksson et al., 2006; Tzourio-Mazoyer et al., 2016).

The literature using EEG or MEG is sparser and presents various results. The link between the effectiveness of the therapy and its intensity is a common point of these studies. Therapies using one modality (phonological or semantic for example) showed a bilateral recruitment of language areas in early stages of therapy effects with an involvement of left areas for the support of effects (Breier et al., 2010; MacGregor et al., 2014; Meinzer et al., 2004; Mohr et al., 2016; Pulvermüller et al., 2005). Multimodal therapies, i.e. including phonological and semantic exercises for example, showed various outcomes (Breier et al., 2010; Cornelissen, Laine, et al., 2003; Sarasso et al., 2014; Wilson et al., 2012). A majority of EEG or MEG studies analyzed ERP/Fs, N400, P300 latency and amplitude changes, other papers look at Abnormal Slow Wave Activity Mapping or Slow-wave Activity.

Current literature about the relationship between language therapy and behavioral and neural modifications presents some limitations affording to claim a clear theory/model about cognitive strategy(ies) used in the improvement (or not) of performance after a language treatment. Therapy used are various across studies and not always well documented. In the same way, assessment of therapy effects varied and may be different between the behavioral and the neural examination. In our work, we chose to use the same task for behavioral and neural assessments which is picture naming task. Picture naming tasks were extensively used in the literature about language production, bilingualism and assessment of language deficits.

Neural dynamics involved during language production in this context are well documented using fMRI, EEG, MEG or sEEG.

The present study is the first to investigate language therapy effects on epileptic patients who present anomia. More specifically, we aim to examine how three therapy sessions affect naming performance and neural activity during sEEG-video recording. sEEG recording allows us to sample multiple distant areas included in the language network with a high spatial and temporal resolution. It is expected that performance should be improved with parallel modifications in brain activities after therapy sessions in contrast to baseline condition.

Methods

1. Patients

We tested 10 drug-refractory epileptic patients (7 females), all native speakers of French. The patients had a mean age of 35 years and IQ above 80 (available neuropsychological data are shown in Supplementary Material 1). They were all right-handed (Table1). Patients underwent video-SEEG recording following complete or partial withdrawal of antiepileptic drugs during a period that could range between 4 to 10 days, with the purpose of recording several of the patient's habitual seizures. For the current study, the patients were bedside tested collaterally to the diagnostic procedures performed during presurgical investigations. All patients signed an informed consent form prior to participation. This study was approved by the institutional Review Board of the French Institute of Health (IRB00003888, FWA00005831). The clinical procedure for the localization of EZ included the analysis of electro-clinical correlations recorded in video-SEEG. The patients were included in the study because they presented cognitive complaints concerning word retrieval

in daily life. The EZ was left lateralized in seven patients and included the left temporal lobe of 6 patients (two EZ were distributed between hemispheres and one was not localizable, see Table1).

2. Materials

We used colored pictures in a picture naming task to quantify behavioral and neurophysiological modifications following language therapy. The pictures were selected from the MultiPic database (Duñabeitia et al., 2017). We excluded repeated words. We collected words features on Lexique database (New et al., 2004). We created 5 different lists, each comprising 100 items. These items were matched across blocks for a number of relevant parameters: visual complexity, percentage of modal name, oral and written French lemma frequency, number of phonemes, number of phonological neighbors, and number of syllables (van Casteren & Davis, 2007). The items that were to be trained in the therapy procedure were selected within the list of 500 words created for the naming tasks, with the inclusion criteria of being of low frequency (*i.e.* below an arbitrary threshold of 4 occurrences per million).

An	Gender	Age	Handness	Scolar level	Age at the first seizure	Seizure frequency	Language lateralization	MRI	Hemispheric localization of EZ	Topography of EZ
P1	F	24	R	2	10	1	Typical	Negative	L	Temporal
P2	F	17	R	1	6	NA	Typical	Negative	L	NA
P3	F	34	R	3	12	2	Typical	Left DENT anterior part of superior temporal gyrus	L	Temporal
P4	F	34	R	3	21	2-3	Typical	Negative	R	Temporal
P5	M	34	R	NA	4	NA	Atypical Bi	Negative	Bi	Temporal
P6	F	38	R	3	35	10	Atypical Bi	Negative	Bi	Frontal
P7	M	56	R	1	36	1	Atypical Bi	Left post stroke lesion temporo parietal junction	L	Temporal
P8	F	47	R	1	12	2-3	Typical	Left temporal atrophy	L	Frontal
P9	M	22	R	2	2,5	NA	Atypical R	Left temporal anterior resection (ganglioglioma)	L	Temporal
P10	M	46	R	2	Birth	3-4 per day	Typical	Focal Cortical Dysplasia right posterior cingulum	L	Frontal

Table1: Patients' demographics and clinical information.

Seizure frequency is given per month

Schooling: 1 = below undergraduate degree ; 2 = high school diploma; 3 = university or schools in higher education

NA: Not Available

3. Experimental design

The experimental design was shaped by the constraint of sEEG recording durations, typically 10 days. Patients performed two (pre-therapy) picture naming blocks. The therapy protocol then consisted in 3 sessions, one per day. After each training session, patients did one post-treatment picture-naming block (Figure 1.A.) The total duration of the procedure was 4 days.

a. Therapy protocol

We developed a language therapy which aimed at stimulating both phonological and semantic processes through a multimodal approach. The therapy protocol was in line with current clinical practices at our institution and inspired by Jacquemot *et al.* review about the rehabilitation of word production in patients with aphasia and studies about remediation of naming deficits proposed to patients with temporal lobe epilepsy (Gess *et al.*, 2014; Jacquemot *et al.*, 2012; Minkina *et al.*, 2013). Each therapy session lasted 45 minutes and was dedicated to items of a given semantic category (mammals, objects and fruits & vegetables). The procedure was the same for each therapy session; it was divided in 10 steps (Figure 1.B.). If one step was not successfully completed by the patient, the experimenter went back to the previous step. Before the end of the session, the experimenter grouped all trained items and asked the patient to alternatively name and repeat the items. If the patients committed errors, the experimenter provided cues like semantic attributes used during training, the first letter, or the first syllable of the word.

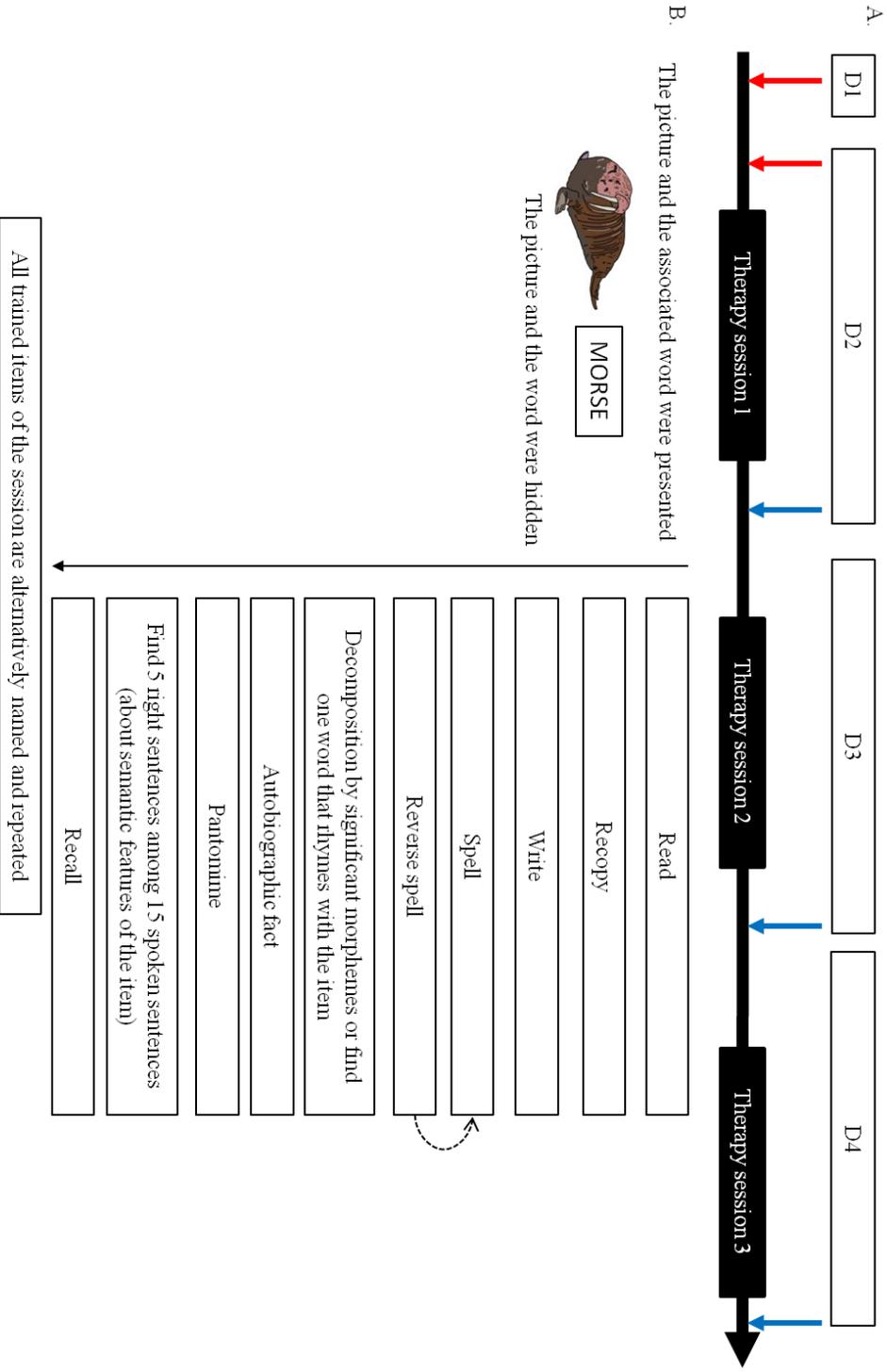


Figure 1. Experimental design and therapy procedure
 A. Experimental design: each picture-naming block is represented by an arrow with red arrows for pretherapy blocks and blue arrows for posttherapy blocks.
 B. Therapy procedure: If one step was not successfully completed by the patient, the experimenter went back to the previous step (dotted arrow)

b. Naming procedure

We implemented the task on E-prime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Patients were tested bedside at least two hours after a seizure, while they were comfortably seated in their hospital room. The pictures were presented on a laptop screen (size 12x8”) placed on a table. Vocal responses were recorded with an analogical microphone connected to the laptop. The laptop was connected to the clinical sEEG/video acquisition system Natus. The video recordings were not used in this research. One marker was written at the moment of the presentation of the picture on the SEEG record.

Each trial started with a fixation cross, presented for 1,000 ms, followed by the experimental picture. The patients were instructed to name each picture aloud without time or accuracy constraints. The experimenter proceeded to the next trial manually. The 100 trials composing each block were presented in a random order.

c. Data analysis

Due to diversity of patient etiology and of electrode localization, we choose a multiple cases approach in which the data of each of the 10 patients were analyzed independently of one another.

Error type	Definition
No response	No pronounce any word
Phonemic paraphasia	Modification of the phonemes order inside a word: addition, omission, substitution, translation of phoneme(s)
Verbal paraphasia	Substitution of a word by an other word which is unrelated in terms of meaning
Semantic paraphasia	Use a word instead of an other which have a meaning link
Circumlocution	Use a periphrase for a word
<i>Conduite d'approche</i>	Successive trials for producing a word
Metalinguistic comments	« <i>It begins by a B</i> » for banana, for example
Full break	« <i>hmm</i> », « <i>ehh</i> »

Table2: Errors categorization

i. Behavioral analysis

1. Measures of verbal performance

The responses to each trial of the picture naming task were analyzed off-line using CheckVocal (Protopapas, 2007), to accurately measure the Response Time (RT in ms) and to assess the quality of the response. Beyond rates of correct responses (%CR), we classified errors according to classic definitions of manifestation of anomia (Table2). This classification allowed us to 1/better understand words production difficulties of patients before the therapy and 2/investigate possible changes in error types after therapy. We excluded trained items from behavioral analyses (13 words across the three posttherapy blocks).

In addition, performance in the therapy sessions was quantified with a composite score. We coded patients' responses to each therapy step by distinguishing successful *versus* failed achievement, and attributed 1 point *versus* 0, respectively, to either outcome. Then, we compute the composite score as the sum of all score steps, for a total ranging between 0 and 10 which summarized the patient performance during the therapy session.

2. Statistical analyses

RT performance was contrasted between pre-therapy baseline blocks (*i.e.* blocks 1 and 2 together) and post-therapy outcome blocks (*i.e.* blocks 3, 4 and 5) using Wilcoxon tests. %CR was assessed through the same contrasts using Fisher's tests. False Discovery Rate (FDR) correction for multiple comparison correction was applied on each test of each patient and reported those results that survived this correction.

ii. SEEG data analysis

1. Signal processing

Intracerebral EEG signals were recorded using intracerebral multiple contact electrodes (10 to 15 contacts, length: 2mm, diameter: 0.8mm, 1.5mm apart edge to edge) implanted according to Talairach's stereotatic method. The strategy of electrode implantation was established in each patient based upon hypotheses concerning the localization of the epileptogenic zone (EZ), prior and independently for the current research study. Neurophysiological signals were recorded continuously using a 256-channels Natus system, sampling at 512 Hz, with a low-frequency filter setting of 0.1Hz.

The signals were extracted from the Natus software and preprocessed in Brainstorm (Tadel et al., 2011). We excluded trials on which the behavioral response was classified as incorrect. In addition, epochs containing epileptic spikes were removed by visual inspection, as were contacts with flat and noisy recorded activity. The signals were epoched in two different ways. First, epochs were extracted from 1 s before to 2 s after the onset of each picture stimulus; these were used in "stimulus-locked" analysis. Second, epochs were extracted from 1s before to 0.5s after each verbal response onset; these were used in "response-locked" analysis.

We focus our analysis on high-gamma activity, which has been linked to cognitive processing (Lachaux et al., 2012). We processed the data in similar way than in Dubarry et al., 2017 using MIA program developed on MatLab. Time-frequency power was computed on consecutive 10-Hz bands between 80 and 150 Hz using a 7-cycle Morlet wavelet transform on bipolar montage of contacts. Then, high-gamma activity was averaged across trials for each couple of contacts. A baseline correction was applied on each trial at each 10-Hz band by computing a z-score relative to activity during the baseline from 600 ms to 50 ms before

picture onset which excluded edge effects. Electrodes of interest were selected if they recorded high gamma activity, we excluded inactivated sites.

All patients underwent structural preoperative MRI scan and an intraoperative computed topography scan as part of clinical routine. Anatomico-electronical investigations by the neurologist allowed the precise localization of every contact within each patient's anatomy (Mai et al., 2008). All contacts sites of each patient can be visualized into a 3D representation thanks to 3DViewer extension from Gardel software (Medina Villalon et al., 2018). Contacts located within the same anatomical area were grouped in the analysis.

2. Statistical analyses

As for verbal performance, the statistical analyses contrasted pre-therapy blocks 1 and 2, grouped, with post-therapy outcome blocks, we chose to average high-gamma activity recorded in couple of contacts during blocks 1 and 2, *i.e.* baseline condition, and high-gamma activity recorded in couple of contacts during blocks 4 and 5, *i.e.* posttherapy condition. For each ROI, we computed paired Student t-tests at each time sample. Thus, we obtain a time-course of t-values corresponding to moments when signals are significantly different between conditions with $p < .001$ (Figure2). We did not apply multiple comparison correction because we were not sure that effect we have seen would survive to the correction. Given we have done a multiple case study without grouping patients results; we consider this gave us enough power.

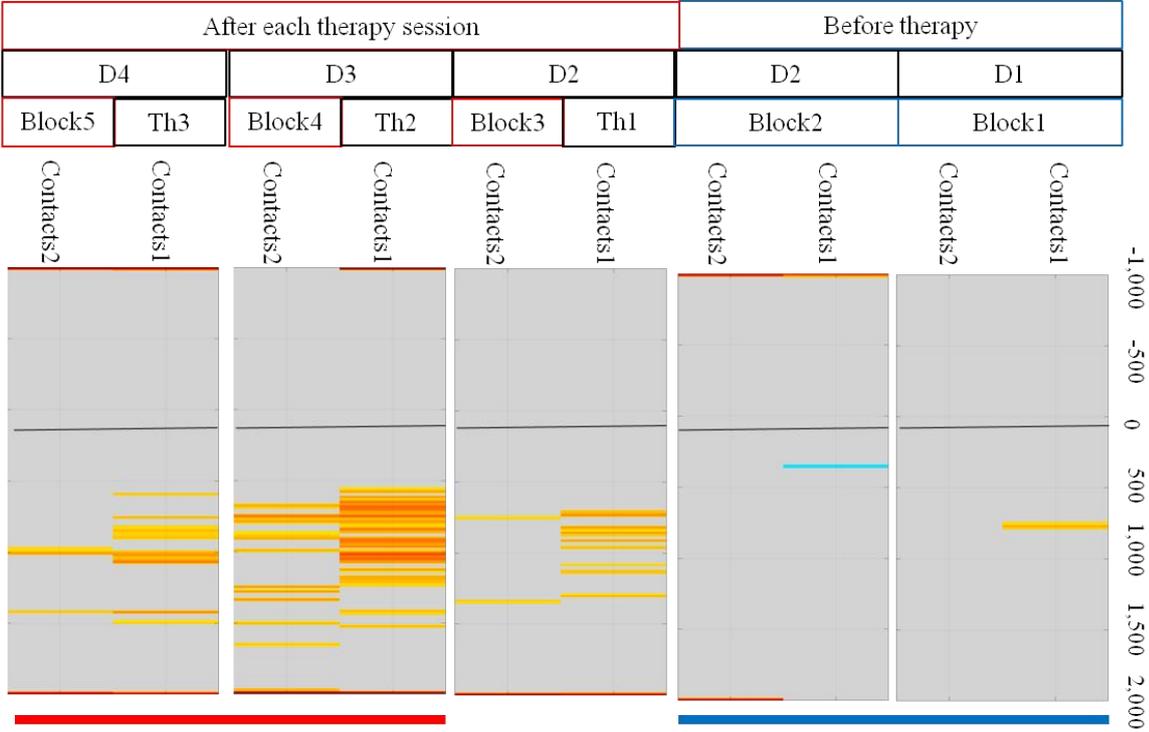
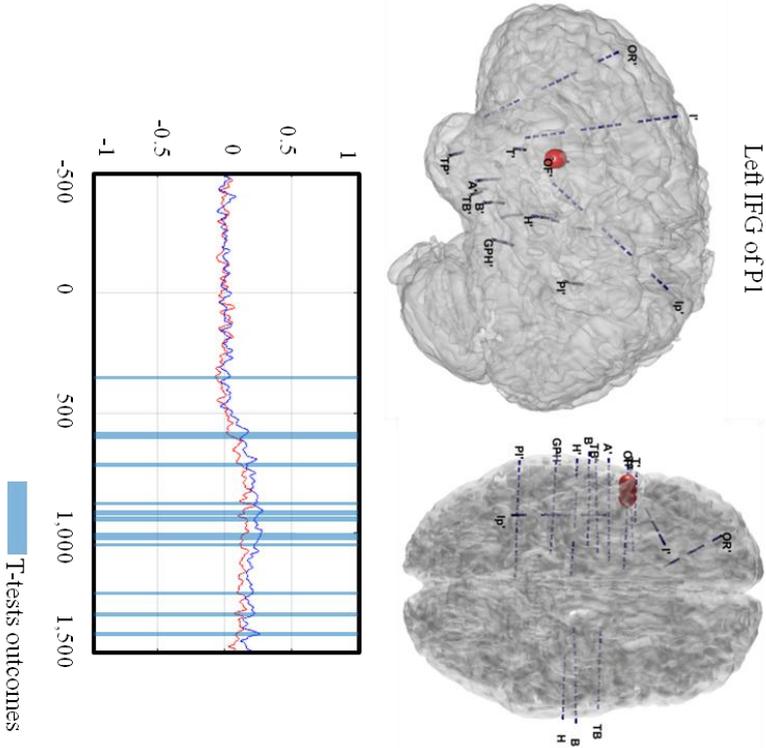


Figure 2: Representation of electrophysiological processing for couples of contacts located in the left IFG of P1. We represent the experimental design on the left side of the figure with naming tests performed in baseline depicted in blue and those done after each therapy session in red. In the middle of the figure, we show an example of high-gamma activity recorded in the left IFG of P1. Each line corresponds to activity recorded in a couple of contacts included in the area. We display the location of couples of contacts in the right part of the figure. In addition, we present results from statistical analysis: blocks1 & 2 are formed the baseline condition and blocks4 & 5 the posttherapy condition.



Results

1. Behavioral outcomes

Figure 3 presents differences between the value of RT or %CR obtained in each posttherapy block and baseline values *i.e.* the mean between blocks 1 and 2, for all patients (value of RT in block3(4 or 5) – mean (RT in block1 and RT in block2)). This overview of behavioral outcomes allowed us to see patterns of posttherapy performance. We can identify patients who improved RT and %CR in at least one posttherapy naming block (P1, P2, P3, P4, P5 and P6). P2, P4 and P5 presented similar behavioral responses in the sense that they improved RT and %CR in two of the three posttherapy blocks. It was difficult to see a clear behavioral pattern for P6 because data were not recorded in the last block. P7 and P8 presented decreased %CR along with longer RT in one block. P7 showed improvement of naming accuracy with longer RT in the two other blocks. P8 also improved her %CR with longer RT in one block and her performances did not change in another naming posttherapy block. P9 and P10 showed decreased performances (increased RT and decreased %CR) in two posttherapy blocks and no changes (P9) or increased %CR with increased RT (P10) in the other block.

