



**HAL**  
open science

# Cartographie fonctionnelle du langage par stéréocéphalographie sur l'aire basale temporale du langage : une étude sur le devenir cognitif de patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal

Pauline Amrouni

## ► To cite this version:

Pauline Amrouni. Cartographie fonctionnelle du langage par stéréocéphalographie sur l'aire basale temporale du langage : une étude sur le devenir cognitif de patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03298078

**HAL Id: hal-03298078**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298078v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2020

## **THESE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

**Pauline AMROUNI**

Le 2 juillet 2020

### **Cartographie fonctionnelle du langage par Stéréocéphalographie sur l'Aire Basale Temporale du Langage : une étude sur le devenir cognitif de patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal**

#### **Examineurs de la thèse :**

Professeur Marc Debouverie

Président

Professeur Louis Maillard

Directeur

Professeur Louise Tyvaert

Juge

Docteur Hélène Brissart

Juge

Docteur Jacques Jonas

Juge



**Président de l'Université de Lorraine**  
:  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant* : Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

### 42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### 43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### 44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### 3<sup>e</sup> sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### 45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### 46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### 47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

#### 1<sup>re</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

#### 2<sup>e</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

#### 3<sup>e</sup> sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### 4<sup>e</sup> sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

## **48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER  
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

### **2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

### **4<sup>e</sup> sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

## **49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER  
Professeure Louise TYVAERT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

### **5<sup>e</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

## **50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

### **2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

### **4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

## **51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

### **2<sup>e</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

### **4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL - Professeur Stéphane ZUILY

## **52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

### **2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD - Professeure Adeline GERMAIN

### **3<sup>e</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

### **4<sup>e</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

## **53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

### **1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur

Marc MERTÉN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE  
Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3° sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

**2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3° sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4° sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

**48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2° sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2° sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

**50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

**52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2° sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

**53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3° sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

**54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

**55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

### 5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

### 7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

### 19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

### 64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### 65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### 66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

### 69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE

=====

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## Remerciements

A mon président de thèse

**Monsieur le Professeur Marc Debouverie**

Professeur de neurologie

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pendant mon internat et de votre soutien dans mes projets ainsi que de votre patience et investissement dans le suivi de l'internat de vos élèves.

A mon Directeur de Thèse

**Monsieur le Professeur Louis Maillard**

Professeur de neurologie

Merci pour ce travail passionnant et que je suis honorée d'avoir pu réaliser sous votre direction. Merci pour votre pédagogie et le regard que vous portez sur la neurologie et particulièrement sur l'épileptologie, que vous transmettez à vos élèves. Je vous adresse mes remerciements les plus vifs pour la confiance que vous m'avez accordée et pour tous vos encouragements.

A mes juges

**Madame le Professeur Louise Tyvaert**

Professeur de neurologie

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je te remercie sincèrement et profondément de ton soutien, de ta confiance et de tout ce que tu m'as transmis sur la neurologie et l'épileptologie toujours avec enthousiasme, humanité et ta grande disponibilité. C'est un plaisir de travailler à tes côtés. Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude pour tout ce que tu m'as aidé à accomplir et pour ton appui sur le beau projet de recherche en cours.

A mes juges

**Madame le Docteur Hélène Brissart**

Docteur en Neuropsychologie

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci pour tous tes conseils et ton regard précieux sur l'approche neuropsychologique des patients ainsi que tes analyses et ton soutien. Merci également pour l'aide que tu m'as apportée pour le recueil de données.

A mes juges

**Monsieur le Docteur Jacques Jonas**

Neurologue praticien hospitalier

Je te remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury. Merci pour tous les moments passés à l'interprétation des EEG et SEEG et ainsi que toutes les discussions que nous avons eues sur l'épileptologie et pour la pédagogie dont tu fais toujours preuve. Merci de ta patience et ta disponibilité.

Mes premiers remerciements reviennent aux équipes soignantes, qui sont nos premier(e)s allié(e)s et qui nous soutiennent lors de nos premiers pas, nous accompagnent dans les épreuves difficiles, et surtout avec qui nous partageons de bons moments de convivialité et complicité. Je tiens à remercier chaleureusement et sincèrement les équipes sans qui rien de tout cela n'aurait été possible (par ordre chronologique) : les équipes de neurologie générale et unité neurovasculaire à Metz, au CHU de Nancy les équipes du 2C, 3C, 4B, HDJ, UMA, Epileptologie, 5C, l'équipe de neurologie d'Epinal (je vous ferai des dédicaces personnalisées en personne). Vous êtes formidables et je suis heureuse d'avoir pu travailler à vos côtés !

Merci à Chantal pour sa gentillesse, toujours la main sur le cœur.

Au Pr Ducrocq Xavier, qui fut mon premier maître de stage et m'a permis de découvrir et aimer la neurologie en m'inspirant de sa patience.

Au Dr Wagner pour sa grande humanité, au Dr Wittwer pour son calme et ses compétences en neurologie générale, au Dr Jager-Simon Lavinia pour toute l'aide que tu m'as apportée sur mon premier semestre et la neurologue brillante que tu es.

Au Pr Richard pour ta pédagogie et ton soutien, au Dr Lacour pour ton sens clinique et ton regard passionné sur la neurologie, aux Dr Mione et Humbertjean-Selton pour vos enseignements en neurologie vasculaire.

Au Pr Taillandier pour vos enseignements en neuro-oncologie et au Dr Blonski pour tout ce que tu m'as appris, au Dr Beauchesne pour ton soutien.

Au Dr Vignal pour votre savoir sur l'épileptologie et la neuroanatomie, au Dr Klemina pour tout ton soutien et ta pédagogie ainsi que tes très nombreuses qualités et compétences, au Dr Aron pour ton enseignement et ton aide, au Dr Schaff.

Au Dr Frismand-Kryloff pour tout ce que tu m'as appris en mouvements anormaux et au Dr Hopes pour le savoir que tu m'as transmis en neuro-dégénératif, c'était un véritable plaisir de travailler en neurologie générale avec vous.

Aux Dr Michaud et Pittion-Vouyovitch pour votre savoir sur le neuromusculaire et le nerf périphérique, au Dr Mathey pour tes enseignements en neuro-inflammatoire.

Aux jeunes chefs Dr Kaminski, Dr Riou-Comte, Dr Selton, Dr Ferrand.

A Natacha Forthoffer pour tes conseils et ton aide, notamment sur le recueil de données.

A Vincent Monfort pour ses conseils au niveau du traitement statistique.

Au Pr Welter pour m'avoir accueillie en inter-CHU dans votre service de neurophysiologie au CHU de Rouen où j'ai pu apprendre énormément sur les techniques d'exploration et où j'ai pu faire de très belles rencontres. Merci à l'équipe du service et aux médecins avec qui j'ai passé de très bons moments : Dr Guyant-Maréchal, Dr Le Goff, Dr Bedat-Millet, Dr Axel

Lebas, Dr Nathalie Chastan, Dr Jean-Paul Bouwyn. Au Dr Evelyne Guégant-Massardier pour m'avoir fait découvrir la neurologie à Rouen et votre accueil chaleureux.

Au Dr Huttin pour sa bienveillance et son soutien, au Dr Carpentier pour ta bonne humeur et ce que tu nous apprends au quotidien et notamment en épiléptologie, au Dr Delassaux pour les visites en neurologie générale et ton savoir académique, au Dr Larue pour les bons moments passés ensemble et ce que tu m'as enseigné en neurologie vasculaire, au Dr Planque, au Dr Russo.

Au Dr Ancel pour le super semestre qu'on va passer à Epinal, tes connaissances et ta patience malgré ton aversion pour l'Alsace, aux Dr Guillaume et Dr Lardin les Batman et Robin de la neurologie d'Epinal (je ne dirai pas qui est qui).

Au Pr René Anxionnat pour m'avoir accueillie en neuroradiologie et pour votre pédagogie, au Pr Serge Bracard pour votre patience et votre enseignement, au Dr Emmanuelle Schmitt pour ton incroyable savoir et ton expertise mais surtout pour tous nos bons moments de détente et de staff goûter, au Dr Sophie Planel pour tout ce que tu nous enseignes sur la neuroradiologie et tes connaissances en neuro-anatomie et en IRM fonctionnelle, au Dr Jean Even pour votre accessibilité et votre grande humilité ainsi que votre patience, au Dr Sophie Valdenaire pour nos vacances à Epinal ou à Nancy toujours dans la bonne humeur, au Dr Liang Liao pour ta pédagogie et ton calme, au Dr Anne-Laure Derelle, au Dr Claire Taillandier.

A mes cointernes de Nancy : les girls de ma promo avec Anaïs (pour nos moments en épilépto et les supers vacances de scanner !), Chloé (ce semestre inoubliable en neuro-onco et nos pauses Coca), Lysiane (notre maman à tous), Salomé (pour nos échecs cinématographiques mais on a quand même bien rigolé). Pour tous les autres (des plus grands aux plus petits) : Emmanuelle (merci pour ton aide, ton soutien et tous tes conseils, c'est un vrai plaisir de travailler et rigoler avec toi), Hélène (merci pour tous nos bons moments, ton intégrité et ta sincérité), Nicolas (pour nos discussions sur la neurologie et les reportages animaliers sur Arte), Gabriel (pour les soirées au Chtimi), Armand (pour ton inoubliable syndrome du bourgeon cérébral), Marian (ach, ja ! c'est toujours un plaisir de se marrer ensemble), Amory (pour tes histoires épiques de recettes de bœuf bourguignon et autres péripéties dont tu as le secret), Pauline (pour les moments de RCP-covoiturage et les histoires vosgiennes), Jason (pour ta gentillesse incroyable et ton amitié, tes qualités humaines remarquables ; c'était un super semestre avec toi et Ines à Epinal), Sarah, Guillemette, Clélia, Justine, Hajar, Louisa, Paul (nous débutons ce semestre à Epinal qui promet d'être mémorable !), Raphaël, Auriane, Sarah, Cécile.

A mes cointernes de radiologie : François, Adrien, Andréa, Romain, Melissa, Hélène, Emeline, Dylan, Benjamin.

A Anne-Sophie et Clémence, à notre belle rencontre dans ces circonstances si spéciales mais qui ont forcé la solidarité et ont fait naître notre amitié.

A mes cointernes de Rouen : à Julie (pour tous nos moments au CHU ou au Vixen, pour ton grand cœur et ton amitié), à Margaux (pour toutes nos barres de fer et tes reprises d'Aya endiablées, pour ton amitié et ta générosité), à Gérald (pour nos moments en neurophy dont les cafés, pour ta gentillesse et ton amitié), à Alexandre (mon fameux binôme d'EMG, pour ton humour/folie, ton amitié et ta bonne humeur), à Morgane (pour tous les bons moments au ski et les instants canins !), à Clémence (même si tu n'étais plus tout à fait interne... mais en même temps tu as coché tous les triangles... pour ton écoute et ton incroyable gentillesse et ton hospitalité), à Mélina (pour nos dégustations entre deux cours de DU et nos concerts improvisés chez toi), à Paul-Alexandre (le plus Strasbourgeois de tous les Rouennais) à Clément, à Adèle, à Anaïs, à Antoine, à Camille, à Raphael, à Linda, à Julie Mazoyer, à Florian, à Mathilde, à Léa. Merci pour votre accueil dans votre ville et parmi vous, je ne l'oublierai jamais !

A Ines, pour la fille extraordinaire que tu es, pour toutes ces années passées à bosser ensemble et surtout pour toutes les soirées, les vacances et tous les moments encore à venir : notre binôme est indestructible en neurologie et en dehors ! J'aimerais t'exprimer toute ma gratitude pour ton amitié sincère ainsi que toute mon admiration. A Emily, car tu fais toujours partie du club (ex-trio de l'enfer à Strasbourg) et je te souhaite beaucoup de réussite personnelle et professionnelle, tu iras très loin j'en suis persuadée. A Diane pour ton éternelle gentillesse et ta douceur et tous nos moments pendant l'externat et l'internat, à Hélène pour tous nos fous-rires et nos soirées de danse jusqu'au bout de la nuit et à Guillaume mon chirurgien préféré et grâce à toi j'ai réalisé ma première PL ! A vous, mes formidables compagnons de Strasbourg !

A mes amis de Strasbourg : Claudia (on s'est vues grandir, merci de ton soutien depuis tout ce temps), Laurianne (pour tous ces instants passés ensemble et bien d'autres encore à venir, pour ton amitié sincère), Céline (mon pharmacien préféré, bien des choses ont changé depuis les cours de danse... !).

A mes parents pour votre soutien infailible depuis toujours, et tout l'amour que vous m'avez toujours apporté, je suis très fière d'être votre fille. A mon frère dont je suis toujours si fière et admirative, pour toute ton aide et ton soutien.

## Serment

«**A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque».

# Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>8</b>
<b>SERMENT</b> .....	<b>16</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>17</b>
<b>PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>19</b>
1) DESCRIPTION ANATOMIQUE ET FONCTIONNELLE DU LANGAGE .....	20
2) AIRE BASALE TEMPORALE DU LANGAGE .....	26
3) DOMINANCE HEMISPHERIQUE .....	29
4) EPILEPSIE TEMPORALE ET INTRICATIONS AVEC LE LANGAGE .....	31
5) LATERALISATION DE LA MEMOIRE ET EPILEPSIE TEMPORALE.....	34
6) FACTEURS PREDICTIFS DE DECLIN COGNITIF .....	35
7) OBJECTIFS DU TRAVAIL .....	37
<b>DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE SCIENTIFIQUE</b> .....	<b>39</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	40
<i>Objective</i> .....	40
<i>Methods</i> .....	40
<i>Results</i> .....	40
<i>Conclusion</i> .....	41
<b>INTRODUCTION</b> .....	42
<b>PATIENTS AND METHODS</b> .....	43
1) <i>Patients</i> .....	43
2) <i>Pre and postoperative neuropsychological assessment</i> .....	44
3) <i>Stereotaxic implantation of depth electrodes</i> .....	45
4) <i>Cortical Language mapping</i> .....	45
5) <i>Definition of hemispheric dominance</i> .....	46
6) <i>Epilepsy surgery</i> .....	46
7) <i>Statistical Analysis</i> .....	47
<b>RESULTS</b> .....	48
1) <i>Subjects</i> .....	48
2) <i>Variables correlated to naming decline</i> .....	49
3) <i>Variables correlated to verbal memory decline</i> .....	50
4) <i>Group effect on naming decline</i> .....	50
5) <i>Group effect on verbal memory decline</i> .....	50
6) <i>Patients with resected BTLA in Dominant group</i> .....	51
7) <i>Language impairment after seizures</i> .....	52
<b>DISCUSSION</b> .....	53
1) <i>Naming outcome after TLE surgery</i> .....	53
2) <i>Verbal Memory outcome after TLE surgery</i> .....	53
3) <i>BTLA resection status: a strong predictor?</i> .....	54
4) <i>Other clinical predictors of cognitive decline</i> .....	55
5) <i>Stereoencephalography as a cortical functional mapping procedure</i> .....	56
<b>CONCLUSION</b> .....	57
<b>ACKNOWLEDGMENTS</b> .....	57

<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSION .....</b>	<b>69</b>
1) EVOLUTION DE LA DENOMINATION APRES CHIRURGIE .....	70
2) EVOLUTION DE LA MEMOIRE EPISODIQUE VERBALE APRES CHIRURGIE.....	71
3) RESECTION DE LA BTLA : UN FACTEUR PREDICTIF PUISSANT ?.....	71
4) AUTRES FACTEURS PREDICTIFS DE DECLIN .....	73
5) LA SEEG COMME PROCEDURE DE CARTOGRAPHIE FONCTIONNELLE .....	74
6) CONCLUSION.....	76
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>77</b>
<b>RÉSUMÉ DE LA THÈSE.....</b>	<b>86</b>

## **Première partie : Revue de la littérature**

## 1) Description anatomique et fonctionnelle du langage

Dans son essai sur l'origine des langues, Rousseau écrit que « la langue de convention n'appartient qu'à l'homme ». Ainsi, depuis environ 50 000 ans, l'homme moderne ou *homo sapiens sapiens* se distinguerait du reste du règne animal par ses capacités de communication. Le langage est une aptitude étrange et universelle dont le caractère strictement humain est en réalité remis en question depuis plusieurs décennies : le macaque a la capacité de discriminer les sons ayant une signification sociale par le biais de son hémisphère cérébral gauche (1) (2), le bonobo a des capacités linguistiques très similaires à l'homme et prouvant que les hominidés ont des capacités langagières symboliques et sont capables de réaliser des combinaisons élémentaires (3)...

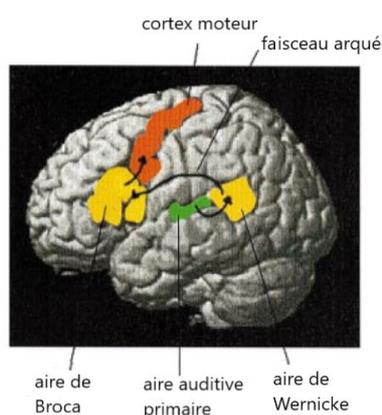
Il s'agirait donc plutôt d'une caractéristique développée sur plusieurs milliers d'années d'évolution, par le biais de la croissance néocorticale, et pour laquelle l'homme se distingue particulièrement par ses capacités de communication verbale. Le langage humain permet l'expression et l'organisation des pensées abstraites, l'association et la distribution de concepts (dimensions lexicale, syntaxique et sémantique du langage), le tout étant réalisé à travers plusieurs modalités sensorielles (audition, vision), motrices (production orale du langage) et cognitives (mémoires, émotions), donnant au langage une place centrale au sein de l'intelligence humaine. Les mystères physiologiques et anatomiques qui sous-tendent le langage ont fait l'objet de nombreuses études et modélisations au fil des siècles. Les études les plus connues du langage sont celles de Broca et Wernicke, développées sur des modèles lésionnels au cours du 19<sup>ème</sup> siècle.

La première région décrite comme étant dédiée au langage, est découverte en 1861 par Paul Broca, un chirurgien français, à travers l'étude anatomique post-mortem du cerveau d'un patient qui ne pouvait plus prononcer que le son « tan », en dehors de tout trouble de compréhension du langage ou tout trouble moteur. Il décrit une lésion concernant la pars opercularis (aire de Brodmann 44) au niveau frontal inférieur gauche. Par déduction et suite à l'observation de huit autres cas de patients présentant des lésions anatomiques semblables et des présentations cliniques similaires, cette zone postérieure inférieure frontale gauche est associée par Broca au traitement phonologique du langage et à la production de la parole, ainsi dénommée « aire de Broca ». En 1874, un neurologue

allemand, Carl Wernicke, met en évidence une nouvelle aire du langage, localisée au gyrus temporal supérieur gauche (planum temporale, portion supérieure de l'aire 22 de Brodmann), et associée cette fois à un trouble de compréhension du langage avec une expression restant fluente mais dénuée de sens. Cette zone est depuis assimilée comme le centre de l'accès sémantique au langage et désignée « aire de Wernicke » (voir figure A).

Lichtheim (1885) et Wernicke ont ensuite développé un modèle basé sur la connectivité de ces deux zones consacrées au langage (aires de Broca et Wernicke), reliées par un faisceau de substance blanche dénommé le faisceau arqué, et dont la lésion produit un syndrome clinique appelé « aphasie de conduction » (compréhension orale et expression préservées, mais répétition de phrase impossible). Dejerine (1891 et 1892) décrit la première modélisation de lecture des mots, suite à l'observation de formes d'alexie (avec et sans agraphie), toujours selon le modèle lésionnel cérébral chez les sujets atteints. Il met en évidence la participation du cortex visuel primaire (occipital) et du gyrus angulaire (pariétal). Ce modèle classique, repris plus tard par Geschwind (1972), établit un fonctionnement en série de différents centres corticaux essentiels au langage ou « épacentres du langage » (4), reliés entre eux par des faisceaux de substance blanche (voir figure A).