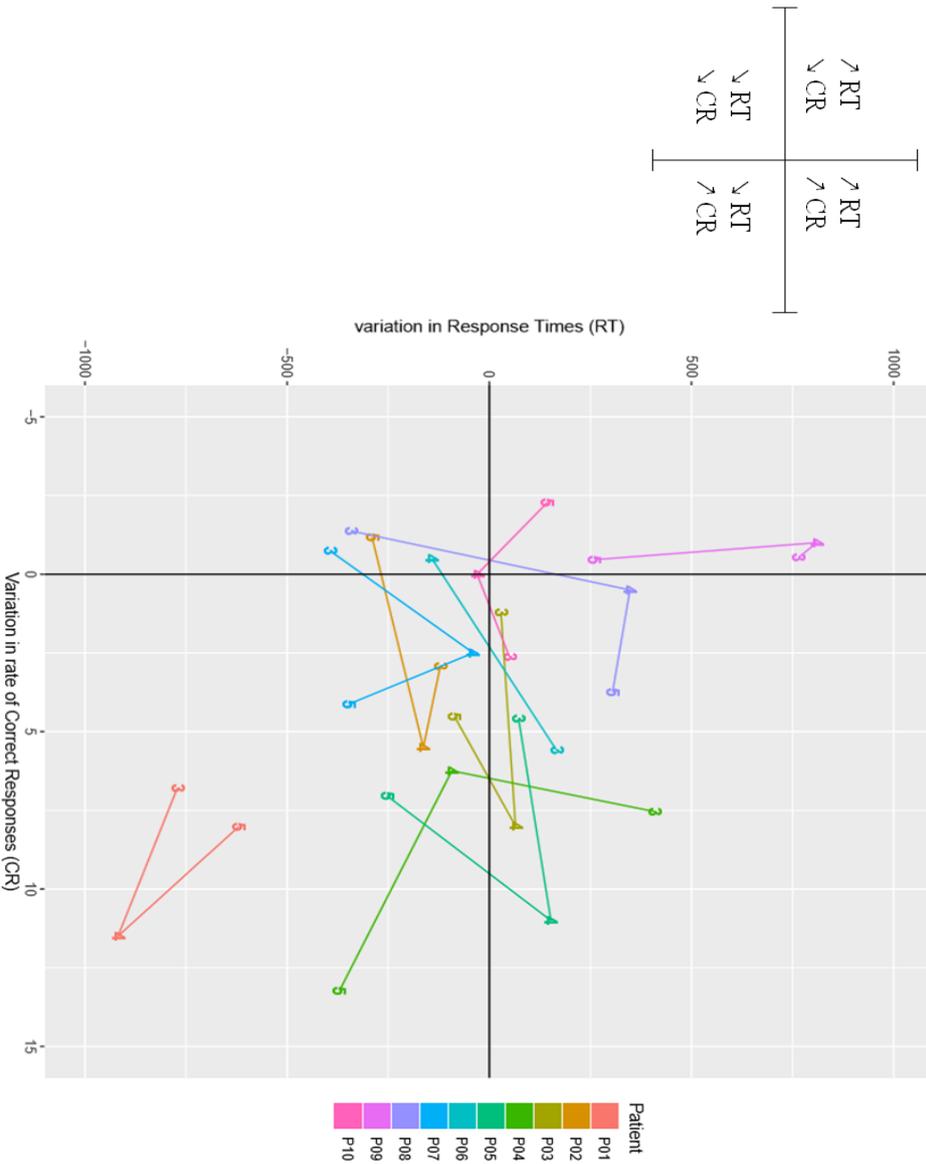


Figure 3: Representation of the difference between baseline values and each posttherapy values of RT depending on CR for each patients. Each color points represent the value of the difference between the RT value obtained in one posttherapy block minus the mean of baseline values on y axis and the %CR obtained in the same posttherapy block minus the mean of baseline on x axis (done for all posttherapy blocks performed by the patient)

a. Individual naming performances

P1's results showed decreased RT along with increased %CR in all posttherapy blocks compared to baseline outcomes (Table2). Greater differences with baseline were observed for blocks 3 and 4. Wilcoxon's tests computed on RT values revealed significant difference between baseline and blocks 3, 4 and 5.

P2's outcomes showed decreased RT along with increased %CR in posttherapy blocks in comparison to baseline, except for the block5 for which %CR is equal to those of block 2 (Table2). As for P1, the pattern of improvement of performance was greater for blocks 3 and 4. Wilcoxon's tests showed significant decrease of RT only in block5.

P3's performance pattern was different from P1 and P2. Indeed, %CR increased in block3 and 4 while RT was increased or stable (Table2). In block5, there was a decrease of RT combined to an increase of %CR. Wilcoxon's tests did not display significant differences in RT between baseline and posttherapy outcomes.

In blocks 3 and 4, P4 improved his accuracy in naming with RT stable or slightly increased (Table2). As for P3, he showed decreased RT combined to increased %CR in block5. RT was significantly different only between baseline and block5.

P5's naming accuracy increased for all posttherapy blocks while RT is stable for block3 and 4 and decreased in the last block. No significant differences in RT between baseline and posttherapy were found.

As we previously mentioned, the lack of the last recording for P6 does not allow us to conclude about the evolution of her performances. She presents significant decreased RT in block4 compared to baseline.

			RT (ms)			%CR						
Before therapy			After therapy			Before therapy			After therapy			
Block 1	Block 2	Mean of the baseline	Block3	Block4	Block5	Block 1	Block 2	Mean of the baseline	Block3	Block4	Block5	
P1	3208	3775	3471	2720 ***	2573 ***	2872 *	81	70	76	82	87	84
P2	1372	1040	1205	1085	1043	916 ***	82	83	83	85	88	81
P3	1352	1444	1399	1427	1463	1312	78	80	79	80	87	84
P4	2819	2948	2885	3293	2791	2513 ***	55	57	56	64	62	69
P5	1569	1732	1649	1723	1803	1397	61	59	60	65	71	67
P6	1478	1332	1400	1571	1263 *	NA	66	77	72	77	71	NA
P7	3183	2516	2823	2455	2810	2502	64	75	70	69	72	74
P8	2629	2051	2327	1998	2688	2645	52	57	55	53	55	58
P9	1568	2136	1871	2618 ***	2662 ***	2112	58	66	62	61	61	62
P10	1447	1425	1436	1486	1406	1580	90	86	88	91	88	87

Table2: Behavioral outcomes (RT and %CR) for each picture naming block per patient
 P values are results of the statistical difference between baseline's blocks (blocks1 and 2, highlighted in gray) and each posttherapy block, * is for $p \leq .05$ and *** is for $p \leq .001$.

Performance patterns of followed patients were less progressive than for previously described. P7's RT were shorter than the mean of baseline values in two blocks (blocks3 and 5) and longer in the block4, without significant difference between baseline and posttherapy conditions. His accuracy decreased in block3 and increased in blocs4 and 5 (with 2% of change).

P8 named faster in block3 and longer in blocks4 and 5 than the mean baseline value (without significant difference). Her accuracy was the lowest of recorded patients and did not change a lot across posttherapy blocks.

P9 showed increase of RT in all posttherapy blocks (with significant difference for blocks3 and 4). His accuracy did not change a lot between posttherapy blocks. In a similar way, P10 responded slower in blocks 3 and 5 than in baseline (a little bit faster in block4). %CR was high in baseline, then, it is difficult to see any improvement of his accuracy.

In total, exact Fisher's tests did not show significant difference of %CR between baseline and posttherapy for any patient.

b. Error types and therapy score

Semantic paraphasia and omissions (no response) were the main error types observed in all patients (Table3.A.).The occurrence of other types of errors is heterogeneous between patients, with variability in the types of errors depending on patients (two different types of errors produced by P1 and up to 6 different types by P3 for example). Globally, patients seemed to keep the same main kind of errors in baseline and in posttherapy (P1, P2, P5, P6, P7, P8, P10). The therapy score was increased across therapy sessions in 4 patients (P2, P4, P5 and P7, Table3. B.). Evolutions of therapy score were more varied for the other patients. The only one showing a decrease was patient P10.

A.

	No Response	Semantic	Phonemic	Verbal	Circumlocution	Conditio d'approximation	Empty break
P1	Baseline	79	21	0	0	0	0
	Posttherapy	82.4	17.6	0	0	0	0
P2	Baseline	11.1	61.1	0	0	11.1	0
	Posttherapy	7.1	42.9	0	21.4	28.6	0
P3	Baseline	0	50	18.2	9.1	0	9.1
	Posttherapy	21.1	52.6	5.3	0	5.3	10.5
P4	Baseline	31.1	48.9	0	0	6.7	0
	Posttherapy	57.1	34.3	0	5.7	2.9	0
P5	Baseline	25.6	53.8	0	12.8	5.1	2.6
	Posttherapy	17.1	42.9	2.9	11.4	20	0
P6	Baseline	23.5	47.1	0	5.9	8.8	0
	Posttherapy	29.2	33.3	0	12.5	8.3	0
P7	Baseline	19.4	58.3	0	5.6	2.8	8.3
	Posttherapy	12.5	56.3	0	9.4	12.5	0
P8	Baseline	12.5	41.7	0	6.3	22.9	0
	Posttherapy	21.7	28.3	2.2	6.5	19.6	0
P9	Baseline	21.4	52.3	0	2.4	4.8	4.8
	Posttherapy	50	40	0	2.5	7.5	0
P10	Baseline	30	60	0	0	0	10
	Posttherapy	20	50	0	0	20	0

B.

	Therapy score 1	Therapy score 2	Therapy score 3
P1	7.6	9.7	9
P2	8.4	9.1	9.7
P3	9.3	9.4	9.4
P4	8.9	9	9.3
P5	8.4	8.6	8.8
P6	8.8	8.4	NA
P7	7.6	8.8	8.9
P8	7.3	8.3	7.7
P9	8.6	8.4	9.1
P10	9.7	9.4	9.2

Table3: Therapy score and error types of each patient

A. Table of the percentage of each error type for each patient in baseline and in posttherapy. Metalinguistic comments are not represented because none of the patients did this error type. In gray are highlighted maximal values.

B. Therapy score for each therapy session of each patient

c. Summarized behavioral results

All patients presented the same kind of language errors, especially semantic paraphasia and omissions. We found improvement of speed and accuracy of naming in two posttherapy blocks in four patients (P1, P2, P4 and P5). P3, P6, P7 and P8 showed heterogeneous response patterns after therapy. Finally, P9 and P10 presented no changes or lower naming skills in posttherapy blocks. It was difficult to see clear evolution pattern of therapy scores, except for P2, P4, P5 and P7 who improved therapy scores progressively across sessions.

2. Electrophysiological outcomes

As a first step, we decided to focus the presentation of our results on areas in which we found significant differences in high gamma activities ($p \leq .001$) between baseline and posttherapy conditions by showing individual results for patients who improved both %CR and RT in two posttherapy blocks (P1, P2, P4 and P5 and see Figure2 for details about the procedure).

Then, we completed the description by showing the results of other patients. However, given temporo-frontal areas were not investigated in P10 we decided to exclude this patient of electrophysiological analyses (see Supplementary Material 2 for details about location of recorded sites of P10). In a second time, we summarized our outcomes in regions of interest for all patients.

a. Stimulus-locked activities

Our analyses locked to stimuli's presentation revealed 4 main brain areas in both hemispheres engaged during picture-naming tasks with significant differences between baseline and posttherapy conditions: Basal Temporal Area (BTA), posterior Inferior Frontal Gyrus (IFG), Middle Temporal Gyrus (MTG) and PostCentral Gyrus (PCG). Two additional areas showed significantly different activations between conditions: Primary Auditory Cortex (PAC) and hippocampi in both hemispheres. High-gamma activity time-course and each time sample when of significant different activity are detailed for each area of P1, P2, P4 and P5 in Supplementary Material 3 for stimulus-locked and in Supplementary Material 4 for response-locked outcomes. We also display electrodes implantation and recorded activity sites for each patient (stimulus-locked in Supplementary Material 5 and response-locked in Supplementary Material 6).

P1: High gamma activity elicited by the stimuli started around 100 ms after picture onset in both hippocampi. Right hippocampus activity ended around 750 ms. Left hippocampus activity lasted until 1,200 ms. Activities in hippocampi decreased in posttherapy condition in comparison to the baseline. Left IFG activation spanned from 500 ms after stimulus onset to the end of the time window (example in Figure2). This activity was higher in the posttherapy condition. Right PAC was engaged from around 700 ms to the end of the time window. High-gamma activity increased in this area in posttherapy measures. BTA and MTG were sampled in both hemispheres; they were activated during the task but without significant differences between baseline and posttherapy conditions. The right IFG and PCG were not sampled in this patient.

P2: High-gamma activity started around 100 ms after picture onset in the left BTA and the left MTG and lasted until 1,200 ms. Left BTA activity was higher in posttherapy condition, whereas left MTG was less activated in posttherapy naming tasks. High-gamma activity in the left IFG began 500 ms after stimuli and was higher after therapy, with a pattern very similar to that of P1. Finally, the activity reached the right PAC around 600 ms after stimuli onset until the end of the time window. This activity was significantly increased after therapy. The left hippocampus and PAC were activated during naming tasks but without significant differences between conditions. The right hippocampus, the right MTG, the right BTA and PCG were not sampled.

P3: We found significant difference in high-gamma activity in the left IFG (around 500 ms post-stimulus) and the left MTG later. In addition, outcomes showed significant difference in the left hippocampus (around 150 ms) and PAC (around 600 ms) activities. The left PCG was activated during the task but without significant difference between conditions. The left MTG and right BTA, hippocampus and PAC were sampled but not engaged in the tasks. The left BTA and right IFG, PCG and MTG were not sampled.

P4: We observed a significant difference in high-gamma activity across sessions in the right PCG. This activity began from 600 ms to 1,500 ms post stimuli onset. The right IFG was engaged but without any significant difference between conditions. The left IFG, the right PAC, both MTG and hippocampi were recorded but not activated during tasks. The left PAC was sampled but the contacts were too noisy to be useful. The left PCG was not sampled.

P5: High-gamma activity began in the right MTG and in the left PCG around 600 ms post stimuli. The recruitment of right MTG lasted until the end of the time window and was higher during posttherapy condition. The activity in the left PCG ended around 1,200 ms and was decrease after therapy. We did not observed activation of the right IFG. Both PAC were engaged during tasks but without significant difference between posttherapy and baseline. The left PCG, both BTA and hippocampi were not sampled.

The following patients did not show a clear pattern of performance improvement with therapy. Their neural activity patterns are described for the sake of completeness.

P6: IFG, the right PCG, hippocampus and PAC were sampled in P6. We observed a significant difference in high gamma activity in the left IFG, with decreased amplitude after therapy, from around 200 ms to 850 ms, and a switch in amplitude in the end of the time window. We observed a significant difference in high gamma activity only in the right PAC from 500 ms after the stimulus onset to the end of the time window investigated, with decreased activity amplitude after therapy. Other sampled areas did not show any high gamma activity during the task.

P7: Left IFG, PCG and hippocampus were sampled in P7 but we did not observe evidence of high gamma activity in these areas. BTA, MTG, PAC and right IFG, PCG and hippocampus were not sampled.

P8: In the same way than P7, we did not show high gamma activity induced by the tasks in areas recorded in P8 (left BTA, IFG, PAC and both hippocampi and MTG).

P9: We observed a statistical difference in high gamma activity across naming sessions in the right BTA of P9, with higher amplitude in post-therapy than in the baseline condition, from 500 ms to 1.5 s post-stimulus onset. We also observed high gamma activity in the left PAC of P9 from 1 to 1.5s post-stimulus, without statistical difference between conditions. Other sampled areas did not show any neural activity elicited by the tasks in this patient (left BTA, IFG and PAC and right MTG and hippocampus).

b. Response-locked activities

The response-locked analysis highlighted 3 main areas with significant differences between baseline and posttherapy conditions: MTG, PAC and hippocampi in both hemispheres.

P1: Response-locked high-gamma activity started around 1,000 ms before response onset in the left hippocampus. It was engaged until the response and its activity was higher in posttherapy tasks in contrast to the baseline. The left MTG and the right PAC were activated from response onset until 500 ms after it. Their activations were higher after the therapy. The right MTG was activated during the tasks without significant difference between conditions.

P2: The two PAC were engaged at the moment of the response until 500 ms after. High-gamma activities in these regions were decreased in the posttherapy condition. The left MTG was engaged around the responses without significant difference between conditions.

P3: The left PAC and hippocampus were significantly engaged around the response time. The right PAC was activated too but without significant difference between conditions.

P4: High-gamma activity was only recorded in the right hippocampus from the moment of the response until 500 ms after with significant higher activity after therapy.

P5: We recorded high-gamma activity in the right PAC from the response time to 500 ms after. This activity was decreased after therapy. We observed high-gamma activity in the left PAC without significant difference between conditions.

Once again, the following patients did not show a clear pattern of performance improvement with therapy. We did not record any high-gamma activity in MTG, PAC and hippocampi in these patients (when they were sampled).

c. Summarized electrophysiological results

We observed significant difference between baseline and posttherapy conditions in fronto-temporal areas. In patients whose performance improved after language therapy, we observed differences in left BTA and left IFG, as well as bilateral MTG, PCG, hippocampi and PAC, all time-locked to stimulus onset (Figure 4 and Supplementary Material 7). We also observed significant changes in neural activity in the right BTA for one patient who did not present better RT or %CR after therapy. Time-locked to response onset, we recorded significant modifications of high-gamma activities in left MTG and bilateral PAC and hippocampi. P1, P2, P3, P4 and P5 were patients who presented these brain changes. Other patients were not always sampled in these areas or showed less involvement of the network during the task.

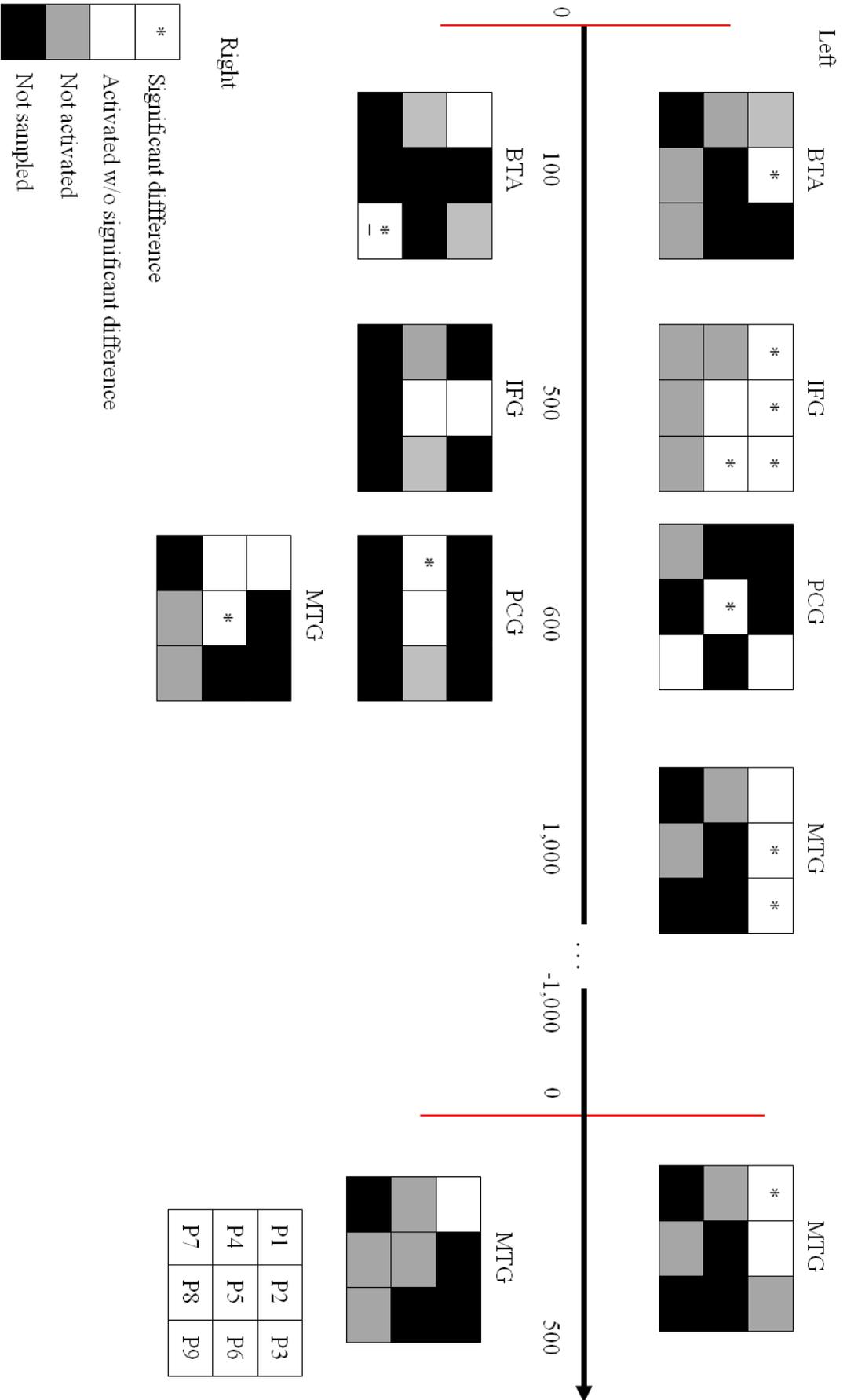


Figure4: Representation of significant high-gamma changes in patients. Each square represents outcomes of one patient. Left and right hemisphere are represented in up and down respectively. On the left side of the figure are showed results of stimulus-locked analysis (from 1s before to 500 ms after the response time) and on the right side, are displayed outcomes obtained after response-locked analysis (from 1s before to 2s after the response time). We highlighted the right BTA of P9 because he presents an atypical language representation.

Discussion

Patients with drug-resistant epilepsy disorganizing the language network are more likely to display anomia profile with verbal memory impairments between seizures and these deficits may be increased after surgery (Bartha-doering & Trinkka, 2014; Busch et al., 2016; Campo et al., 2013; Trebuchon et al., 2009). For now, there is no study about the effect of language rehabilitation proposed to these patients before surgery. Our study is the first to assess behavioral and neural changes induced by a language therapy proposed to patients with epilepsy who present language production deficits. We found improvement of behavioral performances in some patients along with electrophysiological modifications in temporo-frontal areas after therapy.

First of all, behavioral assessments show that all patients presented the same kind of language errors, especially semantic paraphasia and omissions. This is in line with previous studies showing that patients with epilepsy present word retrieval impairments (Bartha-doering & Trinkka, 2014; Minkina et al., 2013; Trebuchon et al., 2009). The comparison of accuracy (%CR) is typically used in the literature in order to assess behavioral performances after therapy. We find heterogeneous accuracy pattern across patients: some of them improve their accuracy in all (P1, P3, P4 and P5) or two posttherapy blocks (P2, P6, P7 and P8). Two patients do not show accuracy improvement (P9 and P10). Differences observed are not statistically different. We decided to complete the description of behavioral pattern by assessing RT. Faster naming is found for all posttherapy blocks in three patients (P1, P2 and P7), in two posttherapy assessments in P4 and in only one for four patients (P3, P5, P6, P8 and P10). P9 shows slower RT after therapy sessions. These differences are statistically different for some blocks of some patients. The improvement of %CR is not always combined with shorter RT and *vice-versa*. However, increasing %CR along with faster RT does not

reflect the same behavioral strategy than increasing %CR along with longer RT. We can assume that behavioral compensatory mechanisms would be different. For these reasons, we believe it is important to add more systematically RT measurement in further studies.

In addition, effects reported in the literature are mainly focused on trained items. In our study, we excluded trained items from our data set, thus, we analyzed therapy effects on unexposed words. We can attribute modifications of behavioral performances to generalization effect to other categories. In the literature, the effect size of semantic therapy seems to be relatively small but larger than for other therapy types (Wisenburn & Mahoney, 2009). In general, the most of the gains after language therapy are reported for exposed/trained words (Wisenburn & Mahoney, 2009). Generalization is the targeted effect of a therapy because it is the sign that training of some items from some semantic categories has an impact extended to other categories. In our work, behavioral performances which we recorded reflect generalization effect *i.e.* extended to untrained words, which is more rarely reported in the literature. This could explain why we did not find any statistical difference in the %CR.