### Répétition du discours



### Lecture de mots

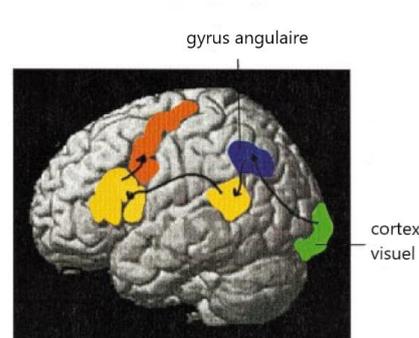


Figure A. Modèles d'anatomie du langage du 19<sup>ème</sup> siècle, prenant en compte le modèle de Geschwind concernant la lecture de mots, reliant le gyrus angulaire à l'aire de Wernicke, puis à l'aire de Broca et au cortex moteur pour être articulé en discours. (5)

Le neurologue Marsel Mesulam a par la suite proposé un modèle alternatif au classique modèle de Wernicke-Geschwind, décrit comme un modèle en réseaux de régions

interconnectées plutôt que le classique modèle en série de régions se suivant selon un ordre précis. Le traitement de l'information se ferait davantage par paliers hiérarchisés en fonction de la complexité de l'information traitée. Il résume la cognition et le comportement comme sous-tendus par des réseaux neuronaux interconnectés et permettant des niveaux de traitement élevés et pouvant être distribués parallèlement. La cognition ne pouvant pas être résolue par un traitement séquentiel et en cascade, mais plutôt par des combinaisons simultanées et en interaction, et selon des systèmes neuronaux multifocaux plutôt que des sites anatomiques spécifiques. (6)

Suite à ces descriptions et cela dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, la complexité des mécanismes liés au langage n'est plus à prouver et il semble clair que ces fonctions complexes s'étendent bien plus largement sur la surface corticale et sous-corticale. La complexité vient aussi du fait que les études neuropsychologiques sont extrêmement variables d'un individu à l'autre et qu'il est quasiment impossible de déterminer si ce qui est observé est issu d'une perte de fonction, d'une réorganisation fonctionnelle suite à un dommage, d'une perte de fonction d'une zone corticale précise, ou de la déconnexion de zones saines... Les modèles lésionnels décrits au 19<sup>ème</sup> siècle sont également extrêmement dépendants des mécanismes lésionnels (en effet, certaines zones cérébrales sont plus épargnées que d'autres en cas d'accidents vasculaires cérébraux, du fait de l'organisation des suppléances vasculaires par exemple). De la même façon, est-il réellement possible de décrire des modèles de fonctionnement physiologique du langage, à partir de l'observation de cerveaux endommagés ? C'est pourquoi ces modèles sont actuellement remis en question par la communauté scientifique. Le développement des techniques non invasives de neuroimagerie et également des techniques invasives de stimulation cérébrale corticale (ou chimique) ont permis l'observation et la description des fonctions du langage chez des sujets sains, ou dans le cas de patients épileptiques par des techniques invasives.

A l'heure actuelle, aucun consensus n'est acquis vis-à-vis de la modélisation du langage et de la détermination des zones anatomiques impliquées. Pour illustrer cette hétérogénéité, Tremblay et Dick ont réalisé une étude parmi la Neurobiology of Language Society en novembre 2015, demandant aux participants de désigner anatomiquement les aires de Wernicke et Broca (159 réponses au total, parmi une communauté scientifique essentiellement spécialisée en neurobiologie du langage) et dont les résultats sont résumés

dans la figure B. Les auteurs proposent une rupture par rapport au modèle classique en évoquant un « connectome du langage » qui a pu être décrit grâce aux techniques modernes d'exploration, notamment via l'étude de tractographie en Imagerie de Résonance Magnétique (voir figures C et D).

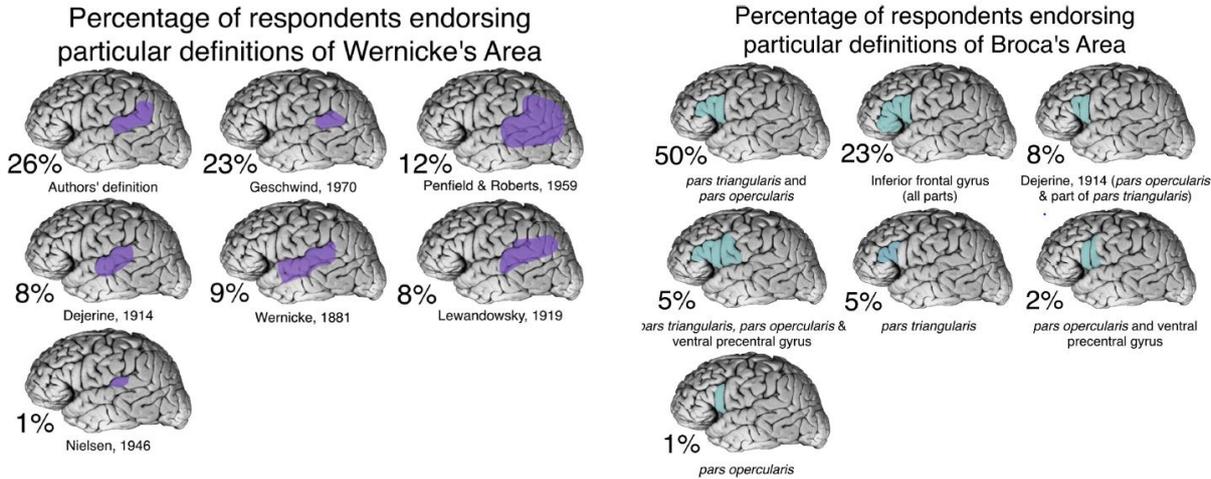


Figure B. Résultats de l'étude menée par Tremblay (7) illustrant la réponse de la communauté scientifique sur la définition anatomique des aires de Wernicke et Broca.

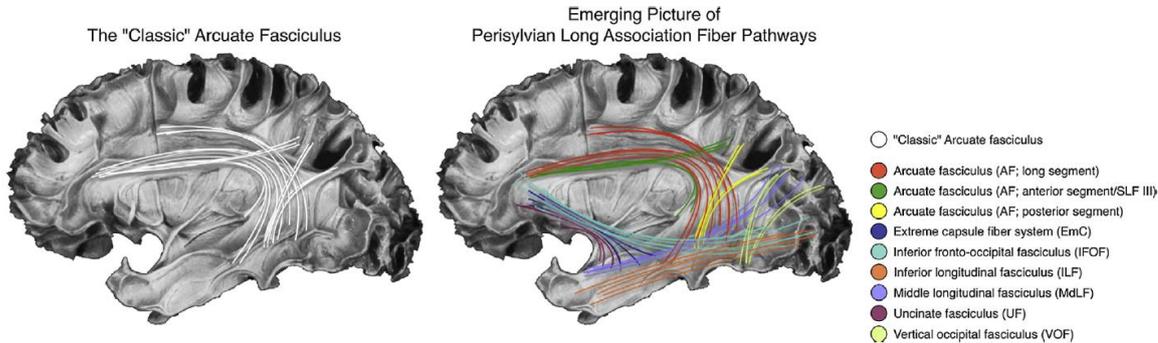


Figure C. Description des réseaux de fibres blanches liés au langage. A gauche, la représentation classique du faisceau arqué (Geschwind-Wernicke) et à droite, les différentes subdivisions du faisceau arqué (8) et autres réseaux de fibres (7)

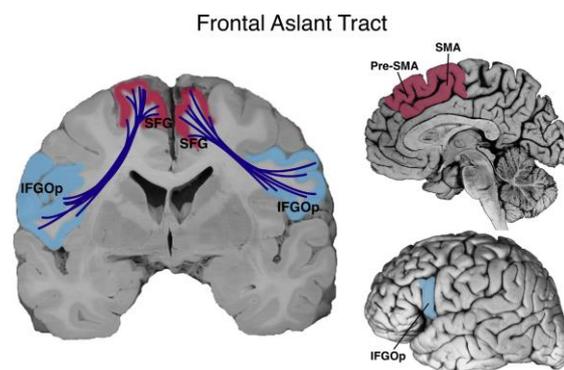


Figure D. Le frontal aslant Tract est un faisceau de substance blanche connectant l'aire motrice supplémentaire (AMS, ici SMA) à la partie postérieure du gyrus frontal inférieur (IGF, ici IFGOp). (9)

Dans une première revue de la littérature sur l'anatomie du langage, Cathy Price (5) met en lumière la multitude de sites corticaux impliqués dans les fonctions du langage. L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la tomographie par émission de positon (TEP) sont des techniques largement répandues en neurosciences cognitives. Ces méthodes étudient respectivement les modifications de concentration en désoxyhémoglobine selon les zones cérébrales extrayant le plus d'oxygène, ou les modifications en débit sanguin cérébral d'une zone donnée. Plusieurs tâches sont réalisées pendant les mesures de ces variations, selon des paradigmes mesurant deux « états cérébraux » différents (un correspondant à une activation, et l'autre correspondant à un état de repos), qui permettent ensuite par « soustraction » d'obtenir le schéma d'activation d'une zone cérébrale donnée pour une fonction explorée, en s'affranchissant de toutes les autres tâches cognitives « parasites ». Depuis plus de 30 ans, ces techniques d'exploration permettent une toute nouvelle exploration du fonctionnement cérébral, en s'affranchissant du modèle lésionnel qui est très limité dans l'espace, et permettant l'exploration des sujets sains sans caractère invasif. Ainsi un nouveau modèle fonctionnel du langage a été proposé par l'auteure (figure E) à partir des résultats d'activation de zones cérébrales en imagerie fonctionnelle (10) (11) (12). Au premier rang, à gauche, elle illustre le traitement acoustique des mots impliquant le gyrus temporal supérieur (cortex auditif primaire) de façon bilatérale. En haut à droite, les zones activées par la lecture de mots écrits sont le gyrus lingual gauche (correspondant au modèle décrit de l'aire de reconnaissance des mots (13)) et la partie postérieure du gyrus fusiforme gauche ainsi que le cortex occipital bilatéral (cortex visuel primaire). Le deuxième rang correspond à la reconnaissance phonologique et sémantique (gyrus angulaire gauche, lobe inférieur et temporal gauche selon une distribution antéro-postérieure selon les catégories sémantiques

impliquées). Le troisième rang représente l'insula et la pars opercularis gauche sur des coupes axiales, correspondant à la planification de l'articulation (surtout au niveau de l'insula antérieure) et l'activation frontale operculaire au moment de la production orale. Le quatrième rang illustre l'activation des régions motrices frontales lors de l'articulation et le traitement auditif de la réponse articulée à voix haute sur les régions temporales bilatérales. Enfin, plus récemment, une revue de littérature de l'imagerie fonctionnelle du langage issue de 100 études (14), résumant les activations corticales en lien avec les tâches du langage, permet d'affirmer encore une fois, que l'étendue des zones impliquées est vaste, complexe et multimodale et ceci sans même considérer la connectivité de ces zones entre elles (figure F).

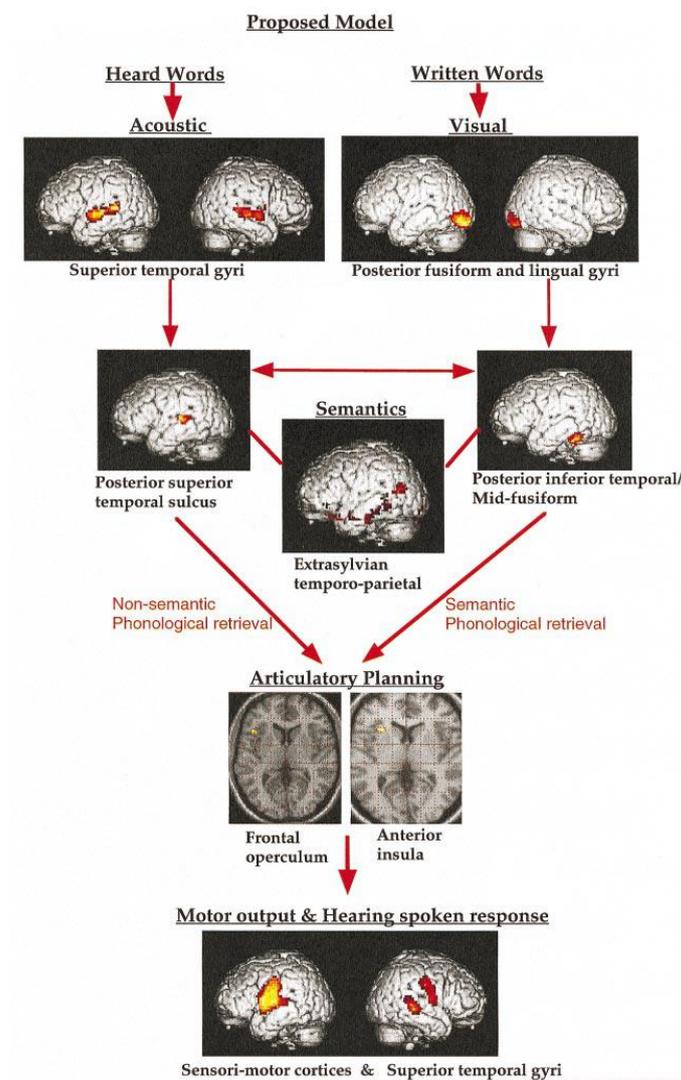


Figure E. Modèle proposé suite à l'étude des activations corticales cérébrales en imagerie fonctionnelle par Cathy J. Price (5)

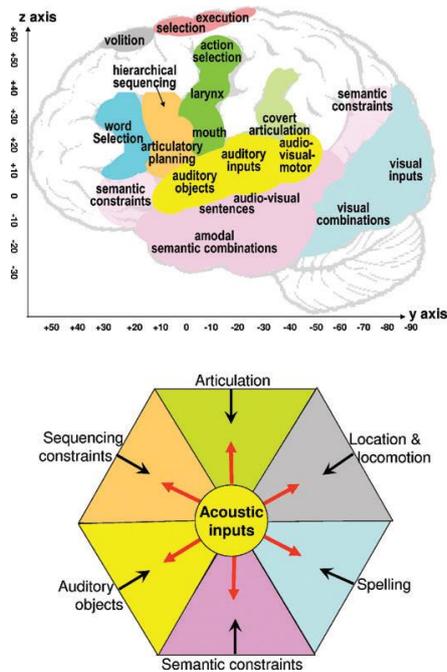


Figure F. Attributions fonctionnelles corticales. Image du haut : résumé des zones corticales attribuées au langage. Image du bas : résumé schématique de l'équilibre entre le traitement ascendant (bottom-up) et descendant (top-down) pendant la compréhension du discours. L'hypothèse sous-jacente est que les contraintes descendantes des zones corticales frontales, motrices, et pariétales influencent l'activation et la localisation du traitement prélexical des entrées auditives. (14)

## 2) Aire basale temporelle du langage

Parmi ces « épicrocentres » décrits pour le langage, une nouvelle zone émerge en 1986, décrite par Lüders suite à l'étude de stimulations cérébrales corticales via l'utilisation de grilles sous-durales chez un patient épileptique au niveau de la base du lobe temporal gauche et plus précisément au niveau du gyrus fusiforme (15). Cette zone, dénommée « Aire Basale Temporelle du Langage » ou « BTLA » (voir figure G), lorsqu'elle était stimulée lors des explorations, semblait responsable d'un défaut d'accès à la dénomination d'objet avec une répétition des mots préservée, sans blocage moteur, et en conservant les tâches automatiques (compter, chanter). Une étude menée sur une série plus conséquente de 26 patients (16), dont 22 avec des électrodes implantées du côté dominant pour le langage a permis de consolider ces observations. Chez ces patients, un arrêt du discours ou un ralentissement de la parole était observé pour 8 d'entre eux, et exclusivement du côté dominant. Chez un patient, la stimulation de la BTLA a même provoqué une sensation d'anomie aiguë, disant qu'il visualisait le mot recherché mais ne pouvait le dire (« tip of the tongue »). La tâche langagière la plus nettement perturbée chez les patients avec des sites

positifs à la stimulation de la BTLA était la dénomination orale par confrontation visuelle d'images, avec des accès sémantique et mnésique préservés (l'appariement d'objets était correct, les patients se rappelaient des objets non dénommés après stimulation) même à de faibles intensités de stimulations.

De nombreuses études ultérieures de cette nouvelle région confirment une spécificité de cette zone liée à la dénomination, et plus particulièrement à la forme phonologique du mot à partir du concept, reflétant davantage un trouble d'accès lexical avec une perception sémantique préservée.(17) (18) (19) (20) (21) (22) (23).

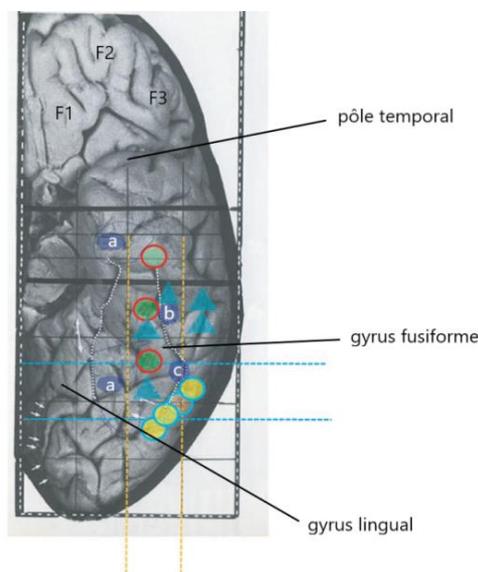


Figure G. Représentation par une vue inférieure du lobe inférieur temporal gauche, issue d'une revue de littérature par A. Trebuchon-Da Fonseca, *Epilepsies* vol. 22, n°1, janv-mars 2010. Il s'agit d'une représentation schématique topographique de plusieurs études réalisées sur la BTLA selon une méthodologie différente : neuro-imagerie (cercles colorés), enregistrement électrophysiologique (lettres) et stimulation corticale (triangle). (24)

La découverte et l'exploration très récente de cette nouvelle aire du langage peut s'expliquer principalement par le fait que les modèles du langage du 19<sup>ème</sup> siècle s'appuyaient sur des descriptions de modèles lésionnels. Or, la BTLA est une région relativement préservée en cas de lésions ischémiques puisqu'elle dépend à la fois de l'artère cérébrale postérieure et moyenne, lui assurant une suppléance vasculaire suffisante en cas d'accident ischémique.

D'une façon générale, les publications concernant la BTLA semblent affirmer qu'il s'agit d'une zone multimodale du langage, dont l'activité est spécifiquement liée au « mot » quel

que soit le mode d'entrée sensorielle, (25), selon un gradient plutôt antéro-postérieur en lien avec la modalité de stimulation (auditive versus visuelle).