The interindividual variability of the success of therapy is already documented (Wisenburn & Mahoney, 2009). In our study, the diversity of behavioral outcomes may not be linked to different errors pattern between patients before therapy because all patients mainly produced semantic paraphasia or omissions. Whereas all patients complained about naming difficulty P10 performances are the highest observed in our sample (around 90%CR and 1,450 ms of RT) then it would be difficult to see any improvement of his naming skills. In another hand, our study was focused on short-term effects through the administration of three sessions lasted 45 minutes (for a total of 135 minutes). These constraints were imposed by the clinical setting in which the therapy took place. Indeed, patients were included in presurgical

investigations for localizing the EZ and were admitted for a period lasted from one to three weeks. It is possible that some patients needed more time of training in order to present positive effects, given that a better recovery is associated to 8.8 hours of therapy per week for 11.2 weeks in treatment after poststroke aphasia (Bhogal et al., 2003). It also has been demonstrated that the intensity of the therapy is an important component of its efficiency (Bhogal et al., 2003; Jacquemot et al., 2012). In addition, the location of the EZ may be a factor linked to benefit of the therapy. P1, P4 and P5 are all patients with temporal lobe epilepsy; in contrast there is a higher proportion of frontal lobe epilepsy patient in individuals with more various behavioral evolutions after therapy. Neural networks involved in language deficits and those which can be engaged in plasticity induced by the therapy are potentially different between these patients. Furthermore, it has been shown that the location of the EZ is a factor involved in reorganization of language representation in the brain (Perrone-bertolotti et al., 2012; Perrone-bertolotti, Tzourio-mazoyer, Mazoyer, & Baciú, 2016; Tzourio-Mazoyer, Perrone-Bertolotti, Jobard, Mazoyer, & Baciú, 2016).

In parallel to behavioral changes, electrophysiological analyses show modifications of high gamma activities in fronto-temporal areas, mainly in the left hemisphere. Intracranial recordings give the opportunity to investigate brain activity with an optimal signal-to-noise ratio in contrast to other neuroimaging techniques with the inconvenient of sparse spatial sampling obviously guided by clinical assumptions. Thus, sEEG allows us to make time-frequency analyses in high frequencies (high-gamma) known to be closely linked to cognitive processing (Lachaux et al., 2012)

We found a main effect in the left IFG in four patients presenting significant differences of high-gamma activity around 500 ms after stimulus onset (Figure5). Changes in the left IFG activation are found in patients who improved their naming skills (P1, P2, P3 and P6) and not

in others, even if the area was sampled for all patients. In contrast, no significant difference is obtained in patients in whom the right IFG was sampled and engaged in the task (P2 and P5). In the light of these results, we make the assumption that the effectiveness of the rehabilitation is linked to modifications of the left IFG recruitment.

Neural changes following a language therapy reported in the literature show two main kinds of neuroplasticity: the engagement of left perilesional areas and/or the recruitment of homologous contralateral regions. Some studies about patients with vascular aphasia have demonstrated that the gains in naming ability following early intensive therapy is correlated with increased activation of the left IFG (Crosson et al., 2019; Mattioli et al., 2014). The main implication of the left hemisphere in language treatment effects is in line with electro- and magnetoencephalographical studies about neural plasticity induced by language therapy (Cornelissen, Laine, et al., 2003; MacGregor et al., 2014; Meinzer et al., 2004; Sarasso et al., 2014; Wilson et al., 2012). Cornelissen *et al.* observed training-specific effects in the left inferior parietal cortex, closed to the impaired areas, without changes in the right hemisphere after therapy. Mohr and collaborators measured MMNm changes after Intensive Language Action Therapy (ILAT). They found therapy-related increase of MMNm amplitudes over the left language-dominant hemisphere approximately 200 ms after words could first be recognized in meaningful words in contrast to pseudowords (Mohr et al., 2016). They proposed that left fronto-temporal topography of the pre-post MMNm change may reflect better functionality of lexical semantic networks, which may be the basis for the observed improvement of language processing. In addition, a case study of a patient with temporal lobe epilepsy shows that phonological task activated the left IFG and the right MTG with impaired behavioral performances before surgery. After surgery, phonological task activated left IFG and left temporal regions, behavioral performances revealed normal scores. Authors conclude

that the right hemisphere is less efficient than the left for phonological processing ; phonological processing seems to be carried by the left hemisphere (Perrone-bertolotti, Zoubrinetzky, Yvert, Le Bas, & Baciú, 2012). However, we have to be cautioned with our asymmetric result of brain plasticity because, due to clinical implantation schema, the left hemisphere is more sampled than the right in our patients (35 recorded sites in the left *versus* 28 in the right hemisphere in all patients).

The left IFG activity was significantly increased around 500 ms after stimulus onset. At this moment the left IFG is involved in the end of lexical selection and the beginning of syllabification and the preparation of the articulation of the word in subjects without language impairments (Dubarry et al., 2017; P. Indefrey & Levelt, 2004; Laganaro, 2016; Munding et al., 2016). The temporal dynamics of processing stages might be different in patients who present language production deficits with an offset of stages linked to longer RT. In addition to the role of the left IFG in linguistic features of word production, our results do not allow us to exclude a potential impact of neuroplasticity in this area on executive functions. It has been demonstrated that the left IFG is involved in inhibitory control over motor responses among others (Swick et al., 2008). In addition, a study on Parkinson's disease patients showed that linguistic and executive function processes interact in the left IFG during word production tasks involving selection with a cortical asymmetries between patients with left- *versus* right-sided Parkinson's disease (Di Tella et al., 2018; MacPherson et al., 2019).

In addition to left IFG activity changes, we found early increased high-gamma activity in the left BTA involved in the lexical selection process at this latency (Dubarry et al., 2017; A Llorens et al., 2016; Munding et al., 2016). Then, modification of activity in this area along with better performances mainly measured in naming speed may reflect a better and faster lexical selection after the language therapy.

We recorded MTG activities in later latencies than those documented in the literature (classically it is recruited from 200 to 400 ms after picture onset *versus* in our outcomes its activity begins from 600 to 1,500 ms). The MTG is known to be part of the ventral stream and is engaged in the combination of information provided by different temporal areas, thus, it would have the potential to monitor the response through an internal loop (Hickok & Poeppel, 2007). Finally, the left PCG engagement was significantly different from 600 to 1,500 ms post-stimulus onset, suggesting a possible effect on motor preparation of the response induced by therapy protocol. Around 600 ms, this area may also be engaged in phonological processing (Cornelissen, Laine, et al., 2003). Electrophysiological changes recorded in hippocampi and in PAC are likely to be linked to duration of RT. It has been demonstrated that the latency of hippocampal high-gamma activity predicts naming latency (Hamamé et al., 2014). It outlines the importance of hippocampal response in the efficiency of naming; however, it does not allow us to link modifications of activity in this area to an effect of the therapy. In the same way, PAC activity is significantly different between conditions in latency closed to the RT. It has been reported that bilateral STG are involved in the external loop of self-monitoring (P. Indefrey & Levelt, 2004). These changes may be more related to the moment of word production than to an effect of the rehabilitation.

We also find minor changes in the right hemisphere. The significant different activity in the right BTA of P9 is difficult to interpret because he presents an atypical hemispheric representation of language (with right specialization). However, significant changes in the right PCG and MTG should not be attributed to atypical representation. The involvement of a widespread inter-hemispheric network after language therapy has been demonstrated in similar studies, depending on the language task performed by patients (Meinzer et al., 2008; Pulvermüller et al., 2005). Studies interested in investigation of abnormal electrophysiological

markers in aphasic patients have demonstrated shifts between right and left hemisphere in a specific time-window suggested an effect on a particular encoding process (Laganaro et al., 2008). In addition, authors proposed that variability in right hemisphere activations in different recovery stages indicate changes occurring between hemispheres during recovery. In addition, it may be linked to the hemispheric complementary properties and more generally the idea of a dynamic continuum of involvement of both hemispheres in language production (and language processing) (Hellige et al, 2002, Lindell et al, 2006, Jung-Beeman et al, 2005).

This study is the first to investigate neural modification related to language therapy in epileptic patients using SEEG recordings. The small number of patients involved limits the conclusions that can be drawn from the study. Also, the inherent variability in etiology, EZ localization, lesions and behavioral profiles across the participants warranted all the behavioral and electrophysiological data to be analyzed at the individual participant level. The explicit attempt to account for and detail the inherent variability across the patients (*i.e.* multiple cases approach) is a clear strength of this study (Jacquemot et al., 2012).

In conclusion, we found improvement of naming performance parallel to brain activity changes in patients with drug-resistant epilepsy after short-term language therapy administration during pre-surgical SEEG investigation. We found a main effect of neuroplasticity in the left IFG which is not included in the possible resection of the anterior part of the left temporal lobe proposed to patients with temporal lobe epilepsy. This implies that the network involved in the success of the therapy should be preserved after surgery. Given 34% of patients show decline of naming abilities after left temporal lobe resection, further studies including measurement of long-term language therapy effects should be interested (Mazur-mosiewicz et al., 2015).

Acknowledgements: This work, carried out within the Labex BLRI (ANR-11-LABX-0036) and the Institut Convergence ILCB (ANR-16-CONV-0002), has benefited from support from the French government, managed by the French National Agency for Research (ANR) and the Excellence Initiative of Aix-Marseille University (A*MIDEX).

References

- 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(1), 1–19. <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>
- Bhogal, S. K., Teasell, R., & Speechley, M. (2003). Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*, 34(4), 987–992. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000062343.64383.D0>
- Bonilha, L., Gleichgerrcht, E., Nesland, T., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2016). Success of anomia treatment in aphasia is associated with preserved architecture of global and left temporal lobe structural networks. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(3), 266–279. <https://doi.org/10.1177/1545968315593808>
- Breier, J. I., Randle, S., Maher, L. M., & Papanicolaou, A. C. (2010). Changes in maps of language activity activation following melodic intonation therapy using magnetoencephalography: Two case studies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(3), 309–314. <https://doi.org/10.1080/13803390903029293>
- Busch, R. M., Floden, D. P., Prayson, B., Chapin, J. S., Kim, K. H., Ferguson, L., Bingaman, W., & Najm, I. M. (2016). Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. *Neurology*, 87(22), 2363–2369. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003378>
- Campo, P., Poch, C., Toledano, R., Igoa, M., Belincho, M., García-morales, I., & Gil-nagel, A. (2013). Anterobasal Temporal Lobe Lesions Alter Recurrent Functional Connectivity within the Ventral Pathway during Naming. *The Journal of Neuroscience*, 33(31), 12679–12688. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0645-13.2013>
- Cornelissen, K., Laine, M., Tarkiainen, A., Jarvensivu, T., Martin, N., & Salmelin, R. (2003). Adult Brain Plasticity Elicited by Anomia Treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(3), 444–461.
- Crosson, B., Rodriguez, A. D., Copland, D., Fridriksson, J., Krishnamurthy, L. C., Meinzer, M., Raymer, A. M., Krishnamurthy, V., & Leff, A. P. (2019). Neuroplasticity and aphasia

treatments: New approaches for an old problem. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 90(10), 1147–1155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319649>

Di Tella, S., Baglio, F., Cabinio, M., Nemni, R., Traficante, D., & Silveri, M. C. (2018). Selection processing in noun and verb production in left- and right-sided Parkinson's disease patients. *Frontiers in Psychology*, 9(JUL), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01241>

Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*, 5(SUPPL. 1), 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>

Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., Liégeois-chauvel, C., Bénar, C. G., Alario, F., Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., & Liégeois-chauvel, C. (2017). Estimating Parallel Processing in a Language Task Using Single-Trial Intracerebral Electroencephalography To cite this version : HAL Id : hal-01495041. *Psychological Science*, 28(4), 1–13.

Duñabeitia, J. A., Crepaldi, D., Meyer, A. S., New, B., Pliatsikas, C., Smolka, E., & Brysbaert, M. (2017). MultiPic: A standardized set of 750 drawings with norms for six European languages. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 71(4), 808–816. <https://doi.org/10.1080/17470218.2017.1310261>

Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)

Fridriksson, J., Morrow-Odom, L., Moser, D., Fridriksson, A., & Baylis, G. (2006). Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage*, 32(3), 1403–1412. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.194>

Gess, J. L., Denham, M., Pennell, P. B., Gross, R. E., & Stringer, A. Y. (2014). Remediation of a naming deficit following left temporal lobe epilepsy surgery. *Applied Neuropsychology: Adult*, 21(3), 231–237. <https://doi.org/10.1080/09084282.2013.791826>

Hamamé, C. M., Alario, F., Llorens, A., Liégeois-chauvel, C., & Trebuchon, 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>

Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews: Neurosciences*, 8(5), 393–402.

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>

Jacquemot, C., Dupoux, E., & Rootham, L. (2012). Specificity in rehabilitation of word production: A meta-analysis and a case study. *Behavioral Neurology*, 25, 73–101. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0358>

- Lachaux, J., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., Crone, N. E., & Lyon, C. B. (2012). High-frequency neural activity and human cognition : Past , present and possible future of intracranial EEG research. *Progress in Neurobiology*, 98(3), 279–301. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.008>
- Laganaro, M. (2016). Dynamics of word production and processing speed. *Language, Cognition and Neuroscience*, 31(4), 463–464. <https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1096402>
- Laganaro, M., Morand, S., Schwitter, V., Zimmermann, C., & Schnider, A. (2008). Normalisation and increase of abnormal ERP patterns accompany recovery from aphasia in the post-acute stage. *Neuropsychologia*, 46(8), 2265–2273. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.013>
- Llorens, A., Dubarry, A., Trébuchon, A., Chauvel, P., Alario, F., & Liégeois-chauvel, C. (2016). Contextual modulation of hippocampal activity during picture naming. *Brain and Language*, 159, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.05.011>
- MacGregor, L. J., Difrancesco, S., Pulvermüller, F., Shtyrov, Y., & Mohr, B. (2014). Ultra-Rapid Access to Words in Chronic Aphasia: The Effects of Intensive Language Action Therapy (ILAT). *Brain Topography*, 28(2), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0398-y>
- MacPherson, S. E., Gillebert, C. R., Robinson, G. A., & Vallesi, A. (2019). Editorial: Intra- and inter-individual variability of executive functions: Determinant and modulating factors in healthy and pathological conditions. *Frontiers in Psychology*, 10(MAR), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00432>
- Mai, J. K., Paxinos, G., & Voss, T. (2008). *Atlas of the human brain* (Elsevier). Academic Press.
- Mattioli, F., Ambrosi, C., Mascaro, L., Scarpazza, C., Pasquali, P., Frugoni, M., Magoni, M., Biagi, L., & Gasparotti, R. (2014). Early aphasia rehabilitation is associated with functional reactivation of the left inferior frontal gyrus a pilot study. *Stroke*, 45(2), 545–552. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003192>
- Mazur-mosiewicz, A., Carlson, H. L., Hartwick, C., Dykeman, J., Lenders, T., Brooks, B. L., & Wiebe, S. (2015). Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery : Current state of knowledge. *Epilepsia*, 56, 735–744. <https://doi.org/10.1111/epi.12963>
- Medina Villalon, S., Paz, R., Roehri, N., Lagarde, S., Pizzo, F., Colombet, B., Bartolomei, F., Carron, R., & Bénar, C. G. (2018). EpiTools, A software suite for presurgical brain mapping in epilepsy: Intracerebral EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, 303, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.03.018>

Meinzer, M., Elbert, T., Wienbruch, C., Djundja, D., Barthel, G., & Rockstroh, B. (2004). Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biology*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-2-20>

Meinzer, M., Fleisch, T., Breitenstein, C., Wienbruch, C., Elbert, T., & Rockstroh, B. (2008). Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*, 39(4), 2038–2046. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.008>

Minkina, I., Ojemann, J. G., Grabowski, T. J., Silkes, J. P., Phatak, V., & Kendall, D. L. (2013). Treatment of proper name retrieval deficits in an individual with temporal lobe epilepsy. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 22(2), 250–256. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/12-0048\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/12-0048))

Mohr, B., MacGregor, L. J., Difrancesco, S., Harrington, K., Pulvermüller, F., & Shtyrov, Y. (2016). Hemispheric contributions to language reorganisation: An MEG study of neuroplasticity in chronic post stroke aphasia. *Neuropsychologia*, 93, 413–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.006>

Munding, D., Dubarry, A. S., & Alario, F. X. (2016). On the cortical dynamics of word production: a review of the MEG evidence. *Language, Cognition and Neuroscience*, 31(4), 441–462. <https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1071857>

Nardo, D., Holland, R., Leff, A. P., Price, C. J., & Crinion, J. T. (2017). Less is more: Neural mechanisms underlying anomia treatment in chronic aphasic patients. *Brain*, 140(11), 3039–3054. <https://doi.org/10.1093/brain/awx234>

New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2: A new French lexical database. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, 36(3), 516–524. <https://doi.org/10.3758/BF03195598>

Perrone-bertolotti, M, Zoubrinetzky, R., Yvert, G., Le Bas, J. ., & Baciú, 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, Marcela, Baciú, M., David, O., Psychologie, L. De, Cnrs, U. M. R., & Mende, P. (2012). Dynamic Causal Modeling of Spatiotemporal Integration of Phonological and Semantic Processes: An Electroencephalographic Study Dynamic causal modeling indicated this increase of activation of the anterior temporal lobe in the semantic condition as a cons. *The Journal of Neuroscience*, 32(12), 4297–4306. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6434-11.2012>

Perrone-bertolotti, Marcela, Tzourio-mazoyer, N., Mazoyer, B., & Baciú, M. (2016). Latéralisation hémisphérique du langage : résultats des études comportementales et de la neuroimagerie. In S. Pinto & M. Sato (Eds.), *Traité de Neurolinguistique. Du cerveau au langage* (pp. 147–166). deboeck.

Protopapas, A. (2007). CheckVocal: A program to facilitate checking the accuracy and response time of vocal responses from DMDX. *Behavior Research Methods*, 39(4), 859–862. <https://doi.org/10.3758/BF03192979>

Pulvermüller, F., Hauk, O., Zohsel, K., Neiningen, B., & Mohr, B. (2005). Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *NeuroImage*, 28(2), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.038>

Sarasso, S., Määttä, S., Ferrarelli, F., Poryazova, R., Tononi, G., & Small, S. L. (2014). Plastic changes following imitation-based speech and language therapy for aphasia: A high-density sleep EEG study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(2), 129–138. <https://doi.org/10.1177/1545968313498651>

Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>

Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>

Trebuchon, A., Guedj, E., Alario, F., Laguitton, V., Mundler, O., Chauvel, P., & Liegeois-chauvel, C. (2009). Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 132, 2772–2784. <https://doi.org/10.1093/brain/awp083>

Tzourio-Mazoyer, N., Perrone-Bertolotti, M., Jobard, G., Mazoyer, B., & Baciou, M. (2016). Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: A review. *Cortex*, 86, 314–339. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.013>

van Casteren, M., & Davis, M. (2007). Match: A program to assist in matching the conditions of factorial experiments. *Behavioral Research Methods*, 39(4), 973–978.

Wilson, K. R., O'Rourke, H., Wozniak, L. A., Kostopoulos, E., Marchand, Y., & Newman, A. J. (2012). Changes in N400 topography following intensive speech language therapy for individuals with aphasia. *Brain and Language*, 123(2), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.06.005>

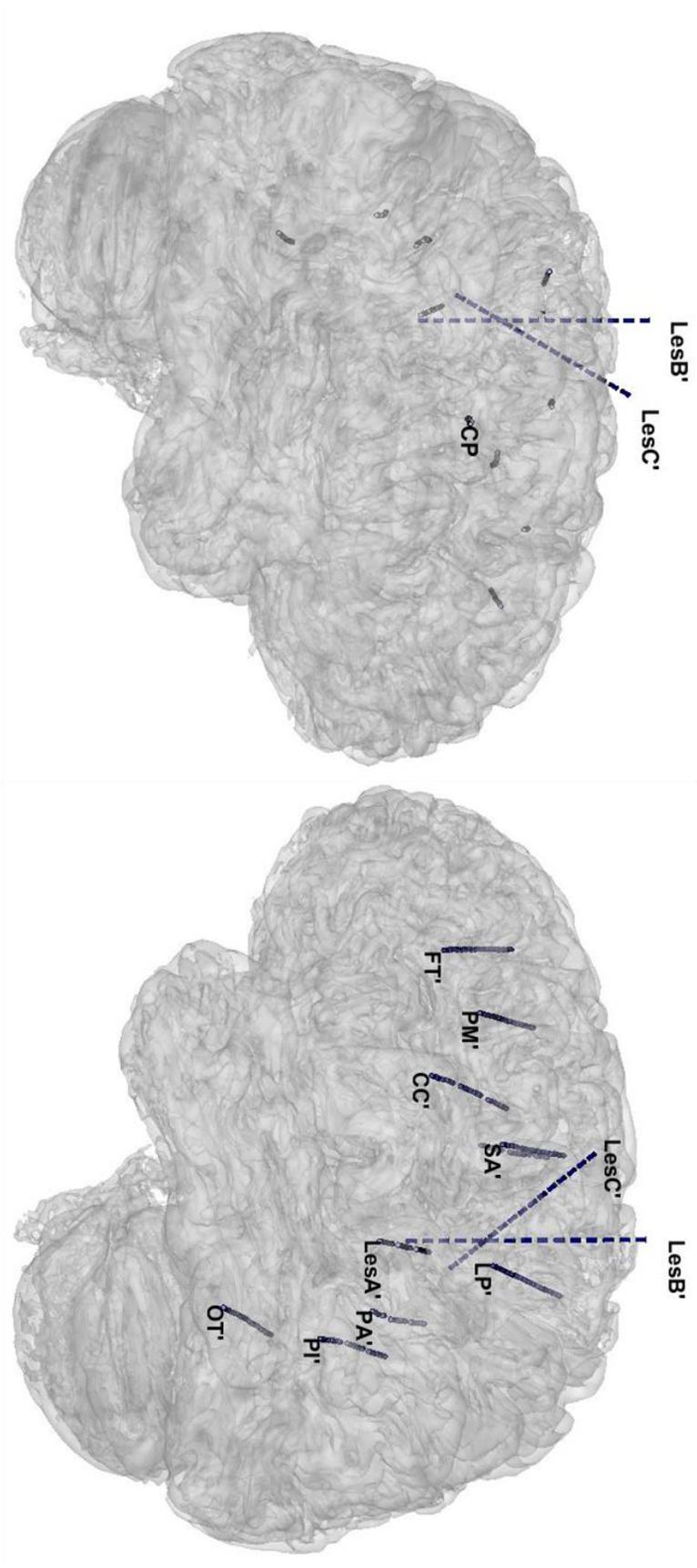
Wisenburn, B., & Mahoney, K. (2009). A meta-analysis of word-finding treatments for aphasia. *Aphasiology*, 23(11), 1338–1352. <https://doi.org/10.1080/02687030902732745>

An	IQP	IQV	Orthographic fluency	Semantic fluency
P1	71	99	7	23
P2	114	96	NA	NA
P3	NA	NA	NA	NA
P4	NA	NA	NA	NA
P5	NA	NA	NA	NA
P6	72	57	NA	NA
P7	NA	NA	NA	NA
P8	NA	NA	NA	NA
P9	75	62	12	17
P10	NA	NA	NA	NA

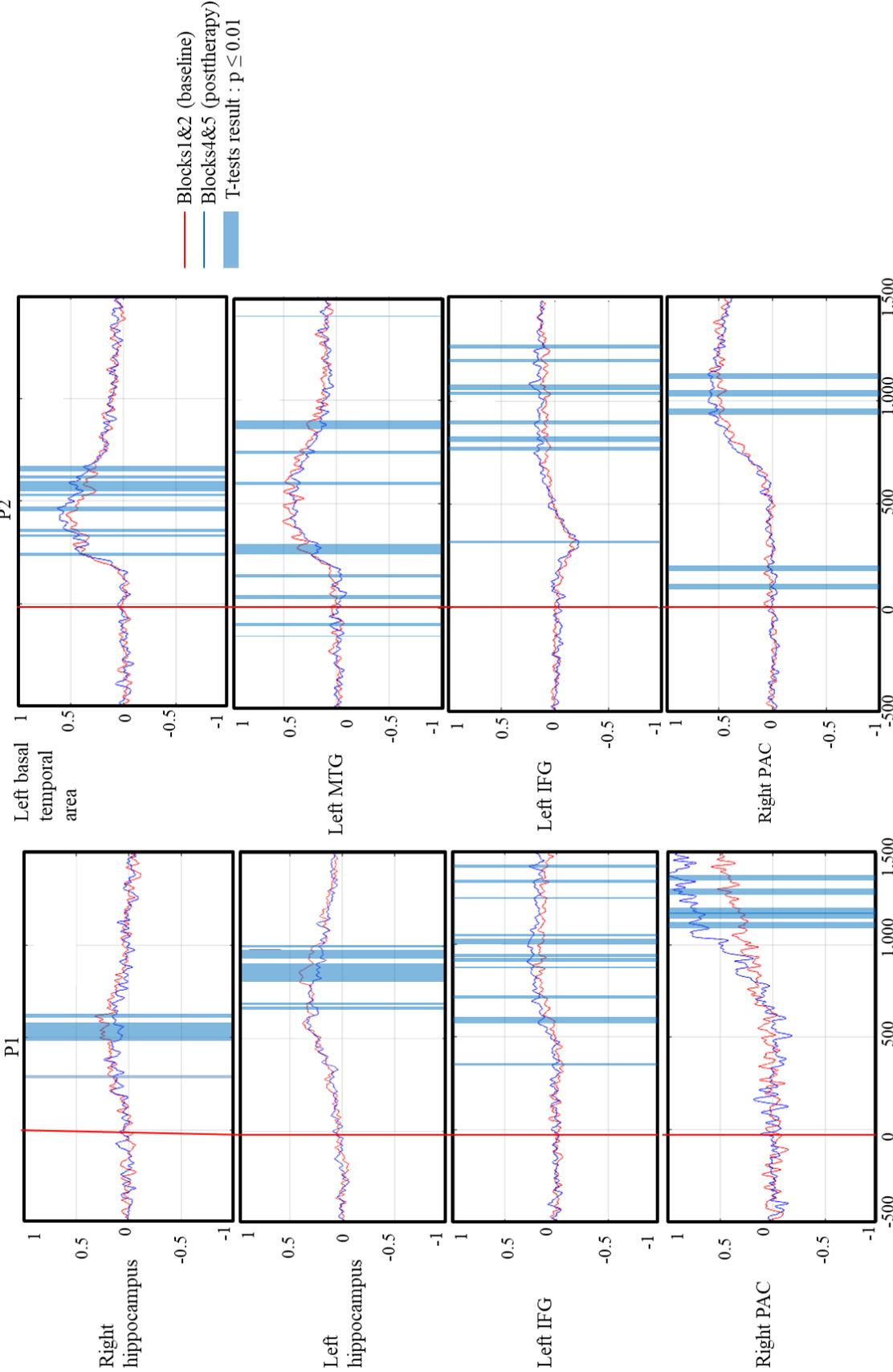
Supplementary material 1: Neuropsychological data of patients

IQP and IQV are for verbal and nonverbal abilities scores respectively.