Cette zone est anatomiquement assez vaste, puisque concernant la quasi-totalité de la base du lobe temporal. Lüders et al. (16) la délimitent comme une zone s'étendant de façon antéro-postérieure de 3 à 7 cm du pôle temporal, élargie à 1,1 à 7,4 cm par Shäeffler et al. (26) incluant le gyrus parahippocampique au niveau médial, et le gyrus temporal inférieur en latéral (21). Cette délimitation très floue de la BTLA peut s'expliquer par l'importante variabilité inter-individuelle dont dépendent les zones fonctionnelles pour le langage, et également par la diversité des modalités d'enregistrement au travers des études et dont les résolutions spatiales sont radicalement différentes (imagerie fonctionnelle, EEG, MEG, potentiels évoqués, SEEG...). Cependant, il a pu être observé que cette zone apparaît en réalité assez focale chez un individu donné (27) (28).

Une étude récente réalisée dans notre centre (28), sur une cohorte de 23 patients épileptiques explorés en Stéréoencéphalographie (SEEG), avec des implantations d'électrodes dans le cortex temporal ventral (comprenant le gyrus temporal inférieur, le gyrus fusiforme et le gyrus parahippocampique) de façon bilatérale chez 8 d'entre eux, montrait une répartition strictement unilatérale des sites positifs pour le langage (c'est-à-dire produisant une anomie ou une paraphrasie à la stimulation corticale par SEEG). Par ailleurs, cette étude a permis de confirmer l'implication de la BTLA dans l'accès lexical lors de la dénomination pour les sites concernés. Les patients ont tous présenté un trouble de la dénomination sans trouble d'accès sémantique lors des tâches d'appariement sémantique, réalisées lors des stimulations lorsqu'une anomie était retrouvée. Ce travail a également permis de confirmer le caractère très focal de la BTLA chez chaque patient, avec 77 sites positifs pour un total de 246 sites stimulés chez 21 patients à l'hémisphère gauche (soit 31.3% en proportion) et 6 sites positifs pour un total de 44 sites stimulés chez 10 patients à l'hémisphère droit (soit 13.6% en proportion). Concernant la localisation anatomique de la BTLA chez les patients, le gyrus fusiforme était nettement représenté chez les patients présentant une dominance gauche pour le langage, et la localisation était nettement moins spécifique au gyrus fusiforme pour les patients avec une dominance droite et plus largement répartie au cortex temporal ventral, suggérant une topographie plus atypique du langage chez ces patients. (voir figure H)

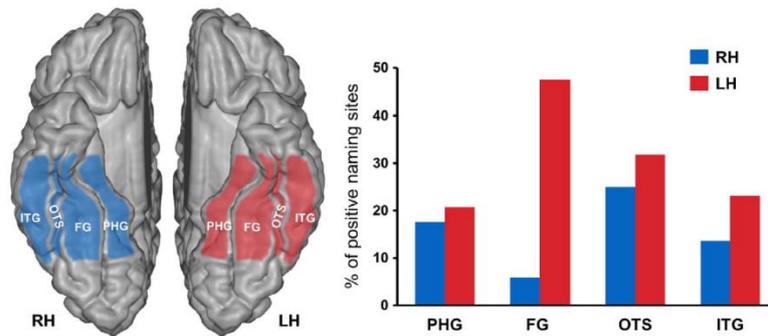


Figure H. Représentation des résultats en proportion de sites anatomiques positifs lors des stimulations intracérébrales en SEEG (28) répartis à l'hémisphère droit (RH) et gauche (LH) sur les différents sites anatomiques : gyrus parahippocampique (PHG), gyrus fusiforme (FG), sillon occipito-temporal latéral (OTS), gyrus temporal inférieur (ITG)

### 3) Dominance hémisphérique

La notion de latéralisation du langage est depuis longtemps clairement établie avec des fonctions cérébrales réparties de manière asymétrique entre les deux hémisphères. Anatomiquement, Geschwind et Levitsky (29) ont établi que le planum temporal (supposée aire de Wernicke) est plus large du côté gauche chez 65% des sujets, et nettement moins fréquemment à droite (chez seulement 11% des sujets étudiés). Cette asymétrie est également décrite chez les grands singes, faisant évoquer la possibilité d'une prédisposition biologique et génétique à une latéralisation du langage (30). De même, la préférence pour l'usage de la main droite est retrouvée sur les peintures rupestres datant de 2 à 4 millions d'années (31). Il est également important de noter que l'hémisphère droit participe au langage dans sa dimension non-littérale (ironie, métaphores...) et pratique : par exemple, la prosodie (intonation donnant une nuance au langage parlé) serait latéralisée à l'hémisphère droit (32).

Cependant, l'hémisphère gauche reste nettement et majoritairement l'hémisphère dominant pour le langage dans la plupart des études, avec une préférence manuelle essentiellement droite (entre 82 et 91% de droitiers selon une étude de 5 méta-analyses (33))

Mazoyer et al. ont mené une étude sur la dominance hémisphérique pour le langage sur une vaste cohorte de 297 sujets sains étudiés en IRMf, dont 153 gauchers. Leurs résultats montrent une nette dominance hémisphérique gauche (« typique ») : chez 88% des droitiers

et 78% des gauchers ; une répartition bilatérale chez 12% des droitiers et 15% des gauchers ; et une dominance droite (« très atypique ») chez 7% des gauchers. (34)

Janecek et al. ont mené une étude prospective sur 229 patients épileptiques pour lesquels la dominance hémisphérique pour le langage a été testée selon deux modalités (35): l'IRM fonctionnelle sur des paradigmes sémantiques et le test de Wada (36), consistant en l'inhibition d'un hémisphère cérébral par l'injection intracarotidienne de barbiturique. Sur leur cohorte, 80% des patients présentaient une dominance à gauche (concordant avec les proportions habituelles trouvées dans la littérature, entre 67 et 81% chez les patients épileptiques) selon les deux techniques, et environ 12% de représentation bilatérale et 8% de dominance droite. En revanche, cette étude a pu mettre en évidence une difficulté concernant la détermination de la dominance hémisphérique chez les patients avec une dominance droite ou bilatérale (une discordance franche des résultats était trouvée chez 32 patients, soit 14% de l'échantillon), et principalement pour ceux avec une distribution bilatérale. Une des explications proposée par les auteurs pour justifier cette discordance, est la meilleure sensibilité de l'IRM fonctionnelle pour déterminer une répartition bilatérale du langage, car la technique de Wada, par sa caractéristique inhibitrice peut masquer la participation partielle (minoritaire) de l'hémisphère droit au langage, si l'hémisphère gauche est totalement inhibé et donnant un résultat faussement en faveur d'une dominance gauche complète (effet de diaschisis (37)).

L'IRM fonctionnelle devient une technique de plus en plus répandue pour la détermination de la dominance hémisphérique dans les bilans préopératoires de chirurgie de l'épilepsie, en raison de son caractère non invasif et donc moins à risque iatrogène mais également moins onéreux et avec des résultats concordants au test de Wada.(38) Les stimulations corticales sont également aussi largement réalisées dans les centres référents de chirurgie de l'épilepsie, mais sans consensus actuel sur l'une ou l'autre technique, notamment concernant les modalités de stimulation corticales (intensité, durée...) ou sur le type de paradigme à appliquer en IRMf (39) (40). Or, la détermination de la dominance hémisphérique est capitale dans le pronostic post-opératoire d'une chirurgie de l'épilepsie, et ce d'autant plus que la zone épileptogène (ZE) se trouve à proximité de zones fonctionnelles du langage.

#### 4) Epilepsie temporale et intrications avec le langage

Les représentations atypiques du langage sont plus fréquentes chez les patients épileptiques qu'en population générale.

Springer et Al. ont étudié en IRMf la dominance du langage chez 50 patients épileptiques et 100 sujets contrôles sains (41). Chez les sujets normaux, 94% présentaient une dominance hémisphérique gauche (versus 78% chez les épileptiques), 6% de distribution bilatérale (versus 16%) et aucun avec une dominance exclusivement droite (versus 6% chez les épileptiques). Les gauchers et les ambidextres sont plus fréquemment retrouvés chez les épileptiques (42) (43). Rey et al. ont étudié la latéralisation du langage chez 73 patients épileptiques en utilisant la technique de Wada (42). Ils ont trouvé que les droitiers avaient une latéralisation à gauche dans 93% des cas (27 patients sur 29, les deux restants avaient une participation bi-hémisphérique pour le langage). Et 50% des gauchers avaient une dominance à droite (15 patients sur 30, les autres avaient une dominance à gauche pour 11 d'entre deux et une participation bilatérale pour 4).

Plus spécifiquement, les épilepsies du lobe temporal (ELT), par la proximité entre la ZE et les zones fonctionnelles du langage, sont très pourvoyeuses de répartitions atypiques (dominance droite ou bilatérale) : 33 à 41% des cas de séries d'ELT gauches, et 22% pour les ELT droites (38). Dans des cas extrêmes, des dissociations interhémisphériques ont été retrouvées, c'est-à-dire une distribution de la fonction de production du langage à un hémisphère et la compréhension du langage soutenue par l'hémisphère controlatéral. (44) (45).

Beaucoup de facteurs influençant la latéralisation du langage ont été identifiés : notamment la présence d'une lésion cérébrale d'apparition précoce, un début des crises épileptiques à un jeune âge, la préférence manuelle, le sexe (46) (47) (48) (49) . Ce dernier facteur n'est cependant pas retrouvé de façon systématique dans la littérature. La corrélation entre le sexe et les représentations du langage est pourtant bien établie (31). En effet, la testostérone influe l'inhibition neuronale chez le fœtus au moment du développement des asymétries corticales lors de la synaptogénèse à partir du second trimestre, et notamment au niveau développement du corps calleux. Cet effet est trouvé sur des modèles animaux mais également chez l'homme avec une étude mesurant les taux prénataux de testostérone

lors d'amniocentèse et le degré de latéralisation chez les enfants qui était significativement plus élevé (50), et aussi chez l'adulte, avec un taux de testostérone salivaire plus élevé chez les gauchers des deux sexes (51). Par ailleurs, deux tiers des gauchers sont des hommes.