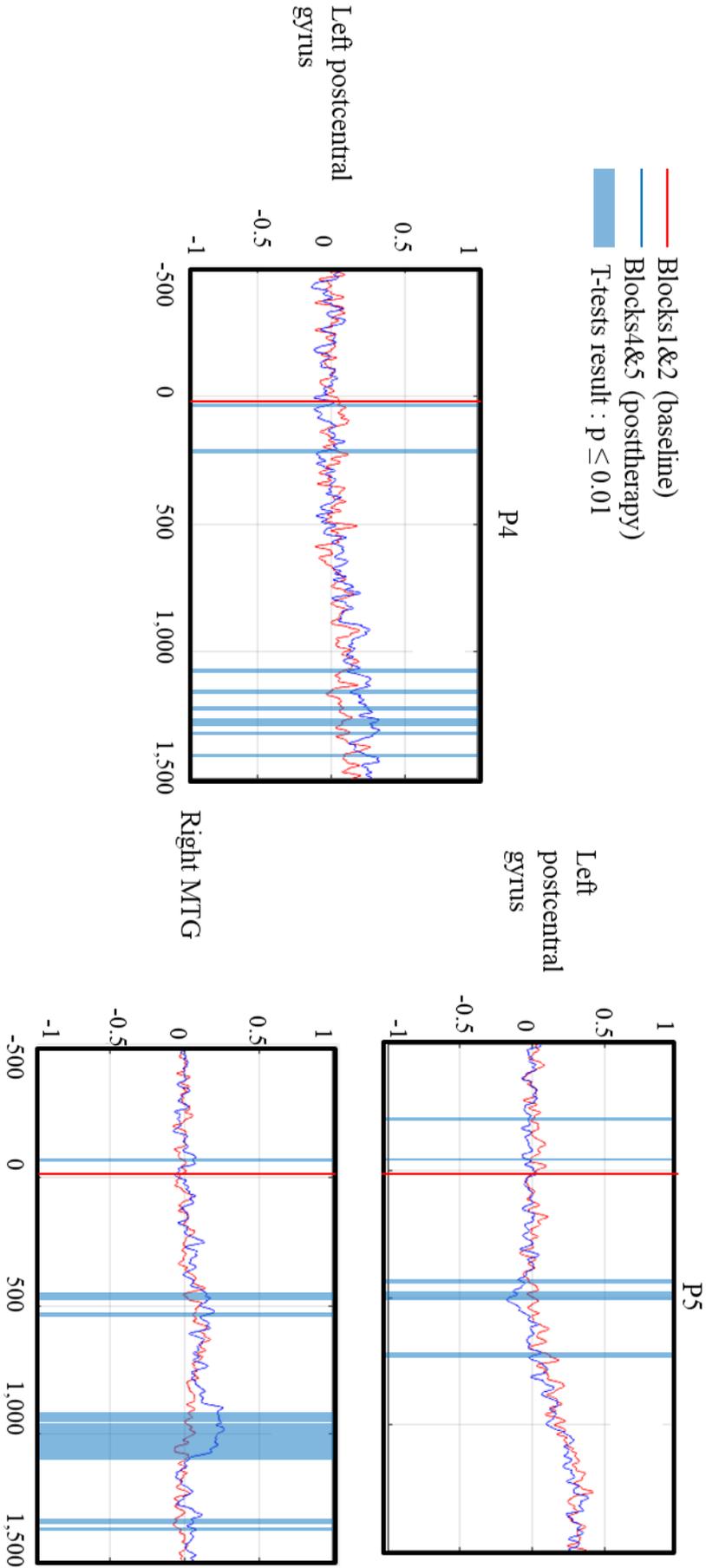
NA: Not Available



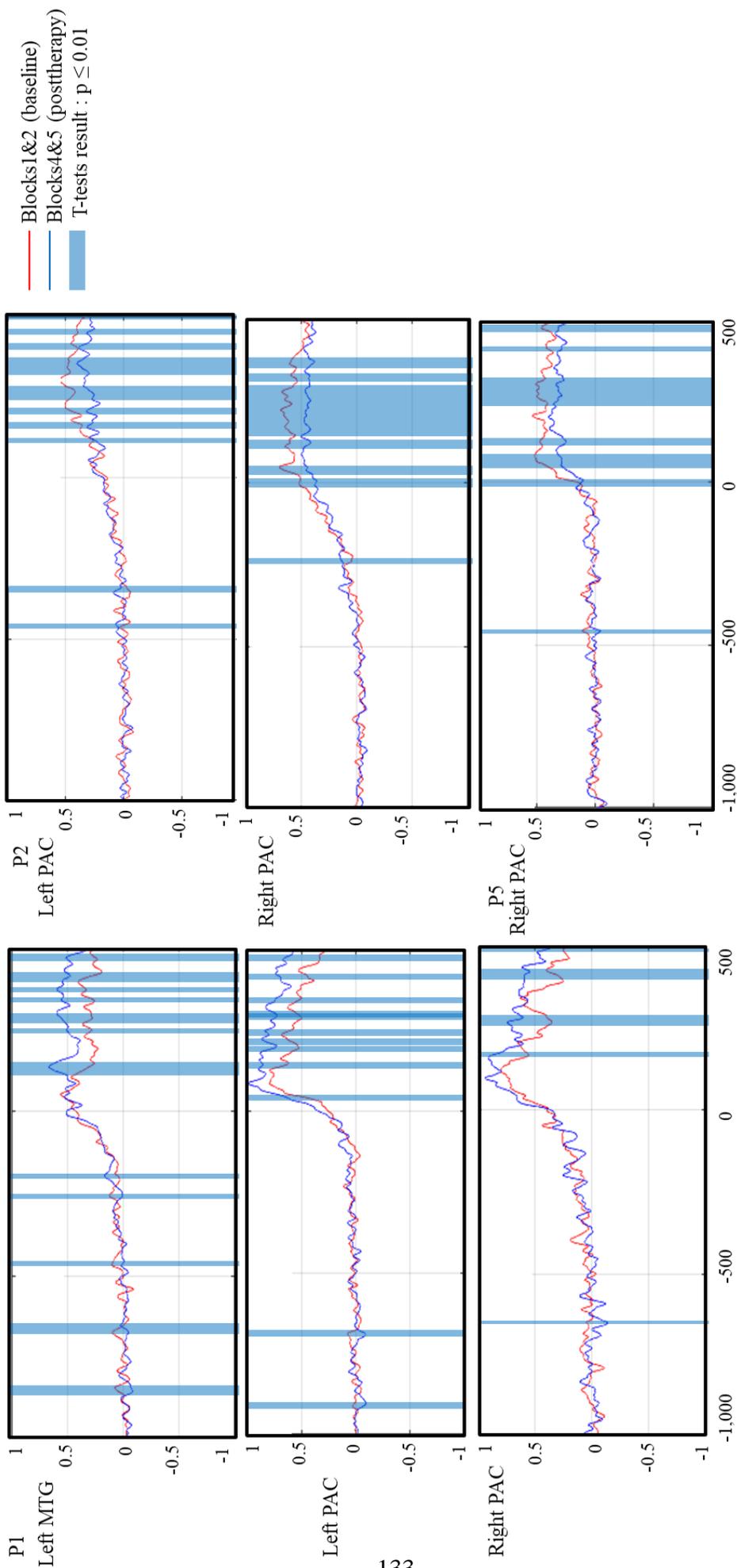
Supplementary material 2: Recorded sites of P10



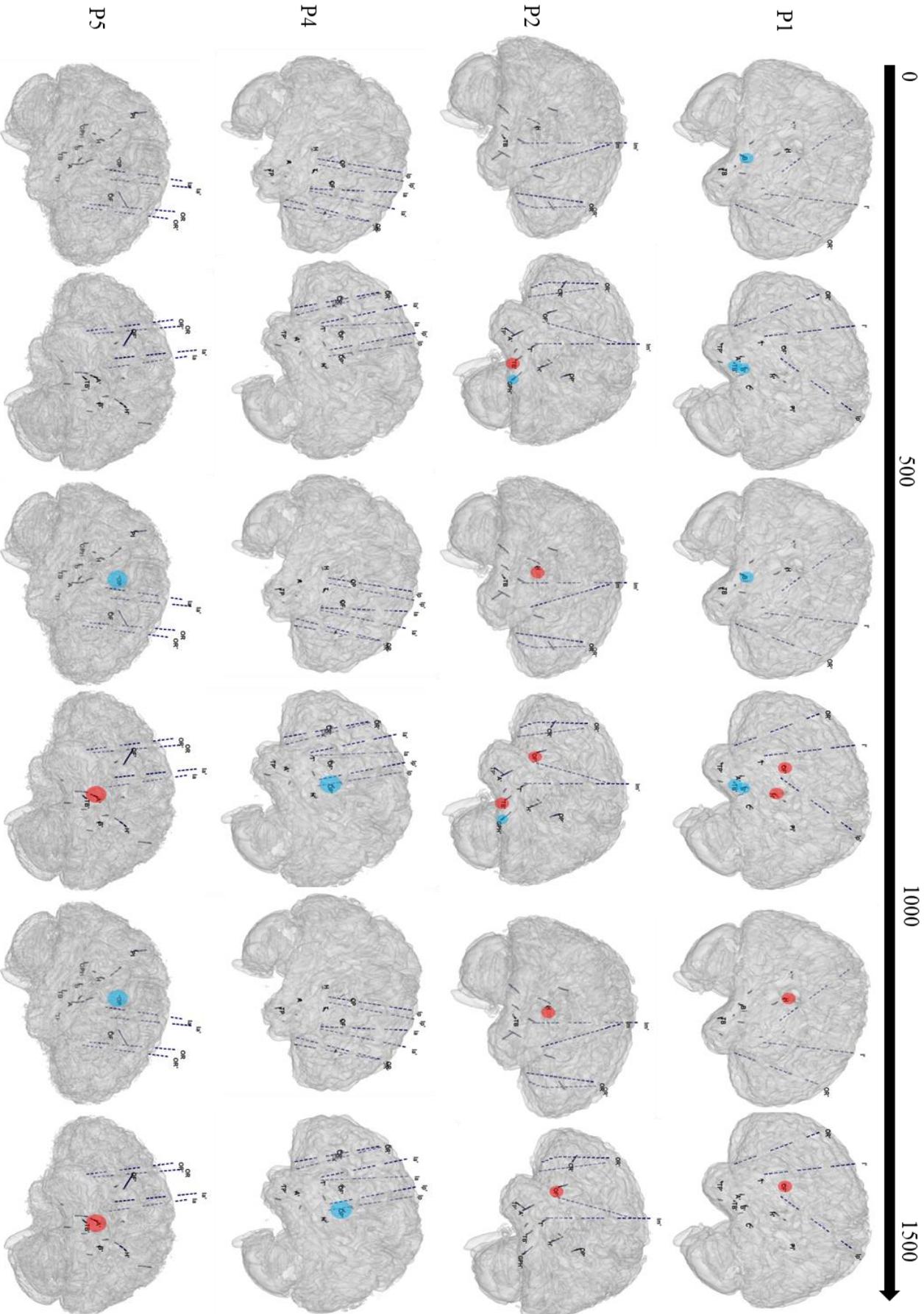
Supplementary material 3 (part1): Time-course of significantly different stimulus-locked high-gamma activity. Each time-course of high gamma activity recorded in P1 and P2 are displayed for each area in which we found significantly difference between condition



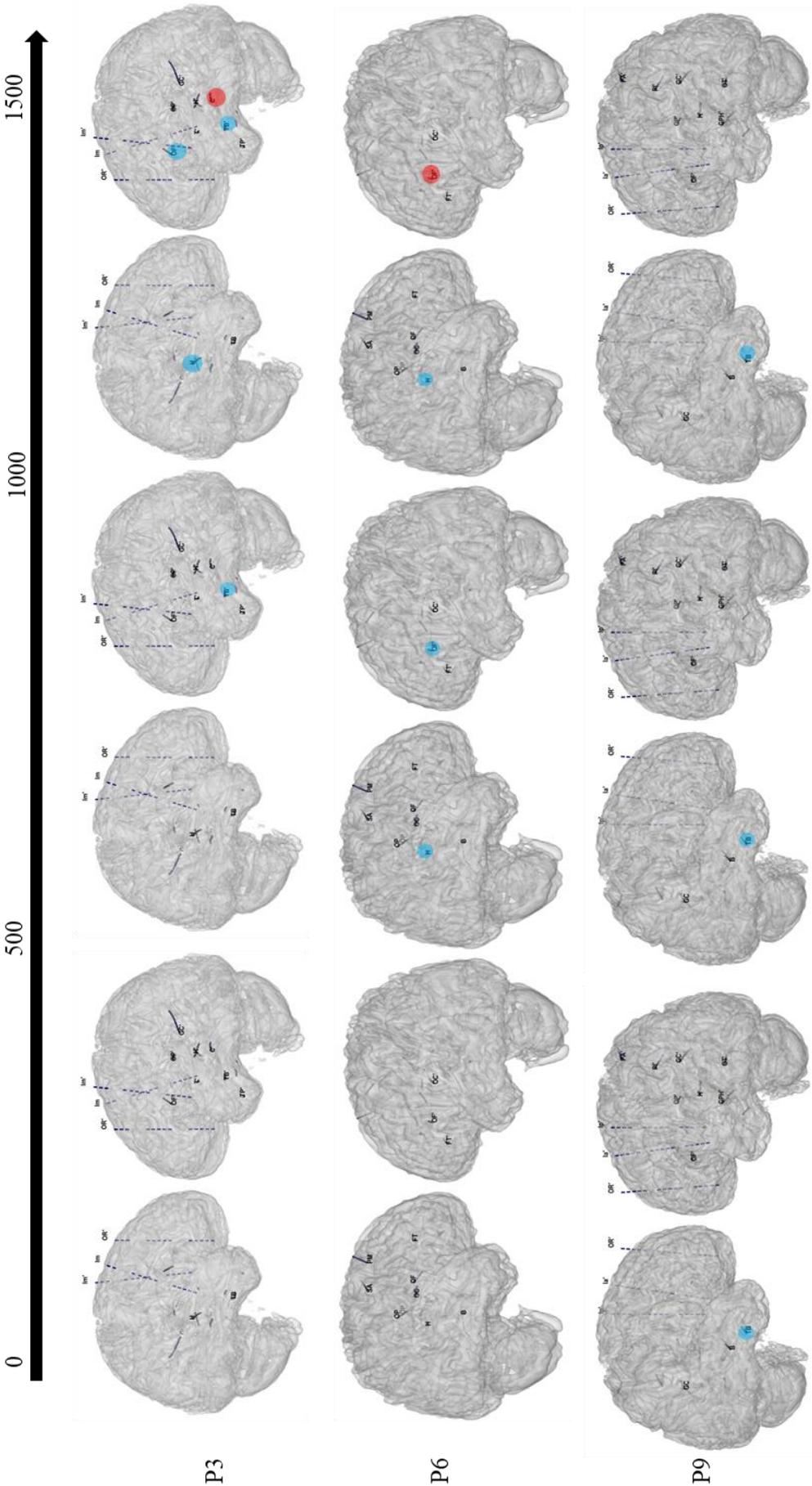
Supplementary material 3 (part2): Time-course of significantly different stimulus-locked high-gamma activity
Each time-course of high gamma activity recorded in P4 and P5 are displayed for each area in which we found significantly difference between condition



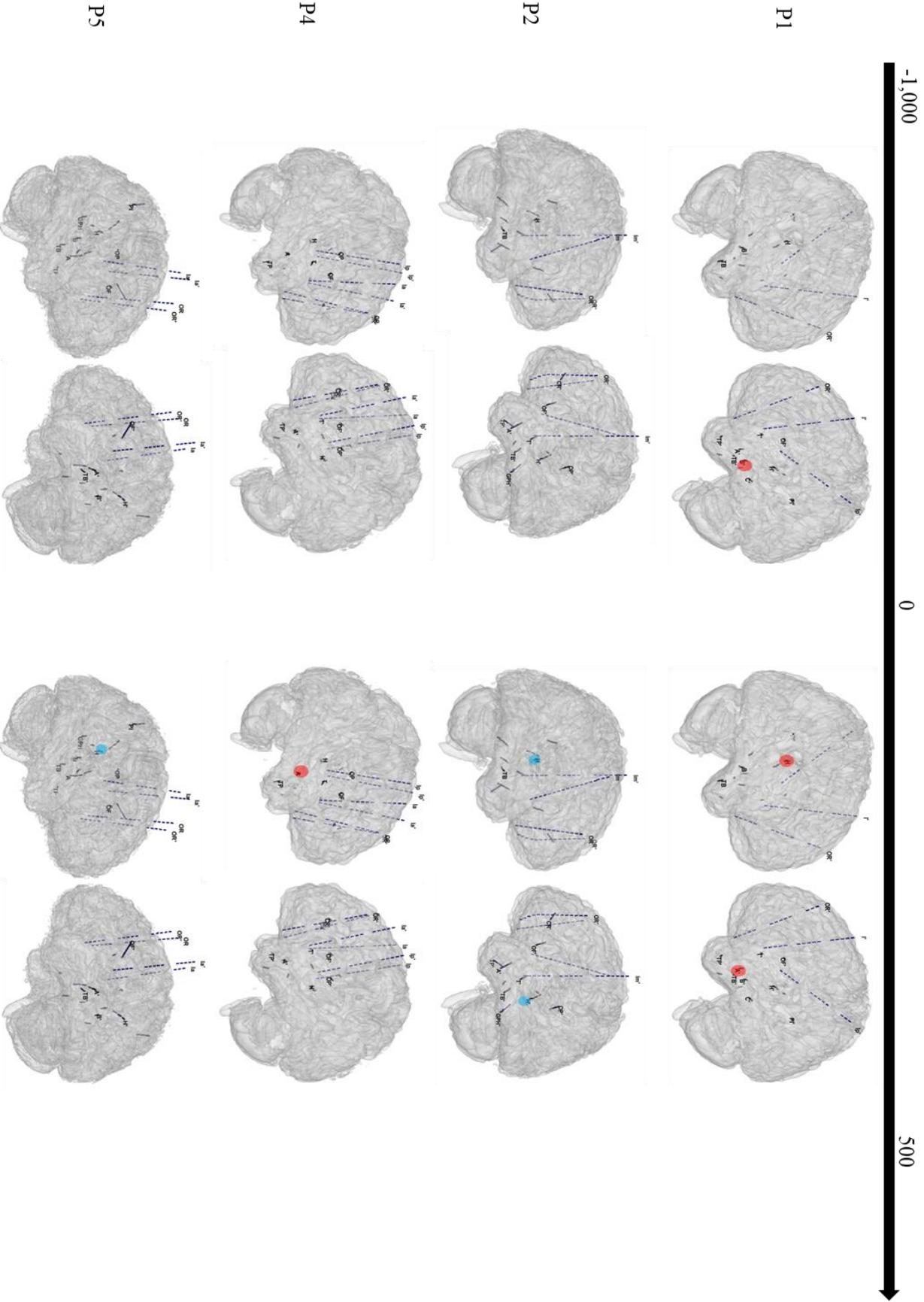
Supplementary material 4: Time-course of significantly different response-locked high-gamma activity