Concernant les autres facteurs prédictifs d'une latéralisation atypique du langage chez les patients présentant une ELT, Stewart et al. ont réalisé une étude sur une cohorte de 162 patients atteints d'une ELT pharmacorésistante (126 droitiers et 36 ambidextres et gauchers selon l'échelle d'Edimbourg), pour lesquels ils ont évalué l'influence entre la latéralisation du langage (documentée par IRMf) et la préférence manuelle, l'âge de début des crises, le côté de la ZE par rapport au langage, et une histoire familiale de sinistralité (47). Ils ont évalué l'existence de corrélation entre ces différents facteurs et la latéralité du langage, de façon individuelle et groupée. Dans leur analyse, les facteurs prédictifs significativement associés à une latéralisation atypique du langage étaient une préférence manuelle gauche franche ( $p < 0.01$ ) et une ZE localisée à gauche ( $p < 0.01$ ). Un âge précoce de début des crises était nettement en faveur d'une latéralisation atypique ( $p = 0.03$ ). Il est à noter cependant que dans leur échantillon, il y avait une portion non négligeable de droitiers avec une représentation atypique du langage (11%) ainsi que pour ceux avec une ZE à droite (7%) reflétant encore une fois la particularité de cette population.

Une autre étude rétrospective menée sur 445 patients épileptiques dont la dominance hémisphérique était testée par la technique de Wada, rapporte que 46% des patients gauchers présentant une dominance droite avaient acquis une lésion cérébrale gauche à un jeune âge, alors que les gauchers avec des lésions néocorticales acquises tardivement avaient une représentation bilatérale du langage. Ceux avec une sclérose hippocampique avaient une répartition bilatérale (33%) ou gauche (33%). Parmi les gauchers, seulement 13% avaient une dominance droite, et 11% parmi ceux avec une sclérose hippocampique gauche. (52).

Concernant la sclérose hippocampique, il s'agit d'une anomalie structurelle de l'hippocampe d'origine probablement multifactorielle et liée à la survenue de crises épileptiques prolongées, souvent dans un contexte fébrile dans la petite enfance. Elle est très fréquemment rencontrée dans les épilepsies temporales structurelles pharmacorésistantes (53). Janszky et al. ont investigué l'influence de la sclérose hippocampique unilatérale chez

les patients atteints d'une ELT sans autre lésion épileptogène (54). Sur 184 patients atteints d'une ELT médiale associée à une sclérose de l'hippocampe (SH), 83 avaient une SH à gauche, avec détermination de la latéralisation du langage par un test de Wada. Au total, 24% de ce groupe de patients avait une représentation atypique du langage (droite ou bilatérale) associée à une fréquence statistiquement plus importante de crises, d'auras sensorielles et de décharges intercritiques, sans différence significative concernant l'âge de début des crises entre ceux avec représentation atypique du langage et ceux avec une dominance gauche. Ce résultat suggère qu'en plus des éléments précédemment décrits comme ayant une influence sur l'organisation intracérébrale du langage (c'est-à-dire l'âge précoce de survenue des crises et la présence d'une lésion cérébrale), l'activité critique et les facteurs fonctionnels auraient également une influence sur l'organisation du langage.

Au-delà des schémas de dominance atypique pour le langage, des phénotypes neuropsychologiques différents sont retrouvés chez les patients épileptiques. Hermann et al. ont étudié les profils neuropsychologiques de patients souffrant d'une ELT (n= 96) et les ont comparés à un groupe de contrôles sains (n=82) (55). Les deux groupes étaient comparables en dehors d'un QI moyen plus bas chez le groupe de patients épileptiques. Leurs résultats mettent en évidence 3 profils types : le premier profil correspondait aux patients peu altérés (47%) avec cependant une capacité langagière significativement moins bonne que chez les contrôles ( $p = 0.002$ ), le deuxième présentait une altération significative de la mémoire (24%), et le troisième une altération significative de la mémoire, des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information (29%). Les études volumétriques en IRM cérébrale de ces différents profils montraient une atrophie significative et proportionnelle au degré des déficits neuropsychologiques (particulièrement sur le volume de substance blanche et le volume hippocampique).

Une étude plus récente menée par Reyes et al. s'est focalisée davantage sur le lien entre les phénotypes cognitifs cliniques chez les patients souffrant d'une ELT et les modifications morphologiques concernant l'architecture de la substance blanche. (56). Sur les 76 patients présentant une ELT, ils ont distingué 4 types de phénotypes sur les données neuropsychologiques : déficit du langage et de la mémoire (n=17), déficit isolé du langage (n=20), déficit isolé de la mémoire (n=14), et absence de déficit (n=19). Ils ont comparé ces profils à l'imagerie cérébrale en tractographie (technique d'IRM mettant en évidence les

faisceaux de substance blanche). Sur l'ensemble des patients épileptiques, le bilan morphologique par IRM trouvait une sclérose hippocampique chez 35 d'entre eux, les autres avaient une IRM cérébrale normale. Chaque sous-groupe de déficit (langage, mémoire ou les deux) présentait un phénotype anatomique particulier de densité des faisceaux de substance blanche (faisceau arqué, faisceau unciné, faisceau longitudinal inférieur), et particulièrement des changements structuraux globaux et régionaux pour le groupe présentant les deux types de déficit et des changements structuraux seulement régionaux périsylvians (essentiellement sur le gyrus temporal supérieur) avec une structure globale en revanche préservée chez le groupe avec un déficit du langage isolé.

Cela permet de confirmer l'impact sur le langage au niveau fonctionnel et architectural de l'épilepsie temporale pharmacorésistante, et de souligner l'importance des remaniements qui s'opèrent au niveau individuel ainsi que de la complexité de ses intrications avec le langage, justifiant un bilan dédié et global afin d'évaluer le risque d'une chirurgie de l'épilepsie sur le devenir neuropsychologique du patient.

## 5) Latéralisation de la mémoire et épilepsie temporale

Le lobe dominant pour le langage prend également en charge des fonctions cognitives telles que la mémoire. Les premières constatations sur l'importance du lobe temporal dans les circuits de la mémoire sont issues des résultats post-opératoires de chirurgies du lobe temporal ayant eu lieu dans les années 50.(57) Le cas particulier et célèbre du patient Henry Molaison opéré en 1953 par le chirurgien Scoville a mis en évidence l'implication des structures temporales médiales dans la mémoire. Ce patient souffrait d'une épilepsie pharmaco-résistante post-traumatique et eut une exérèse complète des deux hippocampes antérieurs et des structures avoisinantes (58). S'en sont suivis de lourds troubles mnésiques constitués d'une amnésie antérograde sévère et rétrograde autobiographique au moins dans l'année précédant la chirurgie, sans atteinte de sa mémoire à court terme ni de ses capacités procédurales (59). Le cas de H.M. a ouvert la voie à de nombreuses études en neurosciences cognitives et a révolutionné notre compréhension de la mémoire. Par la suite, les études de chirurgies unilatérales temporales médiales par Penfield ont également révélé une atteinte potentiellement sévère de la mémoire. (60) Dans les années 1970, Brenda Milner a développé un modèle de latéralisation de la mémoire selon le type de matériel impliqué : la

mémoire verbale traitée par le lobe dominant, et non verbale (visuo-spatiale) par le lobe non dominant. Ce modèle est largement soutenu par de nombreuses études longitudinales observationnelles et notamment pour le déficit en mémoire épisodique verbale chez les patients opérés du lobe temporal dominant (61). Cependant des résultats plus hétérogènes sont retrouvés du côté non-dominant en mémoire visuelle, incitant Saling à proposer un modèle davantage lié à la nature des tâches effectuées (impliquant un accès sémantique, visuel, auditif...) plutôt qu'à une latéralisation stricte. (62)

Les patients présentant une épilepsie temporale ont classiquement une atteinte cognitive, d'autant plus en cas d'épilepsie active et d'un traitement antiépileptique souvent lourd. Ils présentent habituellement des troubles en mémoire déclarative (jusqu'à 70%) mais aussi un niveau d'intelligence en moyenne plus bas (63).

Suite à une chirurgie du lobe temporal, ces patients présentent souvent une aggravation transitoire des troubles avec un déclin précoce en mémoire épisodique verbale de l'ordre de 44% en cas de chirurgie du côté dominant contre 20% pour le côté non-dominant (61). En revanche les changements sur le long terme sont plus hétérogènes. (64) En effet, Alpherts et al. ont réalisé une étude chez des patients opérés d'une ELT droite ou gauche incluant l'amygdale et l'hippocampe, dont la mémoire épisodique verbale était évaluée précocement et à distance (6 mois, 2ans et 6 ans). Ils ont trouvé un déclin en mémoire épisodique verbale jusqu'à 2 ans après la chirurgie pour les ELT gauches mais se normalisant après, et un gain précoce non durable pour les ELT droites. Dans une autre étude sur le devenir cognitif à long terme, les patients opérés du côté dominant présentaient un déclin en mémoire verbale à 10 ans comparativement aux sujets sains et au groupe non-dominant, correspondant au déclin constaté à 2 ans et resté stable dans le temps. (65) Enfin, dans leur étude, Rausch et al. évaluaient les patients à 1 an puis à 12.8 ans en moyenne : le déclin précoce en mémoire verbale était retrouvé chez les patients avec une ELT gauche, et à long terme un déclin en mémoire verbale et visuelle était retrouvé dans les deux groupes. (66)

## 6) Facteurs prédictifs de déclin cognitif

De nombreux facteurs prédictifs de déclin cognitif ont été mis en évidence à travers les observations de patients avec une ELT opérée.

Sur le plan du langage, Busch et al. ont mis au point un modèle d'estimation du risque de déclin post-opératoire en dénomination suite à une étude rétrospective de facteurs corrélés au déclin chez 875 patients opérés d'une épilepsie temporofrontale, frontale ou du quadrant postérieur. Un déclin était plus rarement observé après une chirurgie du côté droit (10% versus 41% du côté gauche). Outre le côté de la chirurgie, un âge plus élevé de début des crises, un âge plus élevé à la chirurgie et un score préopératoire plus performant constituaient les facteurs prédictifs de déclin. (67) Dans une deuxième étude sur une cohorte de 719 patients opérés d'une ELT, ils ont ensuite établi un nomogramme servant d'outil clinique de prédiction d'un déclin cliniquement significatif selon les critères pour lesquels une corrélation était observée : l'âge à la chirurgie, l'âge de début des crises, la chirurgie du côté dominant, le sexe, le nombre d'années d'éducation. La présence de sclérose hippocampique est également un facteur protecteur de déclin (68). En effet une sclérose hippocampique est généralement liée à un âge jeune de début des crises et à un processus pathologique ancien et chronique ayant provoqué une plasticité cérébrale et un remaniement fonctionnel. (54) (53) L'âge tardif de début des crises est très nettement retrouvé dans l'ensemble des études en tant de facteur prédictif de déclin en raison également du défaut de plasticité cérébrale à un âge plus élevé. Ce résultat est constant à travers différentes études, malgré les différences de méthodologie, confirmant sa reproductibilité. (69) (70) (71) (72) (73) L'âge plus tardif de prise en charge est plus à risque de déclin en dénomination et mémoire verbale, sans lien avec la fréquence des crises ni l'humeur. (74) Le niveau éducationnel haut, la fréquence des crises élevée en post-opératoire et le nombre plus important de traitements antiépileptiques sont aussi décrits comme des facteurs liés au déclin en dénomination (75). La technique d'approche chirurgicale influence également le pronostic : une approche sous-temporale passant à travers le gyrus fusiforme ou parahippocampique est davantage corrélée au déclin. (76) Enfin, la résection de zones liées au langage déterminées par stimulations corticales est liée au déclin (72).

Sur le plan de la mémoire, Baxendale et al. ont réalisé une approche multivariée pour déterminer les facteurs prédictifs de déclin chez 288 patients opérés d'une TLE. Un score préopératoire élevé était significativement corrélé au déclin ainsi qu'un âge tardif à la chirurgie. (77) Ce résultat est également retrouvé dans d'autres études, ainsi qu'un âge

tardif de début des crises (78) (62). L'approche opératoire est également un facteur déterminant du déclin en mémoire épisodique verbale: l'amygdalo-hippocampectomie sélective, voire même les techniques d'ablation par laser sont des techniques visant à préserver au maximum les structures temporales internes et induisent moins de comorbidités cognitives que des chirurgies plus étendues (57) (79) (80). La présence d'un hippocampe sain sans sclérose est également prédictive de déclin (81), pour les mêmes raisons que celles mentionnées précédemment. La dépression, les traitements antiépileptiques influencent également de façon péjorative la mémoire. (82) Une revue très récente de la littérature sur le devenir cognitif des patients opérés de TLE met l'accent sur le lien entre les facteurs prédictifs de déclin et trois modèles cliniques d'intrication des troubles mnésiques et épilepsie: le mécanisme de la lésion épileptogène participe au déclin (traumatisme ou accident vasculaire), la répétition de crises induit des lésions entraînant un déclin (status epilepticus) et enfin l'étiologie de l'épilepsie entraîne des crises récurrentes impactant fonctionnellement la mémoire. L'auteure souligne également que certains patients présentent une coexistence de ces mécanismes (la sclérose de l'hippocampe en étant un modèle par excellence), mettant en évidence la complexité de prise en charge de ces patients. (64)

## 7) Objectifs du travail

Nous avons récemment réalisé une étude dans notre centre (83) évaluant le devenir post-opératoire à court terme et long terme de patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal, en fonction de l'absence ou de la présence de résection de la BTLA, déterminée par des stimulations corticales en SEEG. Les résultats obtenus sont concordants avec la littérature et trouvent une association significative entre la résection de la BTLA et le déficit du langage post-opératoire précoce à 6 mois de suivi, avec une amélioration à long terme après deux ans de suivi.

Dans la continuité de cette étude, et afin d'évaluer la stimulation corticale par SEEG, nous avons choisi d'étudier le devenir neuropsychologique précoce (inférieur à un an) des patients opérés d'une épilepsie du lobe temporal, pour lesquels la détermination de la dominance hémisphérique était évaluée par la perturbation des fonctions du langage et notamment par les troubles de la dénomination lors des stimulations corticales des zones

d'intérêt (BTLA). A notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a été réalisée sur le pronostic du langage des patients opérés d'épilepsie du lobe temporal, et pour lesquels le bilan du langage était réalisé par stimulation corticale en SEEG, bien qu'il s'agisse d'une pratique clinique courante dans les centres dédiés à la chirurgie de l'épilepsie.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'évolution cognitive des patients à 6 mois, en utilisant comme critère principal de jugement la variation des scores obtenus aux tests du langage et en mémoire épisodique verbale entre le bilan préopératoire et le bilan de contrôle post-opératoire à 6 mois (dénomination orale d'images 80 ou DO 80 (84) et l'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (85)) en fonction de la détermination de la dominance pour le langage selon les stimulations corticales par SEEG et de les comparer aux résultats obtenus dans la littérature lors de l'utilisation des techniques conventionnelles de détermination de la dominance pour langage (IRMf et technique de Wada).

L'objectif secondaire était d'observer si les troubles du langage post-critiques pouvaient représenter un outil clinique performant pour déterminer la dominance hémisphérique en fonction de la latéralisation de la zone épileptogène.

## **Deuxième partie : Article scientifique**

# **Language mapping by Stereoencephalography on the Basal Temporal Cortex: neuropsychological outcome of a cohort of patients operated from temporal lobe epilepsy**

P. Amrouni, O. Aron, H. Brissart, N. Forthoffer, L. Tyvaert, S. Colnat-Coulbois, J. Jonas, L. Maillard

## **Abstract**

### **Objective**

To determine the predictive value of a temporal lobe resection on the side of the Basal Temporal Language Area (BTLA) as identified by SEEG mapping on the early naming and verbal memory post-operative outcome.

### **Methods**

In this retrospective monocentric study, 38 patients who underwent SEEG for drug-resistant temporal lobe epilepsy met the inclusion criteria. Among them, 22 had at least one anatomical positive site for naming defined by a naming impairment evoked by the stimulation of two contiguous contacts during two remote sessions. These patients were classified BTLA +. Patients for whom stimulations did not identify a positive site for naming were classified BTLA -. Patients were then divided into two groups depending on the side of temporal lobe surgery (TLR): group D (Dominant side) who had surgery on the same side as the BTLA, and group ND (Non Dominant) who had surgery on the opposite side. Outcomes in naming and verbal memory tests were compared between these two groups using pre-postoperative (on average 16 months before surgery and 7 months after) change in raw score and in z-score for clinically meaningful change. Clinical predictors of naming and verbal memory score changes were investigated using binary regression. The effect of the dominant vs non-dominant side of surgery on score changes was analyzed using ANCOVA in the whole cohort. The effect of BTLA resection on score changes was finally analyzed using ANCOVA in the Dominant group.

### **Results**

Positive naming sites were strictly unilateral. Bivariate analysis showed that the strong predictors for cognitive outcome were hippocampal resection for verbal memory and BTLA

resection for naming. Age at epilepsy onset did not come out as strong predictor but the groups had a significant difference for this characteristic (group D had an earlier age at epilepsy onset of 6.4 years on average). ANCOVA showed a significant grouping effect between D and ND groups for verbal memory ( $p=0.031$ ) but not for naming ( $p=0.96$ ). In D group, 19% and 54% of patients had a clinically meaningful decline of naming and verbal memory respectively and 14% and 0% had a clinically meaningful improvement of naming and verbal memory respectively. In this group, ANCOVA found a significant correlation between BTLA resection and naming and verbal memory changes ( $p=0.002$  and  $p=0.013$  respectively). In the ND group, 12.5% and 11% of patients had a clinically meaningful decline of naming and verbal memory respectively and 19% and 22% had a clinically meaningful improvement of naming and verbal memory respectively.

## **Conclusion**

Using SEEG language mapping, we found a strong positive predictive value of dominant vs. non-dominant side of surgery on early verbal memory postsurgical outcome, but not on naming. The lack of significance regarding the naming outcome is related to the heterogeneity of naming outcome in the D group. We indeed identified two distinct naming outcome profiles depending on the status of BTLA resection (decline vs. no change or even improvement). SEEG language mapping is a useful functional mapping procedure to assess hemispheric dominance and predict postoperative cognitive outcome.

## Introduction

In focal refractory temporal lobe epilepsies (TLE) related to hippocampal sclerosis, anterior temporal lobe resection (ATLR) has shown an average post-surgical seizure outcome of 80% at one year (86). However, dominant ATLR bears a risk of naming and verbal memory declines. (87) (75). In a systematic literature review, the pooled estimates showed a 34% risk of naming decline and 44% risk of verbal memory decline after dominant ATLR (61). Strong predictive factors for naming decline validated in several studies on memory and language outcome after TLE surgery were the dominant side of surgery, an older age at epilepsy onset and the absence of hippocampal sclerosis. (68) (88) (89). Therefore, determination of hemispheric dominance for language is critical to predict post-surgical naming and memory outcomes. Historically determination of hemispheric dominance was based on the Wada technique (36) (90), and has been replaced more recently by functional MRI (fMRI) (91) (40).