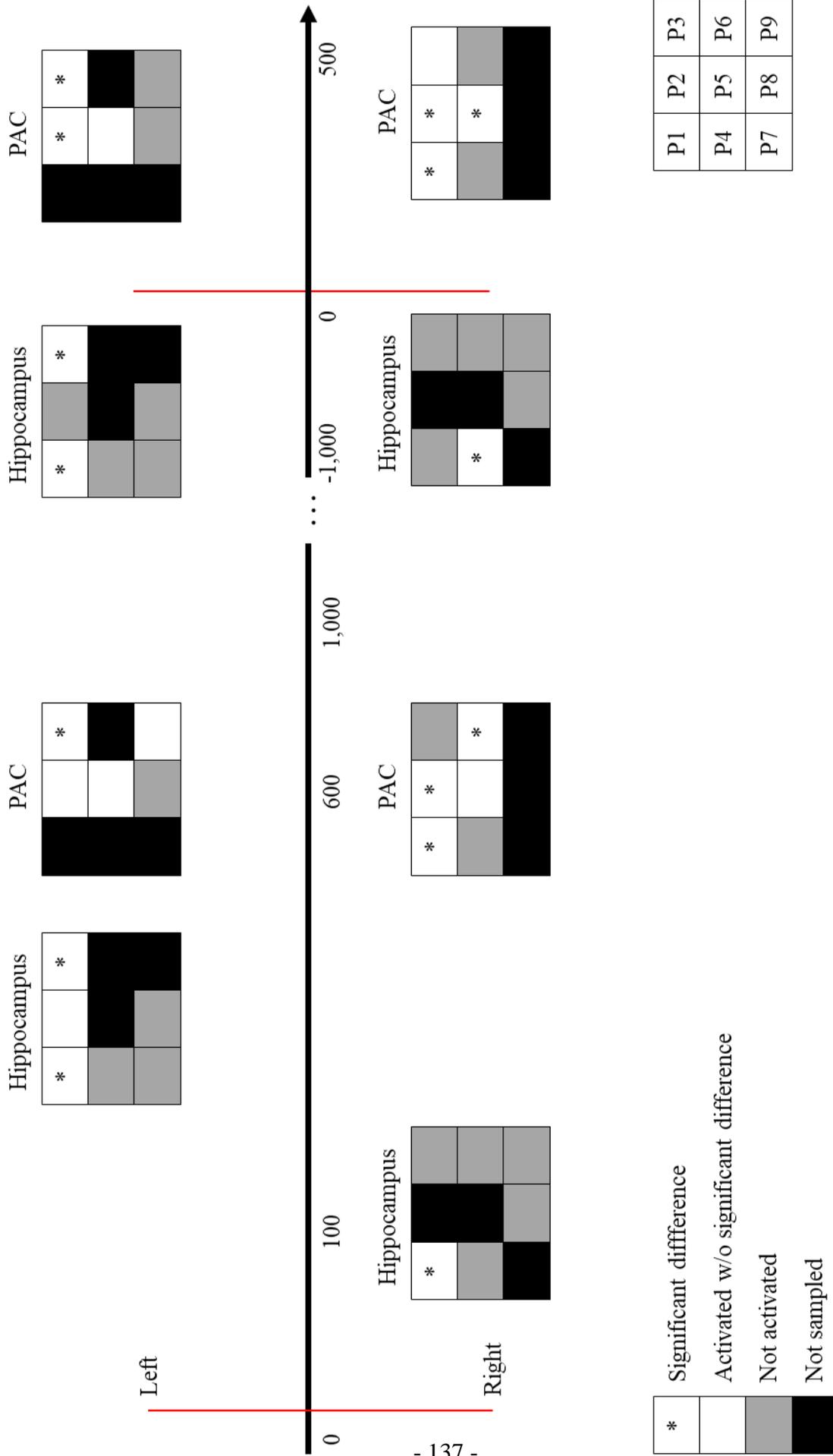
Supplementary material 5 (part1): Representation of brain areas where stimulus-locked high-gamma activity was significantly different between baseline and posttherapy conditions
Red dots show significant increased high-gamma activity in posttherapy; blue dots display significant decreased high-gamma activity in posttherapy compared to baseline condition



Supplementary material 5 (part2): Representation of brain areas where stimulus-locked high-gamma activity was significantly different between baseline and posttherapy conditions
 Red dots show significant increased high-gamma activity in posttherapy; blue dots display significant decreased high-gamma activity in posttherapy compared to baseline condition. P7 and P8 are not represented because we did not find any high gamma activity significantly different between condition in their recorded sites



Supplementary material 6: Representation of brain areas where response locked high-gamma activity was significantly different between baseline and posttherapy conditions
Red dots show significant increased high-gamma activity in posttherapy; blue dots display significant decreased high-gamma activity in posttherapy compared to baseline condition



Supplementary material 7: Summarized representation of significant high-gamma changes in PAC and hippocampi of patients

Each square represents outcomes of one patient. Left and right hemisphere are represented in up and down respectively. On the left side of the figure are shown results of stimulus-locked analysis (from 1s before to 2s after) and on the right side, are displayed outcomes obtained after response-locked analysis (from 1s before to 500 ms after the response time).

c. Discussion complémentaire

L'état actuel de la littérature ne permet pas de conclusion claire et définitive sur les mécanismes neuronaux impliqués dans le succès d'une thérapie de la production du langage. Cependant, une majorité d'études s'accordent sur le fait qu'une amélioration des performances langagières après une thérapie serait supportée par des modifications au sein de l'hémisphère gauche avec l'utilisation des régions périlésionnelles dans des latences précoces dans la production du langage.

Les résultats de notre étude révèlent un lien entre l'activité du GFI gauche autour de 500ms post-stimulus et de meilleures performances après la thérapie. Ils sont en accord avec un recrutement préférentiel de l'hémisphère gauche et mettent également en évidence la possibilité d'une implication frontale en lien avec des processus cognitifs tardifs, comme rapporté dans notre revue de la littérature. Ce résultat peut refléter la mise en jeu des fonctions exécutives en soutien de l'amélioration de la fonction langagière.

Le signal électrophysiologique est extrêmement riche en informations, c'est pourquoi il est nécessaire de se focaliser sur certains de ces aspects pour en tirer des conclusions et interprétations claires. Ainsi, dans notre étude, nous nous sommes intéressées aux comparaisons d'AHF entre nos conditions (ligne de base *versus* post-thérapie) autour de la présentation du stimulus et de la production de la réponse. D'autres approches auraient été possibles et auraient donné des informations complémentaires de celles que nous avons obtenues. Il a notamment été démontré que les analyses essai par essai sont adaptées aux signaux sEEG et informent différemment sur l'activité cérébrales en comparaison aux signaux moyennés par bloc (Dubarry et al., 2017). D'autre part, nous avons effectué trois mesures post-thérapie, ce qui est supérieur à ce qui est classiquement fait dans les études sur la neuroplasticité induite par une thérapie du langage.

Ainsi, il sera intéressant d'appliquer des modèles statistiques permettant de comparer les différences d'AHF entre les blocs de ligne de base et chaque bloc post-thérapie, et même, entre chaque bloc post-thérapie. Cela pourrait nous éclairer sur la progression de la neuroplasticité au cours des sessions de rééducation afin de comprendre les étapes neurales menant à un réseau fonctionnel stable en lien avec des améliorations des performances.

La qualité du signal sEEG ouvre l'accès à l'analyse de la connectivité fonctionnelle entre des régions (ou nœuds) d'intérêt. A l'Institut de Neurosciences des Systèmes, un outil a été développé permettant d'obtenir des coefficients de corrélation h^2 . Cette méthode permet d'estimer le degré de directionnalité du couplage fonctionnel entre différentes régions. L'amplitude du signal d'une région A est décrite en fonction de celle d'une région B en utilisant une courbe de régression non linéaire. Ainsi, si l'activité de B dépend de A le coefficient est grand. *A contrario*, un coefficient faible traduit l'indépendance des signaux. Cette méthode met en exergue les régions dont les activités sont couplées et celles qui sont indépendamment actives. Il est également possible de comparer les coefficients entre des conditions. Dans notre cas, il serait intéressant de déterminer si les régions mises en évidence présentent des activités préférentiellement couplées par rapport aux autres régions actives pendant la tâche mais dont l'activité ne diffère pas entre les conditions.

Par ailleurs, une partie des études rapportées dans la revue systématique propose une analyse de corrélation entre les mesures comportementales et électrophysiologiques. Nous avons calculé les corrélations de Spearman entre les valeurs de TR de chaque essai et chaque échantillon temporel du signal électrophysiologique pour chaque bloc, mais sans succès. Il serait intéressant de lier les variables comportementales et électrophysiologiques d'une autre façon.

Etude bimodale de la récupération du langage dans l'aphasie post-critique

a. Résumé de l'étude

Pour déterminer le plus précisément possible la localisation de la ZE, il est nécessaire de faire une description rigoureuse et complète des manifestations comportementales présentées par les patients en dehors des crises, pendant les crises mais aussi dans la période qui suit les crises *i.e.* la période post-critique. Il s'avère que les patients atteints d'une ELT gauche sont susceptibles de présenter des déficits de production du langage critiques et/ou post-critiques. L'investigation des troubles du langage en condition post-critique, *i.e.* l'aphasie post-critique, est peu documentée dans la littérature, probablement en raison de la difficulté d'étudier et de définir cet état transitoire et de durée variable.

Les études qui ont été menées sur le sujet étaient focalisées sur l'étude d'une caractéristique langagière. Or, nous savons que le langage est par nature multimodal : il s'enrichit en plus du contenu verbal, des postures, des mouvements des yeux, des mains *etc.* afin de transmettre l'information de façon complète. Dans l'étude que nous présentons, nous avons proposé une approche innovante qui consiste en l'évaluation du langage en quantifiant la modalité verbale et la modalité gestuelle (gestes coverbaux) pendant l'aphasie post-critique. Les **gestes coverbaux** se définissent comme des mouvements des mains et des avant-bras produits simultanément avec la parole. Leur signification coïncide avec le contenu du discours verbal. Ils ont pour fonction de compléter le contenu du langage oral, réguler le flux de parole, changer de sujet de conversation ou maintenir l'attention entre le locuteur et l'interlocuteur.

Nous avons analysé 21 crises de 12 patients qui étaient suivies d'une aphasie post-critique. La tâche proposée aux patients était de mémoriser une image colorée décrivant une scène complexe avec plusieurs personnages, actions et objets ; les patients devaient raconter ce qu'ils avaient vu. Le but était d'induire le monologue le plus long possible. La tâche a été proposée en condition post-critique et en condition inter-critique, *i.e.* à distance des crises, ce qui nous a permis de comparer les capacités verbales et gestuelles dans deux conditions chez un même individu. Le fait de pouvoir mesurer le langage « normal » et en déficit d'un individu est rare et cela fournit des données très intéressantes d'un point de vue linguistique puisque cela nous soustrait des problèmes de variabilités inter-individuelles et inter-groupes particulièrement impactantes dans ce genre d'étude (variabilité des niveaux scolaires, professionnels ou socio-culturels *etc.*). Les gestes coverbaux ont été annotés en suivant une classification qui repose sur la littérature. Nous avons finalement simplifié les catégories gestuelles en les groupant en deux « sur-catégories ». Les gestes **rythmant** sont produits en support de la construction du discours et les gestes **illustratifs** en complément du contenu du discours.

Nos résultats ont montré une diminution du débit verbal associée à une augmentation de la production de gestes rythmant au détriment de la production de gestes illustratifs chez les patients présentant une ELT. Nous avons notamment montré que cette différence de production gestuelle observée entre la condition post-critique et inter-critique est significative. En revanche, les patterns de communication ne différaient pas entre les patients présentant une ZE temporale ou frontale, dans notre échantillon.

Une production plus grande de gestes rythmant au détriment des gestes illustratifs associée à une diminution du débit verbal fait écho à la littérature qui propose que les gestes rythmant seraient produits en support du processus de récupération de l'accès lexical. Etant

Etude bimodale de la récupération du langage dans l'aphasie post-critique

donné que la mesure de la production gestuelle est statistiquement différente entre les conditions post-critique et inter-critique, elle semble être un facteur intéressant à explorer dans de futures investigations. En conclusion, une étude bimodale du langage lors de l'aphasie post-critique fournit des informations intéressantes sur les mécanismes de compensatoires mis en jeu.

b. Etude

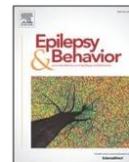
Epilepsy & Behavior 102 (2020) 106646



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



A description of verbal and gestural communication during postictal aphasia



Alexia Fasola ^{a,*}, F.-Xavier Alario ^{b,2}, Marion Tellier ^{c,3}, Bernard Giusiano ^{d,1}, Carlo Alberto Tassinari ^{e,4}, Fabrice Bartolomei ^{d,1}, Agnès Trébuchon ^{d,1}

^a Institute of Language, Communication and the Brain (ANR-16-CONV-0002) – ILCB, Aix-Marseille Univ., France

^b Aix Marseille Univ., CNRS, LPC, Marseille, France

^c Aix Marseille Univ., CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France

^d Aix Marseille Univ., INSERM, INS, Inst Neurosci Syst, Marseille, France

^e University of Bologna, Italy

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 June 2019

Revised 18 September 2019

Accepted 5 October 2019

Available online xxxx

Keywords:

Language impairment

Co-speech gestures

Epilepsy

Postictal testing

ABSTRACT

Patients suffering from drug-resistant temporal lobe epilepsy show substantial language deficits (i.e., anomia) during their seizures and in the postictal period (postictal aphasia). Verbal impairments observed during the postictal period may be studied to help localizing the epileptogenic zone. These explorations have been essentially based on simple tasks focused on speech, thus disregarding the multimodal nature of verbal communication, particularly the fact that, when speakers want to communicate, they often produce gestures of various kinds. Here, we propose an innovative procedure for testing postictal language and communication abilities, including the assessment of co-speech gestures. We provide a preliminary description of the changes induced on communication during postictal aphasia.

We studied 21 seizures that induced postictal aphasia from 12 patients with drug-refractory epilepsy, including left temporal and left frontal seizures. The experimental task required patients to memorize a highly detailed picture and, briefly after, to describe what they had seen, thus eliciting a communicative meaningful monologue. This allowed comparing verbal communication in postictal and interictal conditions within the same individuals. Co-speech gestures were coded according to two categories: "Rhythmic" gestures, thought to be produced in support of speech building, and "illustrative" gestures, thought to be produced to complement the speech content.

When postictal and interictal conditions were compared, there was decreased speech flow along with an increase of rhythmic gesture production at the expense of illustrative gesture production. The communication patterns did not differ significantly after temporal and frontal seizures, yet they were illustrated separately, owing to the clinical importance of the distinction, along with considerations of interindividual variability.

A contrast between rhythmic and illustrative gestures production is congruent with previous literature in which rhythmic gestures have been linked to lexical retrieval processes. If confirmed in further studies, such evidence for a facilitative role of co-speech gestures in language difficulties could be put to use in the context of multimodal language therapies.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail addresses: alexia.fasola@univ-amu.fr (A. Fasola), francois-xavier.alario@univ-amu.fr (F.-X. Alario), marion.tellier@univ-amu.fr (M. Tellier), Bernard.GIUSIANO@ap-hm.fr (B. Giusiano), carlo.tassinari@unibo.it (C.A. Tassinari), fabrice.bartolomei@ap-hm.fr (F. Bartolomei), agnes.trebuchon@ap-hm.fr (A. Trébuchon).

¹ Postal address: Aix Marseille Univ, Faculté de Médecine, 27, Boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France.

² Postal address: Case D, 3, place Victor Hugo, 13331 Marseille Cedex 3.

³ Postal address: 5 Avenue Pasteur, 13100 Aix-en-Provence.

⁴ Postal address: Department of Neurological Sciences, University of Bologna, 40100 Bologna, Italy.

1. Introduction

Patients with drug-refractory epilepsy show substantial cognitive deficits in verbal memory, naming, or spontaneous speech between seizures [1,2]. In addition, during seizures themselves, and during postictal periods, these deficits can be more pronounced [3].

Postictal state is defined as transitory and reversible disturbances comprised between the end of the seizure (ictal state) and the return to initial behavior (interictal state). Postictal states have received less attention than ictal states in the field of clinical epileptology research. However, there is evidence to suggest that postictal states can provide

processing. A perceptual-motor network, shared with the network involved in action observation, is required for gesture processing. In addition, for gestures that convey meaning, such as, co-speech gestures, neural activations linked to conceptual processing have been reported in posterior middle temporal gyrus and in *pars triangularis* of the inferior frontal gyrus. Finally, activations observed in BA47, insula, and putamen during gesture comprehension have been linked to the expression of the social and emotional components of gestures [21]. In contrast to the sizeable body of research available on the neural basis of gesture observation and comprehension, there are very few studies on the neural basis of co-speech gesture production. Perhaps most prominently, Marstaller and collaborators explored this issue using magnetoencephalography (MEG). Their research sheds light on the role of Broca's area in the coordination between speech and co-speech signals and on the implication of medial temporal cortex in binding of information in memory during speech and co-speech gestures production [22,23].

As pointed out above, postictal communication deficits could provide additional valuable information about the localization of the EZ in a specialized hemisphere for language. To the best of our knowledge, the issue of co-verbal gestures has not been investigated in patients with epilepsy. In the current study, we explored, for the first time, whether co-speech gestures would be transiently affected during postictal language impairments. Our hypothesis was that when speech flow decreases in postictal versus interictal conditions, we would also observe a modification in the pattern of co-speech gesture production. We further expected that postictal communication patterns might be different between temporal and frontal seizures. Based on previous MEG studies about gesture production [22,23], a disorganization of the frontal lobe function should impair the coordination between speech and co-speech gesture, leading to a decrease of speech gesture production or an increase of the production of gestures without speech overlap (i.e., gestures that are not co-speech gestures). An impairment in the temporal lobe should lead to deficits in speech and co-speech gesture retrieval with the occurrence of gestures which ease word retrieval.

2. Methods

2.1. Patients and seizures

We tested 12 patients with drug-refractory epilepsy (6 females), all native speakers of French. All patients signed an informed consent form prior to participation. This study was approved by the Institutional Review Board of the French Institute of Health (IRB00003888, FWA00005831). The patients had a mean age of 36 years and intelligence quotient (IQ) above 80. Eight patients were right-handed, with left hemisphere language dominance. The patients underwent video electroencephalography (EEG) or video stereoelectroencephalography (SEEG) following

complete or partial withdrawal of antiepileptic drugs during a usual period of 4 to 10 days in order to record several of the patient's habitual seizures, for presurgical diagnostic purposes. For the current study, they were tested collaterally to those diagnostic procedures.

We gathered data during a total of 21 seizures that induced postictal language deficits. We excluded one patient with parieto-premotor epilepsy that may have severe motor deficits in postictal phases. In addition, we chose to not report the results of one patient with ambiguous EZ, e.g., seizures not suitably classified as left temporal lobe epilepsy because of fast propagation of seizures into the right hemisphere, or seizures distributed both in temporal and frontal lobes. In total, we, thus, report the features of 19 seizures from 10 patients whose heterogeneous epilepsy types are reflected in lesion topography and MRI results (Table 1). Seizure duration (between 60 and 180 s; Table 2) was defined as the period between the first epileptic manifestations and the end of the ictal period, as assessed by an expert neurologist (AT). Some patients lost consciousness during their seizures (7 patients), which may be linked with the propagation zone [24].

We highlight that the organization of the EZ was defined following standard clinical practice, not the analysis of speech or gestures. The clinical procedure included the analysis of electroclinical correlation recorded in video-SEEG or in video-EEG. Additional data such as morphological data (MRI) and functional metabolic data (positron emission tomography) were also taken into account. Two types of seizure organization were distinguished on the basis of their topology. Five of them originated from left fronto-insular system; we refer to them as left frontal lobe seizures (LF). Fourteen started from left temporal lobe; we refer to them as left temporal lobe seizures (LT).

2.2. Postictal testing and analysis

2.2.1. Experimental design and procedure

The patients were tested in interictal and in postictal conditions. Interictal conditions were defined as periods far from seizures (i.e., at least a few hours after the last seizure). Postictal were defined as the moment between the end of the seizure (ictal state) and the return to initial behavior (interictal state). To assess the language function during this period naming task, oral and written comprehension tasks, repetition tasks, buccofacial praxia tasks, and reading have been done. Our testing did not start until the patient was able to name correctly 3 items in the naming task, it varies from 2.5 to 15 min between patients (Table 2, column Testing delay). We called postictal conditions the moment of the beginning of our testing. This allowed us to exclude seizures inducing apraxic impairments during postictal states, which would have complicated the interpretation of the results, especially for LF, which may disorganize motor abilities independently of language or communication skills. Testing delay is the duration between the

Table 1
Patients' demographics and clinical information.

An	Age	Gender	Handedness	Scholar level	Age at the first seizure (years)	Seizure frequency (per month)	MRI	Lesion topography	EZ localization	IQV	IQP	Exploration of EZ
P1	21	F	R	1	3	5 to 8	Dysplasia posterior part of middle frontal sulcus	left fronto-insular	Frontal	NA	NA	SEEG
P2	67	M	R	2	1	3	Hippocampal Sclerosis	anterior left temporal	Temporal	91	78	SEEG
P3	25	M	L	2	3	3 per day	Fibrosis and cyst	left fronto-insular	Frontal	58	68	SEEG
P4	26	M	R	3	<1	30	Negative	left temporal	Temporal	85	104	SEEG
P5	55	M	L	1	22	NA	Negative	anterior left temporal	Temporal	103	94	vEEG
P6	55	F	R	1	53	30	Cavernoma	anterior left temporal	Temporal	NA	NA	vEEG/ATL/Engel Ia
P7	34	F	R	3	12	2	DYNET anterior part of STG	anterior left temporal	Temporal	88	103	SEEG
P8	28	F	R	3	1	NA	Temporal heterotopia	left peri-sylvian	Temporal	99	88	SEEG
P9	18	M	R	2	5	1 to 3	Hippocampal sclerosis	anterior left temporal	Temporal	86	74	vEEG/LTA/Engel Ia
P10	40	M	R	3	33	2	Cavernoma	left peri-sylvian	Temporal	106	91	vEEG

Schooling: 1 = below undergraduate degree; 2 = high school diploma; 3 = university or schools in higher education. IQV and IQP are verbal and nonverbal abilities scores, respectively, extracted from neuropsychological record.

Table 2
Information about seizures.

An	Number of analyzed seizure	Seizure	Seizure duration (s)	Testing delay (min)	Ictal aphasia	Ictal loss of consciousness
P1	3	S1	60	2.5	yes	yes
		S2	90	2.5		
		S3	60	2.5		
P2	1	S1	60	2.5	no	yes
P3	2	S1	90	2	no	no
		S2	90	2		
P4	3	S1	120	5	yes	yes
		S2	90	5		
		S3	60	7.5		
P5	2	S1	60	2	no	no
		S2	180	7		
P6	2	S1	120	5	yes	yes
		S2	120	5		
P7	1	S1	60	7.5	yes	no
P8	3	S1	60	<5	no	no
		S2	120	<5		
		S3	60	<5		
P9	1	S1	114	5	yes	yes
P10	1	S1	140	15	yes	yes

S1 refers to the first seizure of a patient; S2 and S3 refer to the second and third seizures, when available. Seizure duration (in seconds) is the period between the first epileptic manifestations and the end of the ictal period, as assessed by an expert neurologist (AT). Testing delay (in minutes) is the duration between the beginning of the seizure and the start of postictal testing. The ictal loss of consciousness is clinically defined by the nurses during ictal testing.

beginning of the seizure and the start of postictal testing, as assessed by the analysis of video records.

Once the clinical assessment was finished, the experimental protocol started. Its main purpose was to elicit multimodal communication involving speech and co-speech gestures. The task consisted of memorizing a given picture for 30 s, then providing a verbal description that lasted around 3 min. The task was performed with two different pictures of complex scenes in which there were different characters, interactions, objects, etc. Typical communication tasks require the description or re-description of a complex stimulus are often used to elicit gesture production in research with healthy speakers [9,25,26,27]. Often the stimulus is a cartoon or comic strip; here, we used a single static picture to reduce the duration of testing, which was constrained by the transient nature of postictal states. In the interictal condition, the patients were successively tested with both pictures; in the postictal condition of any seizure, patients were presented only one of the pictures.

Table 3
Categories of co-speech gestures and their definitions.

Main co-speech gesture categories	Detailed co-speech gesture categories	Definition	Example
Illustrative	Iconic	Illustrate a concrete concept like physical features of an object or an action	Speaker takes his right index finger from up right, turn left, and down left. He says "to slide upon toboggan."
	Metaphoric	Illustrate an abstract concept like presenting a group or a concept hold in a hand	Speaker does a circle in horizontal plane with his right hand and says "everyone."
	Pointing	Pointing is defined by distinguishing two categories: concrete pointing to an object in the current environment or abstract pointing to an object not in the environment of the speaker	The right hand comes from resting position in down left to up right. It is closed but the index finger is extended. In the meantime, subject says "there's a chandelier."
	Emblem	Conventional and cultural gestures. Its structure is shared by a population and its meaning depends on the culture of the interlocutor.	Extending the index finger and the middle finger by saying "both."
Rhythmic	Beat	No semantic content. They are rhythmic gestures like small up and down movements	The right hand is on left forearm. It goes on left and return to its initial position. In the meantime, the subject says "that's it."
	Butterworth	Gestures of lexical search appearing when subject do not find a word. It looks like small pats or frictions between index finger and thumb	The right hand is on the table. Subject taps index and middle fingers. The movement produces a sound like "toc." Subject says "how is that called."
	Aborted	Started gestures but aborted. Subject begins his gesture and his word or sentence but is interrupted or his speech is impaired. Gesture is in preparation stage but fails in its peak	A sentence is started: "after there's the little boy, I think, which shows the cat who goes on the ." In the meantime, the right hand goes up from its rested position and failed to achieve its trajectory.
	Other	Gestures do not belong to any categories. They may be interactive gestures.	

The examples are from the current dataset, translated from French.

2.2.2. Linguistic analyses

We analyzed video recordings using the software ELAN (EUDICO Linguistic ANnotator; Max Planck Institute for Psycholinguistics, 2002; see Supplementary material 1). We quantified the speech flow in words per second, and identified language disfluencies based on hesitations and interrupted words. Gesture units were defined as the duration from the start of a movement to a return to resting position, to a pause in the movement, or to a change in shape or trajectory [9]. We excluded noncommunication gestures (e.g., touching own's face, changing posture or hand position, recreational gestures, etc.) because of their presumed lack of semantic content. Each detected co-speech gesture was classified based on an annotation guide that included eight forms of gestures (Table 3 and Supplementary material 1) [25,26,27,28], which we classified into two superordinate categories: "illustrative" and "rhythmic." According to this classification, "illustrative" gestures are produced to illustrate the speaker's speech. "Rhythmic" gestures are produced in support of speech building. Inter-rater agreement estimates are a crucial feature in studies about co-speech gestures. We asked 3 raters (2 naive and 1 expert in co-speech gesture rating) to code one interictal test of one patient, and we computed inter-rater agreement using Cohen's Kappa. The observed values, between 0.44 and 0.58 with 95% of confident interval, are considered acceptable in the context of 8 co-speech categories [29,30].

2.3. Statistical analyses

Speech flow was quantified as the number of words per second. Co-speech gestures were assessed by counting the total number of gestures, then distinguishing the number of gestures in each category (illustrative and rhythmic), and computing gesture frequency as the ratio between the number of gesture in one category and the total number of gestures. We compared these values between postictal and interictal conditions in patients who present seizures from left temporal or left frontal areas.

Using the R software package, we computed regression models to assess the relationship between each variable (speech flow, number of rhythmic or illustrative gestures, and frequency of rhythmic or illustrative gestures) with the testing moment (inter- or postictal) and localization of seizure as fixed effects, and with seizure as random effect (for example, adapted from the R script: `speech flow ~ testing moment * EZ localization + (1|seizure)`).

3. Results

3.1. Descriptive statistics

For every seizure, we report individual speech flow and number of gestures (Table 4). For most of the seizures in patients with EZ in LT, postictal speech flow values were below their corresponding interictal reference value (10/14, Table 4). The variation of number of gestures was more heterogeneous, with only 8/14 postictal values below the reference interictal value.

Fig. 2 shows that the relationship between the modification of co-speech gesture production and speech flow when inter- and postictal states are contrasted in temporal seizures. We observed increased rhythmic gesture frequency associated with the reduction of speech flow in postictal *versus* interictal conditions (Fig. 2). We chose to represent the rhythmic gesture category only; with our definition gesture frequency as a proportion of gesture types (see Methods) the illustrative gesture category has the complementary frequency distribution (data presented as Supplementary material 2). The low number of frontal seizures (N = 5) prevents strong conclusions about the modification of the patients' (N = 2) communication patterns between interictal and postictal conditions (data presented as Supplementary material 3).

3.2. Inferential statistics

The regression models show that epilepsy type had significant effect on the speech flow (beta = 0.66, 95% CI [0.18, 1.13], p < .05), but there

was no significant effect of the testing moment (beta = 0.03, 95% CI [-0.38, 0.45], p > .1), and no significant interaction between these factors (beta = -0.26, 95% CI [-0.75, 0.23], p > .1).

The regression models computed on the gesture rate variable show that the effect of testing moment is significant on the frequency of rhythmic gestures (beta = 0.32, 95% CI [0.07, 0.57], p < .05), with no significant effect of epilepsy type (beta = 0.18, 95% CI [-0.03, 0.39], p > .1) and no significant interaction between the two factors (beta = -0.20, 95% CI [-0.49, 0.10], p > .1). A low statistical power because of the small and unbalanced number of postictal testing in the LF group may explain some of the nonsignificant effects.

3.3. Results summarized

The descriptive statistics comparing performance in postictal and interictal states revealed a decrease in speech flow along with an increase in the rate of rhythmic gesture production (and the corresponding reduction in the rate of illustrative gestures). This pattern was most clear in LT; there were very few LF, sometimes associated with an increase of speech flow and of rhythmic gestures. The inferential model showed that the decrease in the production of rhythmic gestures production was significant, irrespective of epilepsy type.

4. Discussion

Communication through language is a multimodal skill including posture, gaze, facial expressions, and co-speech gestures. We, thus,

Table 4
Individual results.

An	Testing	Picture	Verbal flow (words/s)	Number of gestures	Number of illustrative gestures	Number of rhythmic gestures
P2	S0	1	3	27	14	13
P2	S0	2	3.1	33	26	7
P2	S1	1	2.8	12	6	6
P4	S0	1	2.8	13	6	7
P4	S0	2	2	22	8	14
P4	S1	1	2.7	11	4	7
P4	S2	2	2.4	9	3	6
P4	S3	1	2.5	17	9	8
P5	S0	1	3.5	15	6	9
P5	S0	2	3.2	46	32	14
P5	S1	2	3.4	47	23	24
P5	S2	1	3.6	29	17	12
P6	S0	1	3.7	18	10	8
P6	S0	2	3.6	26	15	11
P6	S1	1	3	0	0	0
P6	S2	1	2.9	6	4	2
P7	S0	1	2.7	50	25	25
P7	S0	2	2.9	35	25	10
P7	S1	2	2.9	29	14	15
P8	S0	1	3.3	32	21	11
P8	S0	2	3.6	33	19	14
P8	S1	1	2.8	14	4	10
P8	S2	1	3	63	32	31
P8	S3	2	3.3	77	31	46
P9	S0	1	4.1	1	1	0
P9	S0	2	3.2	14	9	5
P9	S1	1	2.7	2	0	2
P10	S0	1	3.3	14	9	5
P10	S0	2	4	19	14	5
P10	S1	1	2.4	9	5	4

"Testing" refers to the moment of testing: S0 = interictal testing, S1, S2, and S3 = postictal testing following seizures n° 1, 2, and 3 (in gray)

"Verbal flow" and "Number of gestures" are obtained from ratings performed in ELAN (see text for details).

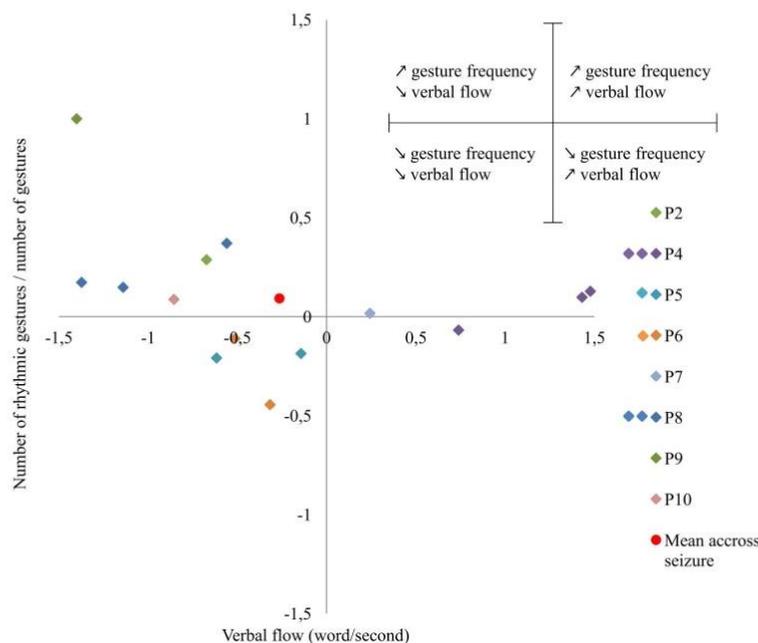


Fig. 2. Frequency of rhythmic gestures in post-ictal aphasia for LT. Performance is represented as the difference between interictal and postictal conditions. Each point represents a seizure and colors denote patients. The number of diamond symbols represents the number of seizures per patient; due to clinical circumstances patients do not have the same number of tested seizures. The red dot represents mean values for all seizures. (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

hypothesized that a more “global” analysis of the language impairment during the postictal state may show systematic patterns that would in turn provide clues about seizure organization.

In the central comparison between postictal and interictal conditions, we observed a significant increase of rhythmic gesture production, along with a decrease in the speech flow. In patients with LT (data depicted on Fig. 2), decreased speech flow is congruent with previous evidence of language impairment and in lexical access during postictal periods [7,31]. We also observed dissociation between the types of co-speech gestures produced. The interactions with group (i.e., LT vs LF) were not significant. The low and unbalanced number of observations, due to the very specific circumstances of testing, probably compromises some of the statistical power. The observation of a significant effect of the testing moment on gesture production, irrespective of EZ, indicates a sensibility of co-speech gesture production linked to the occurrence of the seizure; this result substantiates the need to explore further multimodal communication during postictal states.

We tentatively attribute these modulations of performance to a postictal verbal impairment. The sketch model, as well as GPT, propose that the “communicative load” is divided between the verbal and gesture channels [17]. In the case of aphasia, to compensate an impairment of the verbal channel, the entire communicative load shifts to the gesture channel, resulting in an increase of co-speech gesture productions. A focus on the data from patients with LT shows a quantitative pattern that is consistent with this model. Other authors have hypothesized distinct contributions of co-speech gestures depending on their semantic role (i.e., the meaning they convey). According to the “lexical facilitation model,” lexical access in speech production is facilitated by “lexical gestures,” defined as “co-speech gestures that are not deictic, symbolic, nor motor gestures” [18,32]. While there are disparities in gesture classifications across the linguistic literature, this definition of “lexical gestures” seems to be closer to our definition of rhythmic gestures (especially Butterworth gestures) than to our definition of illustrative gestures. Thus, in the context of this model, the increased proportion of rhythmic

gestures we observed could be related to an attempt at easing lexical retrieval processes.

Broadening the scope beyond the current data, the interpretation that increased rhythmic gestures are linked and perhaps help ease lexical deficits can be compared with evidence showing an impact of beats on the narrative skills of children [33]. Beats are gestures defined as small up-and-down movements that, in our classification, were included in the rhythmic category (Table 3). Igualada et al. reported a task during which participants visualized a cartoon that they were then asked to recount. Among two groups, one watched a video of a person telling a different story without moving her hands and without beats, while the second group watched the same person telling the same story with accentuated beats. In the posttest, participants recounted a new visualized cartoon. The results showed a greater score of narrative structure for the group exposed to beats than for the other group. Interestingly, the group trained with beats also showed a better speech flow. These data highlight the role of beats and rhythmic gestures to ease narration and communication. Other studies have focused on determining what types of co-speech gestures are preferentially produced by patients with aphasia [34]. There is evidence for various types of co-speech gesture production patterns, depending on the type, and the severity of aphasia. Patients with nonfluent aphasia produce more iconic gestures, pantomimes, and emblems; conversely, patients with fluent aphasia use more beat gestures, compared to a control population [34].

There are some limitations in our study, including the disparity in number of frontal versus temporal seizures. In the population of patients with focal epilepsy, 35% present drug-resistance and not all of them show postictal language deficits [2]. Furthermore, a drastic inclusive criterion of our study is to select only adult patients with clinically identified language impairments after seizures. In addition, some studies caution us on the difficulty of comparing patients with left temporal and left frontal epilepsy in postictal aphasia. It has been previously shown that patients with epilepsy foci in the left frontal lobe without spread to temporal lobe in dominant hemisphere retrieve linguistic

skills faster, after a seizure, than patients with dominant temporal lobe epilepsy [8]. Like in many other clinical studies, we found notable variability in our population in terms of the etiology of epilepsy, the manifestation of postictal aphasia, the duration of seizures, and the duration of naming retrieval. We also note that our experimental design does not provide a conclusive test for either model of gesture production. Our aim was rather to provide a preliminary empirical exploration of the information provided by gestures about postictal language impairment and, in turn, about EZ localization. Finally, the practical challenges involved in testing complex multimodal language production during the short-lived (from almost 1 to 15 min depending on patients) with postictal states must be underscored.

The strengths of our study include an innovative multimodal description of language impairments during postictal aphasia in patients with epilepsy. Information about communication in postictal states is very sparsely available in the literature. This is despite the fact that the issue has a major interest both in clinical and neurocognitive aspects. On the one hand, a better comprehension of the semiology of seizures and postictal states might ultimately give a better comprehension of the patients' deficits and a better localization of their EZ, providing a supplementary cue to distinguish temporal from frontal origin of seizures. On the other hand, the opportunity of contrasting communication patterns in interictal *versus* postictal states allows keeping the same individual as their own controls, thus circumventing potential biases (e.g., vocabulary, cultural, education disparities [15]) that may stem in studies involving comparisons between healthy participants and patients. Finally, if it were confirmed, a facilitative role of co-speech gestures during language difficulties could be harnessed in the context of multimodal language therapies, especially taking in account the available evidence on the enhancement of language skills by co-speech gesture realization (for example in language learning) [11,15,34,35].

In conclusion, our study shows a significant increase of rhythmic gesture production in the postictal states, and a numeric trend for decreased verbal flow. There was no detectable difference between the performance of patients with EZ in LT or LF. The hypothesis that temporal and frontal lobe seizures induce different changes in communicative patterns than temporal seizures, therefore, requires further scrutiny. Beyond this preliminary report, further research should explore in more depth and quantify the nature of multimodal communication during postictal states. Despite their transient and highly constrained nature, we believe postictal states have the potential to be an informative model for communication skills as well as a relevant time window for clinical explorations.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106646>.

Declaration of competing interest

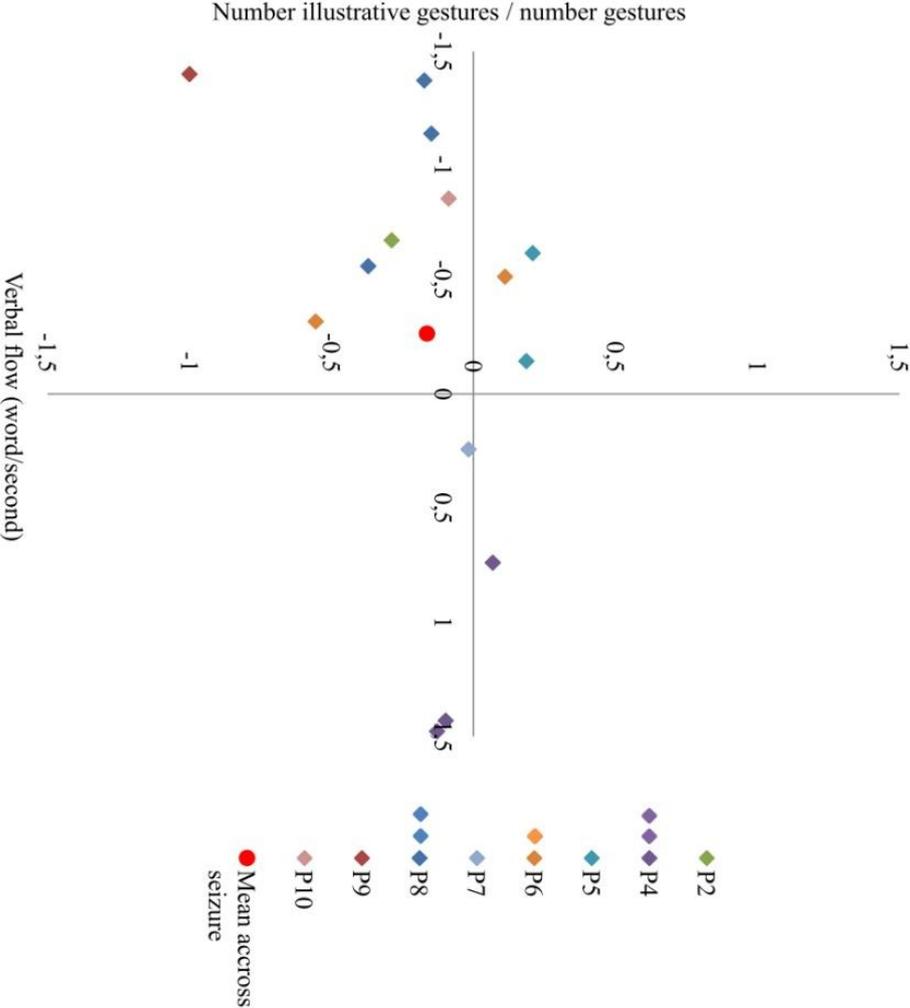
No potential conflict of interest was reported by the authors.

Acknowledgments

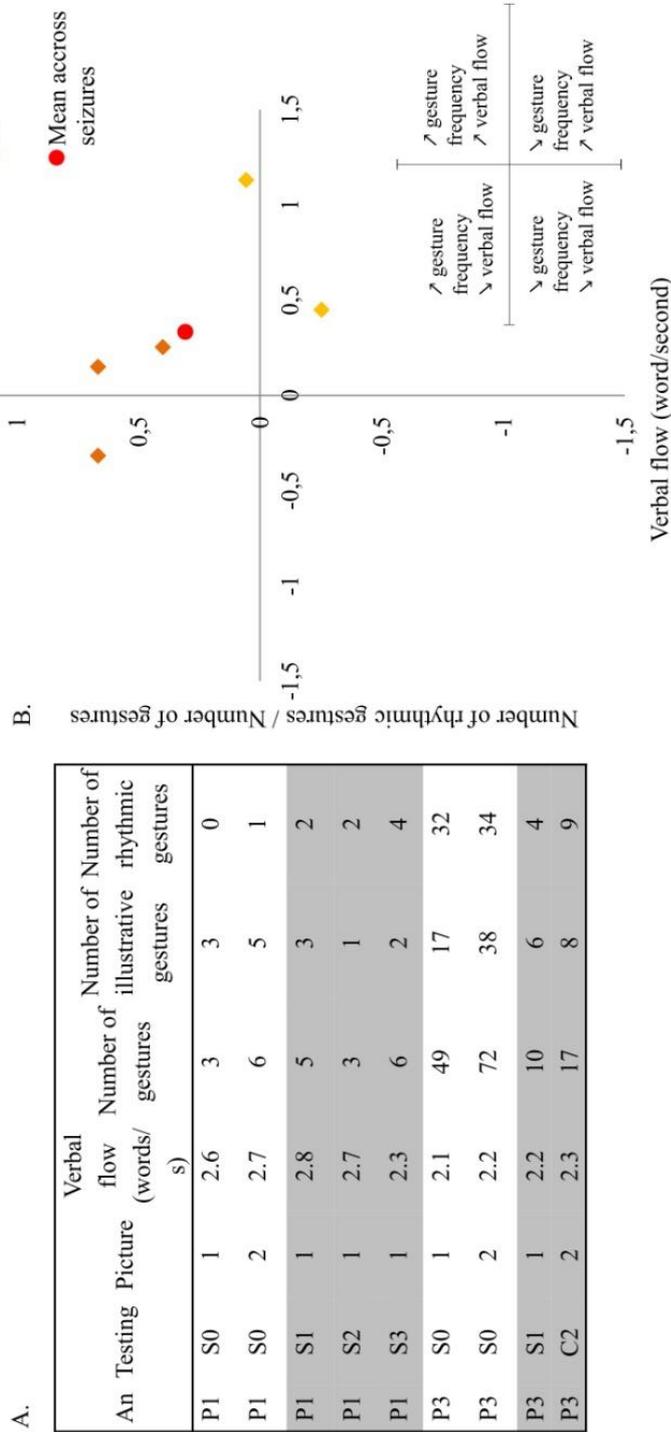
This work, carried out within the Labex BLRI (ANR-11-LABX-0036) and the Institut Convergence ILCB (ANR-16-CONV-0002), has benefited from support from the French government, managed by the French National Agency for Research (ANR) and the Excellence Initiative of Aix-Marseille University (A*MIDEX).

References

- [1] Bartha-Doering L, Trinka E. The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia* 2014;1512–25.
- [2] Baciú M, Perrone-Bertolotti M. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Rev Neurosci* 2015;26(3):323–41.
- [3] Trebuchon A, Lambert I, Giusiano B, McGonigal A, Perot C, Bonini F, et al. The different patterns of seizure-induced aphasia in temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav* 2018;256–64.
- [4] Bancaud J. Remarques à propos de quelques concepts de l'Electrophysiologie clinique. *Revue d'Electroencéphalographie et de Neurophysiologie Clinique* 1975; 142–51.
- [5] Fisher RS, Schachter SC. The postictal state: a neglected entity in the management of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000:52–9.
- [6] Krauss G, Theodore WH. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010:188–90.
- [7] Privitera M, Kim KK. Postictal language function. *Epilepsy Behavior* 2010:140–5.
- [8] Goldberg-Stern H, Cahill N, Privitera M. Language dysfunction after frontal lobe parietal seizures. *Neurology* 2004;1637–8.
- [9] McNeill D. *Hand and mind: What gestures reveal about thought*. Chicago and London: The University of Chicago Press; 1992.
- [10] Butterworth B, Hadar U. Gesture, speech, and computational stages: a reply to McNeill. *Psychol Rev* 1989:168–74.
- [11] Tellier M. Faire un geste pour l'apprentissage: Le geste pédagogique dans l'enseignement précoce. In: Colette C, editor. *L'enseignement des langues étrangères à l'école*. L'Harmattan; 2010. p. 31–54.
- [12] Feyereisen P. How could gesture facilitate lexical access? *Adv Speech Lang Pathol* 2006;128–33.
- [13] Hogrefe K, Ziegler W, Weidinger N, Goldenberg G. Non-verbal communication in severe aphasia: influence of aphasia, apraxia, or semantic processing? *Cortex* 2012; 952–62.
- [14] Hogrefe K, Ziegler W, Weidinger N, Goldenberg G. Gestural expression in narrations of aphasic speakers: redundant or complementary to the spoken expression? *Proceedings of the conference. Tilburg Gesture Research Meeting (TIGER)*; 2013.
- [15] Carlomagno S, Zulian N, Razzano C, De Mercurio I, Marini A. Coverbal gestures in the recovery from severe fluent aphasia: a pilot study. *J Commun Disord* 2013;84–99.
- [16] Kong AP-H, Law S-P, Wat WK-C, Lai C. Co-verbal gestures among speakers with aphasia: influence of aphasia severity and semantic skills, and hemiplegia on gesture employment in oral discourse. *J Commun Disord* 2015:88–102.
- [17] McNeill D, Duncan S. Growth points in thinking-for-speaking. In: McNeill D, editor. *Language and gesture*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 141–61.
- [18] de Ruiter JP, de Beer C. A critical evaluation of models of gesture and speech production for understanding gesture in aphasia. *Aphasiology*; 2013.
- [19] Krauss RM, Chen Y, Gottesmann RF. Lexical gestures and lexical access: a process model. In: McNeill D, editor. *Language and gesture*. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. p. 261–83.
- [20] Kita S, Alibali MW, Chu M. How do gestures influence thinking and speaking? The gesture-for-conceptualization hypothesis. *Psychol Rev* 2017:1–22.
- [21] Yang J, Andric M, Mathew MM. The neural basis of hand gesture comprehension: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015:88–104.
- [22] Marstaller L, Burianova H. High gamma oscillations in medial temporal lobe during overt production of speech and gestures. *PlosOne* 2015;9:1–8.
- [23] Marstaller L, Burianova H. A common functional neural network for overt production of speech and gesture. *Neuroscience* 2015:29–41.
- [24] Arthuis M, Valton L, Régis J, Chauvel P, Wendling F, Naccache L, et al. Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain* 2009;2091–101.
- [25] Tellier M. *Former à l'étude de la gestuelle: réflexions didactiques. La corporalité du langage*. Aix-en-Provence: Presses Universitaires de Provence; 2012.
- [26] Tellier M. *Quelques orientations méthodologiques pour étudier la gestuelle dans des corpus spontanés et semi-contrôlés*. *Discours* 2014;15:1–29.
- [27] Tellier M, Guardiola M, Bigi B. Types de gestes et utilisation de l'espace gestuel dans une description spatiale: méthodologie de l'annotation; 2011 [Ateliers DEGELS].
- [28] Feyereisen P. Temporal distribution of co-verbal hand movements. *Ethology Sociobiology* 1982:1–9.
- [29] Santos F. Le kappa de Cohen: un outil de mesure de l'accord inter-juges sur des caractères qualitatifs. Retrieved Jun 5, 2016, from http://www.pacea.u-bordeaux1.fr/IMG/pdf/Kappa_Cohen.pdf; 2010, Mars 12.
- [30] Tellier M, Azaoui B, Saubesty J. Segmentation et annotation du geste: Méthodologie pour travailler en équipe. *JEP-TALN-RECITAL*. Grenoble: ATALA & AFCP; 2012; 41–55.
- [31] Trebuchon A, Fonseca A, Guedj E, Alario F-X, Laguitton V, Mundler O, Chauvel P, et al. Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2009;2772–84.
- [32] Rauscher FH, Krauss RM, Yihsiu C. Gesture, speech, and lexical access: the role of lexical movements in speech production. *Psychol Sci* 1996:226–31.
- [33] Igualada A, Esteve-Gibert N, Prieto P. Beat gestures improve word recall in 3- to 5-year-old children. *J Exp Child Psychol* 2017:99–112.
- [34] Sekine K, Rose ML. The relationship of aphasia type and gesture production in people with aphasia. *Am J Speech Lang Pathol* 2013:662–72.
- [35] Zimmer HD, Engelkamp E. An attempt to distinguish between kinematic and motor memory components. *Acta Psychol (Amst)* 1985;58:81–106.



Supplementary material 2: Frequency of rhythmic gestures in post-ictal aphasia for LT seizures. Performance is represented as the difference between interictal and postictal conditions. Each point represents a seizure and colors denote patients. Due to clinical circumstances patients do not have the same number of tested seizures. The number of diamond symbols represents the number of seizure per patient. The red point represents mean values for all seizures. (in colors)



Supplementary material 3: Outcomes obtained by patients with frontal lobe epilepsy

A. Individual results : "Testing" refers to the moment of testing: S0 = inter-ictal testing. S1, S2, and S3 = post-ictal testing following seizures n° 1, 2, and 3 (in gray) ; "Verbal flow" and "Number of gestures" are obtained from ratings performed in ELAN.

B. Frequency of rhythmic gestures in post-ictal aphasia: Performance is represented as the difference between interictal and postictal conditions. Each point represents a seizure and colors denote patients. Due to clinical circumstances patients do not have the same number of tested seizures. The red point represents mean values for all seizures. (in colors)

c. Discussion complémentaire

L'étude que nous avons menée montre que la production des gestes coverbaux est significativement différente entre les conditions inter- et post-critiques. Le caractère exploratoire de ce travail ne nous a pas permis de déterminer si la production d'un type de geste est un bon marqueur de la localisation de la ZE. Il s'avère que les épilepsies frontales et temporales sont les plus fréquentes dans les épilepsies pharmaco-résistantes, c'est pourquoi il est important d'avoir des marqueurs sémiologiques permettant de les dissocier. De plus, la mise en évidence d'un marqueur lié à la production du langage fournirait un signe doublement intéressant prédisant à la fois la localisation de la ZE et la latéralisation du langage. En effet, il a été démontré que le geste de pointage est produit de façon prédominante par la main droite par rapport aux actions manuelles sans portée communicante chez les enfants et chez certaines espèces simiesques (Meguerditchian et al., 2013). Cela reflèterait une plus grande implication de l'hémisphère gauche dans la communication gestuelle.

Les données que nous avons acquises dans ce travail offrent l'opportunité d'investiguer la relation entre la production de certaines erreurs verbales et la production de certains types de gestes. Pour cela il faudrait investiguer davantage de patients et bien définir les erreurs verbales à quantifier. Une méthode pouvant être utilisée serait de compter le nombre de chevauchements temporels entre les gestes et les différences en couplant une analyse des types de gestes et d'erreurs concomitantes, ou au contraire qui n'ont jamais lieu en même temps. Pousser l'exploration de ces données fournirait des pistes intéressantes et encore peu étudiées dans la littérature sur la relation entre la production d'erreurs verbales et celle de certains types de gestes.

Conclusion et perspectives

a. Conclusion conjointe des études

Les patients qui présentent une épilepsie focale pharmaco-résistante peuvent manifester des déficits de production du langage. Plus précisément, les patients avec une épilepsie du lobe temporal gauche sont susceptibles de développer un profil anémique dans la vie quotidienne *i.e.* inter-critique et/ou une aphasie transitoire post-critique. Il est également possible qu'ils présentent des troubles majorés par la chirurgie de leur zone épileptogène. Les travaux mis en œuvre dans cette thèse apportent des éléments de réponse aux questions suivantes.

Quels sont les éléments de neuroplasticité induite par une rééducation de la production du langage mis en évidence en électrophysiologie dans la littérature ? Seules des études portant sur des patients aphasiques après lésion vasculaire sont rapportées à ce jour. Les résultats de celles utilisant l'électrophysiologie ou magnéto-encéphalographie mettent en évidence un lien entre l'amélioration des performances et des changements neuronaux dans le lobe temporal gauche pour des latences précoces dans la production du langage et dans les aires frontales gauches pour des latences tardives.

Pouvons-nous montrer des changements neuronaux suite à une thérapie du langage dans un autre modèle pathologique, l'épilepsie pharmaco-résistante, notamment observer ces modifications grâce à des enregistrements intra-cérébraux (sEEG) ? Nous avons proposé et conduit un protocole de rééducation du langage ayant lieu pendant l'investigation *via* sEEG de patients épileptiques pharmaco-résistants qui présentent une anomie. Cette étude a révélé un lien entre l'activité du Gyrus Frontal Inférieur gauche autour de 500 ms post-stimulus et de meilleures performances. Nos résultats sont en accord avec un recrutement préférentiel de

Conclusion et perspectives

l'hémisphère gauche et mettent également en évidence une implication frontale en lien avec des processus linguistiques tardifs, possiblement couplée à l'engagement de fonctions exécutives dans la réussite de la thérapie.

Enfin, une description bimodale du langage pendant l'aphasie post-critique fournit-elle des indices physiologiques sur les phénomènes de compensation du langage ? Cette étude nous a permis de conclure sur le fait qu'une étude bimodale du langage puisse fournir des informations sur les mécanismes compensatoires mis en jeu pendant l'aphasie post-critique. En effet, nos résultats suggèrent une différence de production des gestes coverbaux en fonction de leur catégorie. Cette différence plaide en faveur des hypothèses selon lesquelles les gestes sont produits en soutien de la parole et en support de l'accès lexical.

En conclusion, les travaux exposés dans cette thèse ont révélé et en partie relevé les défis d'une investigation du langage dans des contextes d'expérimentation compliqués, *i.e.* une courte période d'enregistrement sEEG à combiner à une forte intensité nécessaire aux rééducations du langage et le ciblage de la fenêtre temporelle pertinente pendant l'aphasie post-critique. Tout en révélant les limites que ces difficultés imposent, cette thèse démontre que le modèle pathologique de l'épilepsie focale est riche et pertinent dans l'étude de la production du langage et de ses défaillances. De plus, les résultats obtenus ouvrent une voie prometteuse vers une approche de thérapie du langage pré-chirurgicale chez les patients épileptiques.

Conclusion et perspectives

b. Pour aller plus loin

Les travaux exposés dans cette thèse regroupent de larges champs disciplinaires ce qui mène à des perspectives variées. Une partie des études s'inscrit dans la lignée de celles questionnant les réorganisations cérébrales induites par une thérapie proposée à des patients présentant des déficits de production du langage. La littérature aussi bien en neuroimagerie qu'en neurophysiologie ne permet pas, à l'heure actuelle, de fournir un modèle intégré des processus cognitifs et neuronaux impliqués dans le succès d'une thérapie du langage. Un facteur limitant l'émergence d'un consensus clair et précis est le manque de systématisme des études *i.e.* l'inclusion de patients présentant des types d'aphasie très divers, l'utilisation de thérapies variées et parfois peu décrites, la dissociation ou non des tâches utilisées pour mesurer les performances comportementales et pour quantifier les modifications cérébrales, *etc.* Un groupe croissant d'études utilise la *Constrained-Induced Aphasia Therapy* et mesure la plasticité cérébrale induite *via* des méthodes de neuroimagerie et d'électrophysiologie. A terme, il sera intéressant de combiner les résultats de ces études afin d'obtenir une représentation intégrée des processus mis en jeu dans le succès d'une thérapie en particulier. Par ailleurs, les travaux actuels s'attachent à définir la neuroplasticité induite à la fin de la thérapie en la comparant à l'activité neuronale avant la thérapie. Il serait intéressant d'effectuer un plus grand nombre de mesures intermédiaires afin de déterminer les étapes cognitives et cérébrales à court terme et accumulées menant à l'établissement du nouveau réseau fonctionnel induit par la rééducation. Au plus la définition des processus mis en jeu dans la récupération des performances et la réorganisation cérébrale du réseau sera fine, au mieux il sera possible d'adapter et optimiser pour augmenter les bénéfices des patients.

La thèse présentée cible une population différente de celle documentée jusqu'à présent sur le sujet de la neuroplasticité induite par la thérapie du langage. Certains patients sont

Conclusion et perspectives

atteints d'une épilepsie pharmaco-résistante qui les handicape à la fois par sa propre expression mais aussi par ses retentissements sur leurs performances cognitives. La chirurgie curative, bien qu'efficace pour réduire la survenue des crises, peut mener à l'altération de la mémoire verbale chez les patients qui présentent une ELT (plus de 30% des cas (Busch et al., 2016)). Ce constat pousse à aller plus loin dans les perspectives de suivi clinique et les propositions d'entraînement cognitif. En particulier, le développement d'un entraînement cognitif pré-chirurgical repose sur l'idée de la stimulation d'un système cérébral avant son altération (par la chirurgie) (Mazur-mosiewicz et al., 2015). La mise en place de nouvelles connexions et d'une nouvelle dynamique d'activation des aires cérébrales non incluses dans la ZE permettrait la mise en place d'un réseau compensatoire avant l'acte chirurgical. Ainsi, l'altération du réseau initial, *i.e.* incluant la ZE, impacterait moins les fonctions cognitives supportées. L'investigation de cette hypothèse passe par la localisation de la plasticité neuronale induite par l'entraînement (initiée dans cette thèse). Pour apporter davantage d'éléments de réponse à cette hypothèse, notre étude doit être complétée de deux façons. Premièrement, il faudrait quantifier les déficits post-chirurgicaux des patients ayant suivi notre protocole de rééducation et voir s'ils sont moins touchés par les déficits de mémoire verbale. Ainsi, une mesure comportementale peu de temps après la chirurgie ainsi qu'une mesure quelques semaines informeraient sur les effets possiblement protecteurs d'une rééducation faite en pré-chirurgie ainsi que sur les potentiels effets à long terme de ce protocole. Deuxièmement, la comparaison de nos données à celles d'un groupe de patients n'ayant pas suivi le protocole ou ayant suivi un protocole différent (par exemple avec une rééducation différente) renforcerait nos résultats pré-chirurgicaux et serait utile pour la comparaison de résultats post-chirurgicaux.

Conclusion et perspectives

Notre travail sur la neuroplasticité du réseau du langage étudie une plasticité cérébrale induite à court terme, et de fait, pour une plus faible intensité que celle retrouvée dans les thérapies documentées jusqu'ici. Les résultats que nous avons obtenus encouragent à appliquer ce modèle de traitement sur une plus grande période et à plus large échelle. Le développement d'une thérapie sur ordinateur permettrait d'atteindre cet objectif (Gatignol & Rousseau, 2017; Laganaro et al., 2006). Il est actuellement l'objet d'une thèse menée par V. Sabadell, sous la co-direction de F.-X. Alario et A. Trébuchon.

Dans le travail mis en œuvre dans cette thèse nous avons fait le choix d'une rééducation stimulant à la fois les processus sémantiques et phonologiques. Nous avons mis en évidence une différence d'implication du GFI gauche autour de 500 ms après stimulus chez les patients ayant amélioré leurs compétences langagières. Sachant que le GFI gauche est impliqué, entre autres, dans la programmation motrice lors de la production du langage et que la production des gestes coverbaux est modifiée pendant l'aphasie post-critique en support de l'accès lexical (Fasola et al., 2020), il est à supposer que la proposition d'une thérapie du langage incluant des exercices de production de gestes coverbaux aurait des effets bénéfiques sur les capacités de dénomination des patients épileptiques anomiques.

Par ailleurs, une piste d'augmentation de l'effet de la rééducation du langage commence à être documentée ; elle porte sur l'effet potentialisateur des stimulations non-invasives cérébrales (tDCS ou rTMS) évoquées dans le cadre théorique. Il a été montré que l'application d'un courant anodal (A-tDCS) sur les régions péri-lésionnelles gauches couplée à une rééducation réduit le temps de dénomination des items entraînés chez des patients présentant une aphasie fluente (Fridriksson et al., 2011). Cet effet est maintenu trois semaines plus tard. Par ailleurs, il a précédemment été montré que des stimulations cérébrales non-invasives au niveau de la partie postérieure de l'aire périsylvienne gauche peuvent améliorer

Conclusion et perspectives

les capacités d'apprentissage verbal associatif, primordial dans l'apprentissage d'une nouvelle langue chez les individus sains (Flöel et al., 2008). La deuxième méthode de stimulation passe par l'inhibition des régions homologues droites dans le but d'optimiser la réorganisation cérébrale dans l'hémisphère gauche grâce à la réduction de la compétition inter-hémisphérique (Otal et al., 2015). La combinaison d'une thérapie du langage à l'attribution d'un courant inhibiteur dans la *pars triangularis* droite du GFI postérieur mène à une augmentation significative des effets bénéfiques du traitement et favorisent le recrutement des réseaux langagiers à gauche (Thiel et al., 2013). Malgré ces arguments en faveur d'une utilisation de la tDCS ou la rTMS, il manque encore des connaissances sur les mécanismes neuronaux à l'origine des réorganisations cérébrales induites. Néanmoins, la mise en évidence des aires cérébrales préférentiellement impliquées dans le succès des thérapies comportementales peut fournir des cibles thérapeutiques intéressantes.

Les travaux menés dans cette thèse se sont également intéressés à l'étude de la récupération du langage dans une autre situation de déficit, *i.e.* l'aphasie post-critique, toujours chez les patients épileptiques pharmaco-résistants. Les études sur l'aphasie critique et/ou post-critique ont encore beaucoup à apporter sur la compréhension des mécanismes compensatoires mis en jeu au sein du réseau du langage après un déficit transitoire. Elles portent un regard nouveau par rapport à celles qui ont été menées chez les patients aphasiques à la suite d'un AVC puisqu'elles s'intéressent à des désorganisations et récupérations du langage dans une dimension temporelle extrêmement réduite. Elles permettent également d'étudier une production langagière normale et déficitaire chez un même individu.

Une étude globale du langage, *i.e.* incluant plusieurs modalités d'expression du langage (*cf.* troisième étude de la thèse), dans le contexte de l'aphasie post-critique donne deux perspectives. Premièrement, la définition fine de la sémiologie critique et post-critique

Conclusion et perspectives

fournit des indices cruciaux pour la localisation de la ZE. Ainsi, il est à supposer que le recueil d'un grand nombre d'indices mènerait à une meilleure localisation. Nous avons proposé l'étude des gestes coverbaux qui sont directement en lien avec la production orale. Notre étude suggère que la modification de la production de ces gestes est sensible à l'aphasie post-critique. Il s'agit d'un premier élément encourageant la quantification systématique de cette mesure afin de pouvoir corrélérer cette variable à la localisation de la ZE. Également, une étude récente a porté sur l'identification de postures de la main spécifiques pendant la crise comme marqueur de la localisation de la ZE. Les auteurs se sont intéressés à l'identification *a posteriori* de pantomimes et de gestes de pointage apparaissant spontanément pendant les crises de 79 patients. Ils ont mis en évidence une corrélation entre la localisation de la ZE et les gestes manuels produits pendant les crises avec l'émergence de certains types de gestes pour les épilepsies du lobe temporal et d'autres pour celles du lobe frontal, fournissant des indices simples sur la localisation de l'origine des crises (Ferando et al., 2019). Par ailleurs, l'acquisition de données électrophysiologiques corrélées aux mesures de gestes coverbaux permettrait de définir les réseaux neuronaux sous-tendant la production conjointe des gestes et de la parole, encore très peu investigués (Marstaller, Lars, Burianova, Hana, Sowman, 2014; Marstaller & Burianova, 2015). Les enregistrements sEEG sont idéaux dans ce cas puisqu'ils ne sont pas affectés par les artefacts électromyographiques émanant des mouvements des bras et des mains. Deuxièmement, l'idée de l'étude des gestes coverbaux dans le contexte de l'aphasie post-critique trouve son origine dans les travaux de C. A. Tassinari et G. Rizzolatti sur le système des neurones miroirs et son rôle dans la mise en place des séquences motrices nécessaires à l'émergence du langage au cours de l'évolution. La désorganisation du langage concomitante à la crise mène à l'aphasie critique en quelques secondes, elle est suivie d'une récupération progressive du langage en post-critique qui représenterait les étapes de l'acquisition du langage d'un point de vue phylogénétique et, d'une certaine façon,

Conclusion et perspectives

développemental *i.e.* récupération du pantomime suivi du pointage puis des gestes liés aux premiers mots pour finir sur la récupération du langage oral à part entière (Tassinari, Pinardi, Rizzolatti, & Cantalupo, 2015).

D'une façon générale, l'acquisition de données sEEG dans des protocoles expérimentaux contrôlés permet de tenter de répondre à des questions qui persistent dans la littérature des neurosciences cognitives de la production du langage. Ainsi, le partage des données telles que celles recueillies dans cette thèse fournissent de la matière pour l'application de modèles statistiques puissants tâchant de mettre en évidence les relations entre les indices électrophysiologiques et la production d'erreurs dans le discours, par exemple (projet mené par R. Anders).

Je conclurais que le modèle pathologique du langage présenté par les patients épileptiques est extrêmement riche de par la diversité des types de déficits rencontrés par ces patients. Il existe une réelle plainte cognitive des patients déjà très impactés par la survenue des crises. Il est donc nécessaire de continuer à avancer sur les questions qui touchent cette population, notamment les thérapies/entraînements qui peuvent leur être proposés. Du point de vue de la recherche, l'étude de la plasticité cérébrale induite par la thérapie du langage et celle de la production bimodale du langage est en émergence. Le chemin vers un modèle intégré des mécanismes cognitifs et neuronaux impliqués est encore long, mais cette thèse y apporte une contribution.

Références

- Adrian, E. D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of Physiology*, 100(4), 459–473. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1942.sp003955>
- 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(1), 1–19. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0074>
- 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., & Trinkka, E. (2014). The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia*, 55(10), 1512–1525. <https://doi.org/10.1111/epi.12743>
- Bhogal, S. K., Teasell, R., & Speechley, M. (2003). Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*, 34(4), 987–992. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000062343.64383.D0>
- Bonilha, L., Gleichgerricht, E., Nesland, T., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2016). Success of anomia treatment in aphasia is associated with preserved architecture of global and left temporal lobe structural networks. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 30(3), 266–279. <https://doi.org/10.1177/1545968315593808>
- Breier, J. I., Juranek, J., & Papanicolaou, A. C. (2011). Changes in maps of language function and the integrity of the arcuate fasciculus after therapy for chronic aphasia. *Neurocase*, 17(6), 506–517. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Breier, J. I., Maher, L. M., Novak, B., & Papanicolaou, A. C. (2006). Functional imaging before and after constraint-induced language therapy for aphasia using magnetoencephalography. *Neurocase*, 12(6), 322–331. <https://doi.org/10.1080/13554790601126054>
- Breier, J. I., Randle, S., Maher, L. M., & Papanicolaou, A. C. (2010). Changes in maps of language activity activation following melodic intonation therapy using magnetoencephalography: Two case studies. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32(3), 309–314. <https://doi.org/10.1080/13803390903029293>
- Broca, P. (1861). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole) [Remarks on the seat of the faculty of articulated language, following an observation of aphemia (loss of speech)]. *Bulletin de La Société Anatomique*, 6, 330–357. <https://doi.org/10.1111/j.1536-7150.2007.00528.x>
- 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>

Références

- Busch, R. M., Floden, D. P., Prayson, B., Chapin, J. S., Kim, K. H., Ferguson, L., Bingaman, W., & Najm, I. M. (2016). Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. *Neurology*, *87*(22), 2363–2369. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003378>
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., & Koch, C. (2016). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes Electric current contributions from all active cellular processes within a volume of brain tissue superimpose at a given location in the extracellular medium and generate a potent. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(6), 407–420. <https://doi.org/10.1038/nrn3241>
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, *304*(5679), 1926–1929. <https://doi.org/10.1126/science.1099745>
- Campo, P., Poch, C., Toledano, R., Igoa, M., Belincho, M., García-morales, I., & Gil-nagel, A. (2013). Anterobasal Temporal Lobe Lesions Alter Recurrent Functional Connectivity within the Ventral Pathway during Naming. *The Journal of Neuroscience*, *33*(31), 12679–12688. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0645-13.2013>
- Cappa, S. F. (2011). The neural basis of aphasia rehabilitation: Evidence from neuroimaging and neurostimulation. *Neuropsychological Rehabilitation*, *21*(5), 742–754. <https://doi.org/10.1080/09602011.2011.614724>
- Caramazza, A., & Coltheart, M. (2006). Cognitive Neuropsychology twenty years on. *Cognitive Neuropsychology*, *23*(1), 3–12. <https://doi.org/10.1080/02643290500443250>
- Cardinale, F., González-martínez, J., & Russo, G. Lo. (2016). SEEG, Happy Anniversary! *World Neurosurgery*. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.029>
- Cornelissen, K., Laine, M., Tarkiainen, A., Jarvensivu, T., Martin, N., & Salmelin, R. (2003). Adult Brain Plasticity Elicited by Anomia Treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(3), 444–461.
- Cornelissen, K., Tarkiainen, A., Salmelin, R., Laine, M., Järvensivu, T., & Martin, N. (2003). Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*(3), 444–461. <https://doi.org/10.1162/089892903321593153>
- Crone, N. E., Sinai, A., & Korzeniewska, A. (2006). Chapter 19 High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Progress in Brain Research*, *159*(06), 275–295. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)59019-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)59019-3)
- Crosson, B., Rodriguez, A. D., Copland, D., Fridriksson, J., Krishnamurthy, L. C., Meinzer, M., Raymer, A. M., Krishnamurthy, V., & Leff, A. P. (2019). Neuroplasticity and aphasia treatments: New approaches for an old problem. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *90*(10), 1147–1155. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319649>

Références

- Dell, G. S., & O'Seaghdha, P. G. (1992). Stages of lexical access in language production. *Cognition*, *42*, 287–314.
- Di Tella, S., Baglio, F., Cabinio, M., Nemni, R., Traficante, D., & Silveri, M. C. (2018). Selection processing in noun and verb production in left- and right-sided Parkinson's disease patients. *Frontiers in Psychology*, *9*(JUL), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01241>
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*, *5*(SUPPL. 1), 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>
- Drane, D. L., Ojemann, J. G., Kim, M. S., Gross, R. E., Miller, J. W., Faught, R. E., & Loring, D. W. (2016). Interictal epileptiform discharge effects on neuropsychological assessment and epilepsy surgical planning. *Epilepsy & Behavior*, *56*, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.001>
- Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., Liégeois-chauvel, C., Bénar, C. G., Alario, F., Dubarry, A., Llorens, A., Trébuchon, A., Carron, R., & Liégeois-chauvel, C. (2017). Estimating Parallel Processing in a Language Task Using Single-Trial Intracerebral Electroencephalography To cite this version: HAL Id: hal-01495041. *Psychological Science*, *28*(4), 1–13.
- Dumont, S., & Dell, P. (1960). Facilitation réticulaire des mécanismes visuels corticaux. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *12*(4), 769–796. <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2016.05.004>
- Duñabeitia, J. A., Crepaldi, D., Meyer, A. S., New, B., Pliatsikas, C., Smolka, E., & Brysbaert, M. (2017). MultiPic: A standardized set of 750 drawings with norms for six European languages. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *71*(4), 808–816. <https://doi.org/10.1080/17470218.2017.1310261>
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, *3*(11), 663–672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Fasola, A., Alario, F. X., Tellier, M., Giusiano, B., Tassinari, C. A., Bartolomei, F., & Trébuchon, A. (2020). A description of verbal and gestural communication during postictal aphasia. *Epilepsy and Behavior*, *102*, 106646. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106646>
- Ferando, I., Soss, J. R., Elder, C., Shah, V., Lo Russo, G., Tassi, L., Tassinari, C. A., & Engel, J. (2019). Hand posture as localizing sign in adult focal epileptic seizures. *Annals of Neurology*, *86*(5), 793–800. <https://doi.org/10.1002/ana.25589>
- Flinker, A., Piai, V., & Knight, R. T. (2018). Intracranial electrophysiology in language research. In S.-A. Rueschemeyer & M. G. Gaskell (Eds.), *The Oxford Handbook of Psycholinguistics* (Oxford Han, Issue September).

Références

<https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198786825.001.0001>

- Flöel, A., Rösser, N., Michka, O., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2008). Noninvasive brain stimulation improves language learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *20*(8), 1415–1422. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20098>
- Freeman, W. J., & Schneider, W. (1982). Changes in Spatial Patterns of Rabbit Olfactory EEG with Conditioning to Odors. *Psychophysiology*, *19*(1), 44–56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1982.tb02598.x>
- Fridriksson, J. (2010). Preservation and modulation of specific left hemisphere regions is vital for treated recovery from anomia in stroke. *Journal of Neuroscience*, *30*(35), 11558–11564. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2227-10.2010>
- Fridriksson, J., Morrow-Odom, L., Moser, D., Fridriksson, A., & Baylis, G. (2006). Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage*, *32*(3), 1403–1412. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.194>
- Fridriksson, J., Moser, D., Bonilha, L., Morrow-Odom, K. L., Shaw, H., Fridriksson, A., Baylis, G. C., & Rorden, C. (2007). Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia*, *45*(8), 1812–1822. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.017>
- Fridriksson, J., Richardson, J. D., Baker, J. M., & Rorden, C. (2011). Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: A double-blind, sham-controlled study. *Stroke*, *42*(3), 819–821. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600288>
- Ganushchak, L. Y., Christoffels, I. K., & Schiller, N. O. (2011). The use of electroencephalography in language production research: A review. *Frontiers in Psychology*, *2*(SEP), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00208>
- Gatignol, P., & Rousseau, T. (2017). *Efficacité des thérapies* (Ortho Edit). Hazebrouk.
- Gess, J. L., Denham, M., Pennell, P. B., Gross, R. E., & Stringer, A. Y. (2014). Remediation of a naming deficit following left temporal lobe epilepsy surgery. *Applied Neuropsychology: Adult*, *21*(3), 231–237. <https://doi.org/10.1080/09084282.2013.791826>
- Hamamé, C. M., Alario, F., Llorens, A., Liégeois-chauvel, C., & Trebuchon, 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., & Tamny, T. R. (1999). Auditory naming and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *35*, 229–243.

Références

- Hickok, G. (2012). Computational neuroanatomy of speech production. *Nature Reviews: Neuroscience*, *13*, 135–145.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature Reviews: Neurosciences*, *8*(5), 393–402.
- Howard, D., Patterson, K. E., Franklin, S., Orchard-Lisle, V., & Morton, J. (1985). Treatment of Word Retrieval. *Brain*, *108*(4), 817–829. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/brain/108.4.817>
- Howard, D., Patterson, K., Franklin, S., Orchard-lisle, V., & Morton, J. (1985). The facilitation of picture naming in aphasia. *Cognitive Neuropsychology*, *2*(1).
- 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>
- Indefrey, Peter. (2011). The spatial and temporal signatures of word production components: A critical update. *Frontiers in Psychology*, *2*(OCT), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00255>
- Jacquemot, C., Dupoux, E., & Robotham, L. (2012). Specificity in rehabilitation of word production: A meta-analysis and a case study. *Behavioral Neurology*, *25*, 73–101. <https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0358>
- Jarso, S., Li, M., Faria, A., Davis, C., Leigh, R., Tsapkini, K., Mori, S., Hillis, A. E., Jarso, S., Li, M., Faria, A., Davis, C., Leigh, R., Sebastian, R., Tsapkini, K., Mori, S., Hillis, A. E., Jarso, S., Li, M., ... Hillis, A. E. (2014). Distinct mechanisms and timing of language recovery after stroke Distinct mechanisms and timing of language recovery after stroke. *Cognitive Neuropsychology*, *0*(0), 1–22. <https://doi.org/10.1080/02643294.2013.875467>
- Johnson, J. P., Meier, E. L., Pan, Y., & Kiran, S. (2019). Treatment-related changes in neural activation vary according to treatment response and extent of spared tissue in patients with chronic aphasia. *Cortex*, *121*, 147–168. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.08.016>
- Kiran, S., & Thompson, C. K. (2019). Neuroplasticity of language networks in aphasia: Advances, updates, and future challenges. *Frontiers in Neurology*, *10*(APR). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00295>
- Lachaux, J., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., Crone, N. E., & Lyon, C. B. (2012). High-frequency neural activity and human cognition : Past , present and possible future of intracranial EEG research. *Progress in Neurobiology*, *98*(3), 279–301. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.06.008>
- Laganaro, M. (2016). Dynamics of word production and processing speed. *Language, Cognition and Neuroscience*, *31*(4), 463–464. <https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1096402>

Références

- Laganaro, M., Di Pietro, M., & Schnider, A. (2006). Computerised treatment of anomia in acute aphasia: Treatment intensity and training size. *Neuropsychological Rehabilitation*, *16*(6), 630–640. <https://doi.org/10.1080/09602010543000064>
- Laganaro, M., Morand, S., Michel, C. M., Spinelli, L., & Schnider, A. (2011). ERP correlates of word production before and after stroke in an aphasic patient. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(2), 374–381. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21412>
- Laganaro, M., Morand, S., & Schnider, A. (2009). Time course of evoked-potential changes in different forms of anomia in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(8), 1499–1510. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21117>
- Laganaro, M., Morand, S., Schwitter, V., Zimmermann, C., & Schnider, A. (2008). Normalisation and increase of abnormal ERP patterns accompany recovery from aphasia in the post-acute stage. *Neuropsychologia*, *46*(8), 2265–2273. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.013>
- Levelt, W. J. M. (1999). Models of word production. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(6), 223–232. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01319-4](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01319-4)
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, *6*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Llorens, A., Dubarry, A., Trébuchon, A., Chauvel, P., Alario, F., & Liégeois-chauvel, C. (2016). Contextual modulation of hippocampal activity during picture naming. *Brain and Language*, *159*, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.05.011>
- Llorens, Anaïs, Trébuchon, A., Liégeois-Chauvel, C., & Alario, F. X. (2011). Intra-cranial recordings of brain activity during language production. *Frontiers in Psychology*, *2*(DEC), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00375>
- MacGregor, L. J., Difrancesco, S., Pulvermüller, F., Shtyrov, Y., & Mohr, B. (2014). Ultra-Rapid Access to Words in Chronic Aphasia: The Effects of Intensive Language Action Therapy (ILAT). *Brain Topography*, *28*(2), 279–291. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0398-y>
- MacPherson, S. E., Gillebert, C. R., Robinson, G. A., & Vallesi, A. (2019). Editorial: Intra- and inter-individual variability of executive functions: Determinant and modulating factors in healthy and pathological conditions. *Frontiers in Psychology*, *10*(MAR), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00432>
- Mai, J. K., Paxinos, G., & Voss, T. (2008). *Atlas of the human brain* (Elsevier). Academic Press.

Références

- Marstaller, Lars, Burianova, Hana, Sowman, P. F. (2014). High Gamma Oscillations in Medial Temporal Lobe during Overt Production of Speech and Gestures. *Plos One*, 9(10), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111473>
- Marstaller, L., & Burianova, H. (2015). A COMMON FUNCTIONAL NEURAL NETWORK FOR OVERT. *Neuroscience*, 284, 29–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.09.067>
- Mattioli, F., Ambrosi, C., Mascaro, L., Scarpazza, C., Pasquali, P., Frugoni, M., Magoni, M., Biagi, L., & Gasparotti, R. (2014). Early aphasia rehabilitation is associated with functional reactivation of the left inferior frontal gyrus a pilot study. *Stroke*, 45(2), 545–552. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003192>
- Mazur-mosiewicz, A., Carlson, H. L., Hartwick, C., Dykeman, J., Lenders, T., Brooks, B. L., & Wiebe, S. (2015). Effectiveness of cognitive rehabilitation following epilepsy surgery: Current state of knowledge. *Epilepsia*, 56, 735–744. <https://doi.org/10.1111/epi.12963>
- Medina Villalon, S., Paz, R., Roehri, N., Lagarde, S., Pizzo, F., Colombet, B., Bartolomei, F., Carron, R., & Bénar, C. G. (2018). EpiTools, A software suite for presurgical brain mapping in epilepsy: Intracerebral EEG. *Journal of Neuroscience Methods*, 303, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2018.03.018>
- Meguerditchian, A., Vauclair, J., & Hopkins, W. D. (2013). On the origins of human handedness and language: A comparative review of hand preferences for bimanual coordinated actions and gestural communication in nonhuman primates. *Developmental Psychobiology*, 55(6), 637–650. <https://doi.org/10.1002/dev.21150>
- Meinzer, M., Elbert, T., Wienbruch, C., Djundja, D., Barthel, G., & Rockstroh, B. (2004). Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BMC Biology*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-2-20>
- Meinzer, M., Flaisch, T., Breitenstein, C., Wienbruch, C., Elbert, T., & Rockstroh, B. (2008). Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*, 39(4), 2038–2046. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.10.008>
- Minkina, I., Ojemann, J. G., Grabowski, T. J., Silkes, J. P., Phatak, V., & Kendall, D. L. (2013). Treatment of proper name retrieval deficits in an individual with temporal lobe epilepsy. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 22(2), 250–256. [https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2012/12-0048\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2012/12-0048))
- Mohr, B., MacGregor, L. J., Difrancesco, S., Harrington, K., Pulvermüller, F., & Shtyrov, Y. (2016). Hemispheric contributions to language reorganisation: An MEG study of neuroplasticity in chronic post stroke aphasia. *Neuropsychologia*, 93, 413–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.04.006>

Références

- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *1*(1–4), 455–473.
- Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., & Malach, R. (2005). Coupling between neuronal firing, field potentials, and fMRI in human auditory cortex. *Science*, *309*(5736), 951–954. <https://doi.org/10.1126/science.1110913>
- Munding, D., Dubarry, A. S., & Alario, F. X. (2016). On the cortical dynamics of word production: a review of the MEG evidence. *Language, Cognition and Neuroscience*, *31*(4), 441–462. <https://doi.org/10.1080/23273798.2015.1071857>
- Nardo, D., Holland, R., Leff, A. P., Price, C. J., & Crinion, J. T. (2017). Less is more: Neural mechanisms underlying anomia treatment in chronic aphasic patients. *Brain*, *140*(11), 3039–3054. <https://doi.org/10.1093/brain/awx234>
- New, B., Pallier, C., Brysbaert, M., & Ferrand, L. (2004). Lexique 2: A new French lexical database. *Behavior Research Methods, Instruments, and Computers*, *36*(3), 516–524. <https://doi.org/10.3758/BF03195598>
- Otal, B., Olma, M. C., Flöel, A., & Wellwood, I. (2015). Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: A meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*(APR). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00236>
- Perrone-bertolotti, M., Zoubrinetzky, R., Yvert, G., Le Bas, J. ., & Baciú, 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, Marcela, Baciú, M., David, O., Psychologie, L. De, Cnrs, U. M. R., & Mende, P. (2012). Dynamic Causal Modeling of Spatiotemporal Integration of Phonological and Semantic Processes: An Electroencephalographic Study Dynamic causal modeling indicated this increase of activation of the anterior temporal lobe in the semantic condition as a cons. *The Journal of Neuroscience*, *32*(12), 4297–4306. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6434-11.2012>
- Perrone-bertolotti, Marcela, Tzourio-mazoyer, N., Mazoyer, B., & Baciú, M. (2016). Latéralisation hémisphérique du langage : résultats des études comportementales et de la neuroimagerie. In S. Pinto & M. Sato (Eds.), *Traité de Neurolinguistique. Du cerveau au langage* (pp. 147–166). deboeck.
- Poch, C., Garrido, M. I., Igoa, J. M., Belinchón, M., García-Morales, I., & Campo, P. (2015). Time-varying effective connectivity during visual object naming as a function of semantic demands. *Journal of Neuroscience*, *35*(23). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4888-14.2015>

Références

- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, *197*(3), 335–359. <https://doi.org/10.1017/S0021878299006901>
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: A review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1191*, 62–88. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x>
- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816–847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Protopapas, A. (2007). CheckVocal: A program to facilitate checking the accuracy and response time of vocal responses from DMDX. *Behavior Research Methods*, *39*(4), 859–862. <https://doi.org/10.3758/BF03192979>
- Pulvermüller, F., Hauk, O., Zohsel, K., Neining, B., & Mohr, B. (2005). Therapy-related reorganization of language in both hemispheres of patients with chronic aphasia. *NeuroImage*, *28*(2), 481–489. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.06.038>
- Rochon, E., Leonard, C., Burianova, H., Laird, L., Soros, P., Graham, S., & Grady, C. (2010). Neural changes after phonological treatment for anomia: An fMRI study. *Brain and Language*, *114*(3), 164–179. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2010.05.005>
- Roelofs, A. (1997). The WEAVER model of word-form encoding in speech production. *Cognition*, *64*(3), 249–284. [https://doi.org/10.1016/S0010-0277\(97\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S0010-0277(97)00027-9)
- Sabadell, V., Tcherniack, V., Michalon, S., Kristensen, N., & Renard, A. (2018). *Pathologies neurologiques: bilan et interventions orthophoniques* (Deboeck su). imprimerie Bietlot.
- Salmelin, R., Hari, R., Lounasmaa, O. V., & Sams, M. (1994). Dynamics of brain activation during picture naming. *Nature*, *368*, 463–465. <https://doi.org/10.1038/368463a0>
- Sarasso, S., Määttä, S., Ferrarelli, F., Poryazova, R., Tononi, G., & Small, S. L. (2014). Plastic changes following imitation-based speech and language therapy for aphasia: A high-density sleep EEG study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, *28*(2), 129–138. <https://doi.org/10.1177/1545968313498651>
- Sarasso, S., Santhanam, P., Määttä, S., Poryazova, R., Ferrarelli, F., Tononi, G., & Small, S. L. (2010). Non-fluent aphasia and neural reorganization after speech therapy: insights from human sleep electrophysiology and functional magnetic resonance imaging. *Arch Ital Bio*, *3*(148), 271–278. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Särkämö, T., Mikkonen, M., Tervaniemi, M., Pihko, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Erkkilä, J., Soinila, S., Autti, T., Silvennoinen, H. M., Hietanen, M., Laine, M., & Peretz, I. (2010). Music and speech listening enhance the recovery of early sensory processing after stroke. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(12), 2716–2727. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21376>

Références

- Strijkers, K., & Costa, A. (2011). Riding the Lexical Speedway: A Critical Review on the Time Course of Lexical Selection in Speech Production. *Frontiers in Psychology*, 2(December), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00356>
- Swick, D., Ashley, V., & Turken, A. U. (2008). Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neuroscience*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-9-102>
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/879716>
- Thiel, A., Hartmann, A., Rubi-Fessen, I., Anglade, C., Kracht, L., Weiduschat, N., Kessler, J., Rommel, T., & Heiss, W. D. (2013). Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia. *Stroke*, 44(8), 2240–2246. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000574>
- Trebuchon, A., Guedj, E., Alario, F., Laguitton, V., Mundler, O., Chauvel, P., & Liegeois-chauvel, C. (2009). Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 132, 2772–2784. <https://doi.org/10.1093/brain/awp083>
- Tzourio-Mazoyer, N., Perrone-Bertolotti, M., Jobard, G., Mazoyer, B., & Baciú, M. (2016). Multi-factorial modulation of hemispheric specialization and plasticity for language in healthy and pathological conditions: A review. *Cortex*, 86, 314–339. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.013>
- van Casteren, M., & Davis, M. (2007). Match: A program to assist in matching the conditions of factorial experiments. *Behavioral Research Methods*, 39(4), 973–978.
- Van Hees, S., McMahon, K., Angwin, A., de Zubicaray, G., & Copland, D. A. (2014). Neural activity associated with semantic versus phonological anomia treatments in aphasia. *Brain and Language*, 129(1), 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2013.12.004>
- Wilson, K. R., O'Rourke, H., Wozniak, L. A., Kostopoulos, E., Marchand, Y., & Newman, A. J. (2012). Changes in N400 topography following intensive speech language therapy for individuals with aphasia. *Brain and Language*, 123(2), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.06.005>
- Wisenburn, B., & Mahoney, K. (2009). A meta-analysis of word-finding treatments for aphasia. *Aphasiology*, 23(11), 1338–1352. <https://doi.org/10.1080/02687030902732745>

Résumé

Les patients présentant une épilepsie focale pharmaco-résistante peuvent manifester des déficits de production du langage dans différents contextes *i.e.* à la suite d'une crise ou loin des crises, dans la vie quotidienne ou dans des tests formalisés, avant ou après la résection de leur zone épileptogène. Nous avons focalisé notre travail sur les déficits inter- et post-critiques évalués dans des tests formalisés avant la chirurgie avec pour objectif de mieux les cerner et de proposer une prise en charge pré-chirurgicale. Étant donné le manque d'études sur la neuroplasticité induite par une thérapie du langage dans cette population, nous avons répertorié les études portant sur la mise en évidence de marqueurs électrophysiologiques de cette plasticité chez des patients aphasiques vasculaires. Il émerge de ce travail que le succès des thérapies est lié à des modifications d'activité dans les régions temporales gauches pour des latences précoces et en frontal gauche pour des processus tardifs dans la production du langage. Nous avons étudié, pour la première fois, l'effet d'une thérapie du langage sur les performances de patients épileptiques présentant des manques du mot et les corrélats neuronaux sous-jacents. Certains patients ont vu leurs compétences langagières s'améliorer. Chez ces patients, une plasticité est détectée dans un réseau fronto-temporal et, en particulier, dans le Gyrus Frontal Inférieur gauche autour de 500 ms après stimulus. Ce résultat peut être lié au rôle de cette région dans la sélection lexicale, le processus touché chez les patients étudiés. D'autre part, nous avons montré qu'une étude globale de la production du langage *i.e.* incluant celle des gestes coverbaux, peut informer sur les processus de compensation mis en place lors de l'aphasie transitoire post-critique. Nous avons observé une augmentation de la production de gestes produits en support de l'accès lexical. En conclusion, ce travail de thèse montre que le modèle pathologique de l'épilepsie est approprié dans l'étude de la production du langage puisqu'il permet de le faire dans différentes situations de déficit. De plus, ce travail ouvre une voie prometteuse vers une approche pré-chirurgicale de la thérapie du langage.

Abstract

Patients with focal drug-resistant epilepsy may present language production deficits in various situations *i.e.* after a seizure or far away from seizures, in daily life or in standardized tests, before or after the resection of their epileptogenic zone. We focused our interest on inter- and post-ictal deficits assessed thanks to standardized tests before the surgery, with the aim of describing language production deficits of these patients and to propose a pre-surgical care. Given the lack of studies about the neuroplasticity induced by a language therapy in epileptic patients, we documented studies about electrophysiological markers of this plasticity in vascular aphasic patients. Our review shows that the success to the therapy is linked to neural changes in the left temporal lobe for early latencies and in the left frontal areas for later processes involved in the language production. For the first time, we studied language therapy effects on behavioral skills and neural activities in epileptic patients with anomia. Some patients improved their naming skills. In these patients, we found fronto-temporal activity changes, notably in the left Inferior Frontal Gyrus around 500 ms post-stimulus onset. This result may be linked to its role in the lexical selection process, which is impaired in included patients. In another hand, we showed that a global study of the language production (including co-speech gestures) gives information about compensatory mechanisms occurring during post-ictal aphasia. We observed an increase of the production of gestures involved in the support of lexical access. To conclude, our works show that the pathological epileptic model is accurate for the study of language production because it allows to investigate different contexts of deficit. This work points the way towards a use of pre-surgical language therapy.