After noninvasive pre-surgical comprehensive investigations, when the temporal lobe epilepsy is suspected to be bilateral, or when there is no structural abnormality on MRI or when neuropsychological findings are discordant with the localization of the presumed epileptogenic zone (EZ), intra-cranial EEG is recommended for precise EZ delineation and language mapping (92) (93). High Frequency Cortical Electrical Stimulations (HF-CES) studies using subdural grids and Stereo-Electroencephalography (SEEG) have identified a cortical region in the ventral temporal cortex, critical for naming, called Basal Temporal Language Area (15) (94) (83) (95). This area is composed with the fusiform gyrus, parahippocampal gyrus, temporal inferior gyrus, and lateral occipito-temporal sulcus. The antero-posterior margins of the BTLA have shown a great inter-individual variability going roughly from 1,1cm to 7,4cm posterior to the tip of the temporal pole (17) (27) (20) (21) (96). A recent SEEG study of the BTLA suggested that this area was strictly lateralized in cases with bilateral implantation (94). However, it is still unknown whether lateralization of the BTLA using SEEG is relevant to determine hemispheric dominance for language. If this is the case, then patients with ATLR ipsilateral to SEEG mapped BTLA should have a worse naming and verbal memory outcome than patients with ATLR contralateral to BTLA. To test this hypothesis, we assessed the naming and verbal memory early outcome (within one year) of consecutive patients with drug-resistant temporal epilepsy who underwent TLE surgery after a pre-

operative SEEG in the University Hospital of Nancy between 2008 and 2018. For each patient, a cortical language mapping of the basal temporal area was performed using depth electrodes and HF-CES.

The primary objective of our study was to determine the predictive value of a temporal lobe resection on the side of the BTLA as identified by SEEG mapping on the early (within one year) naming and verbal memory post-operative outcome. We expected a post-operative naming and verbal memory outcomes comparable to those described in literature for this type of patients with hemispheric dominance determined by other techniques (Wada, fMRI). Our secondary objective was to assess post-ictal language impairment as a performing clinical asset to determine the hemispheric dominance based on the side of the EZ.

## **Patients and Methods**

### **1) Patients**

In this monocentric observational retrospective study, we selected 62 patients with SEEG confirmed TLE. They were selected from the prospective database of our tertiary epilepsy surgery center at the University Hospital of Nancy among 248 patients who underwent a SEEG between 2008 and 2018 on the following inclusion criteria: (i) drug resistant focal structural epilepsy, (ii) with a SEEG confirmed temporal lobe localization of the epileptogenic zone, (iii) with appropriate language testing using high frequency cortical electrical stimulations (HF-CES), (iv) having undergone a subsequent temporal cortectomy. We excluded 24 patients on the following exclusion criteria: age under 16 years, non-French native-speaker, missing data on the neuropsychological test, Intellectual Quotient assessed by the Wechsler adult intelligence scale IV (97) score under 60. The flow chart is represented in Figure 1.

All patients underwent the usual non-invasive investigations including a neurological examination, a comprehensive medical history, a high resolution structural MRI, long-term Video-EEG recordings, and inter-ictal Fluoro-Deoxy Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET), a comprehensive pre-SEEG and post-operative neuropsychological assessment, a comprehensive pre and post-operative psychiatric evaluation. SEEG was performed for those

patients who were suspected of having bi-temporal epilepsy on scalp EEG, who had no structural abnormality on the MRI, or patients whose neuropsychological results were discordant with the localization of the presumed epileptogenic zone (EZ).

The study was approved by the ethic board of University Hospital of Nancy and all patients consented to participate to this non-interventional study.

## **2) Pre and postoperative neuropsychological assessment**

A battery of neuropsychological tests was performed on each patient before and within one year after surgery. These tests were adapted on the patient's capacities and studied each cognitive domain by categories: tests of intelligence, language, psychomotor speed, attention, visuo-spatial capacities, verbal and non-verbal memory. The Edinburgh Handedness Inventory was systematically performed. Neuropsychological tests were performed one year before surgery in average and within one year after surgery (7 months in average).

Language visual naming function was assessed by the "Dénomination Orale d'images 80" (DO 80), a French visual object naming test. (84) The test duration was around 3 minutes. The total score took into account the number of correct responses, excluding errors (for example anomia, semantic paraphasia). Eighty black and white line pictures are shown to the patient who is asked to name them. We used the same methodology as we did in a previous study. (83)

For verbal memory, we used a test named "Epreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items" or RLRI-16 (85) corresponding to a francophone version of the Free and Cued Selective Reminding Test (Grober & Buschke). This verbal learning test assesses episodic memory under conditions that control for cognitive processing during encoding. The procedure is described in detail elsewhere (98). In short, participants were asked to search an A4 format card containing four verbal items, point to and name each item (e.g. dentist) when its category cue (e.g. profession) was given verbally. After the search was completed, the card was removed, and immediately cued recall of those items was tested. If one or more names were not recalled, the card was presented again for naming followed by cued recall for these items, until all names were retrieved. Following this trial of cued recall, a next set of four

items was presented for the search procedure, continuing until all 16 items were identified and retrieved. The study phase was followed by three tests trials of free recall preceded by 20 s of interference by counting backward. Participants were instructed to recall as many items as they could. After each free recall was exhausted, cued recall of those items that were not retrieved was tested by presenting the category cue. The participants were verbally reminded of any item they failed to retrieve by cued recall, except in the last trial. Following the last free and cued recall trials, a yes–no recognition memory for the items was tested by presenting one word at a time.

### **3) Stereotaxic implantation of depth electrodes**

In order to localize the EZ and to map language, intra-cerebral electrodes (Dixi Medical, Besançon, France) were stereotactically implanted mainly in the temporal regions.(99,100) The trajectories were driven by anatomo-electro-clinical hypothesis obtained from noninvasive pre-surgical investigations and calculated through computer-assisted software (iPlan Stereotaxy, Brainlab, Germany). Details about the electrode implantation procedure were previously described. (101) (102) Nine to 16 electrodes per patient were implanted, consisting of 5-18 contiguous contacts of 2 mm long separated by 1.5 mm from edge to edge, forming a cylinder of 0.8mm of diameter. A post-operative CT-scan was carried out and co-registered with the individual preoperative structural 3D MRI to determine the exact position of each electrode and control the absence of complication. The signal recording was at a 1024 Hz sampling rate on a 128 channels amplifier (2 SD LTM 64 Headbox; Micromed, Italy). The prefrontal median electrode (Fpz) was arbitrarily chosen as reference.

### **4) Cortical Language mapping**

Bipolar stimulations were applied between 2 contiguous contacts (with at least one contact in the grey matter) to localize the epileptogenic zone and to map functionally relevant areas (50 Hz, 5–10 s, biphasic pulse, 0.5–2 mA, according to clinical criteria). Functional mapping of language functions was assessed using a visual object naming task. Patients were shown sets of drawing pictures (black and white) representing living or manufactured objects presented one by one in a random order. The patients had to name each image. For each set, the patient had to name approximately 10 images, before, during and after the stimulation. One to 4 consecutive images were shown during the stimulation (depending on the stimulation

duration and the patient's answer delay). Patients were neither aware of the stimulation site, onset and duration, nor of the expected effect produced by the stimulation. A positive naming site was defined as two contiguous contacts whose electrical stimulation elicited a naming impairment (anomia or paraphasia) during at least two remote sessions. Sites were considered to be positive if a clear naming impairment was elicited during stimulation relative to patient's baseline performance (103), that is relative to the performance for images presented just before and after the stimulation. All stimulations were performed at least two hours after the last seizure to exclude any potential bias related to enduring post-ictal aphasia. None of the analyzed stimulations elicited a seizure. (figure 9)

### **5) Definition of hemispheric dominance**

Presence of at least one positive naming site was used to lateralize the Basal Temporal Language Area (BTLA) and infer the hemispheric dominance on the same side regardless of the handedness as defined by Edinburgh score (94). Those patients whose hemispheric dominance was assessed by the identification of the BTLA were classified as BTLA+.

In case of unilateral temporal implantation, when all stimulations of the basal temporal cortex sites including two electrodes exploring the parahippocampal gyrus, collateral sulcus, fusiform gyrus, lateral occipito-temporal sulcus, inferior temporal gyrus did not provoke reproducible language impairment, the patient was classified BTLA -. Hemispheric dominance was inferred according to manual preference based on the Edinburgh score and presence of post-ictal language impairments.

Then patients were dichotomized in two groups according to the side of temporal lobe resection (TLR). Group D included patients with surgery on the dominant hemisphere, and group ND included patients with a resection on the non-dominant hemisphere (Figure 1)

### **6) Epilepsy surgery**

All temporal lobe resections were performed in the department of Neurosurgery of the University Hospital of Nancy, by the same neurosurgeon (SCC), after delineating the resection limits in multidisciplinary case management conference for each patient (neurologist, neurosurgeon). Each resection was tailored on the findings of the SEEG. Patients with an epileptic zone including the BTLA generally had a full resection of the EZ

including part of the BTLA. The oral medications have not changed before and within a year after surgery.

Postoperative outcome was assessed in average seven month after surgery. A physical examination, determination of seizure frequency, and the same neuropsychological tests than previous to surgery were conducted. The surgical outcome on epilepsy was graded using Engel's classification (Figure 8).

## **7) Statistical Analysis**

Analysis of clinical and demographic characteristics between group D and ND for continuous and non-continuous variables was carried out after checking the assumption of normality (Shapiro-Wilkinson test) and equal variances (Levene's test) following Student's t test, Welch's test, Mann-Whitney U, or Pearson, as appropriate. Alpha was set at  $p < 0.05$  for all analysis for a statistically significant difference between groups.

Correlation analysis between clinical characteristics and score change in DO 80 and RLRI 16 were performed with one-way ANOVA for continuous variables and Pearson r for non-continuous analysis, and conducted twice for each test on raw score change or meaningful score change.

Presence or absence of decline was used as grouping variable and was calculated on the difference between raw scores (raw score after – raw score before), using total sum of images denominated and total of recalls (immediate and delayed) for DO80 and RLRI 16 respectively. Variables considered were: age at seizure onset, age at inclusion, age at surgery, IQ, preoperative score for DO 80 and total of recalls (RT), monthly seizure frequency before surgery, number of AEDs, delay between surgery and follow-up, epilepsy duration, presence of hippocampal sclerosis (defined on the histological analysis), ENGEL score (IA, IB, ID versus II, III, IV) , sex, handedness, presence of AED with well-known cognitive effects (TOPIRAMATE, ZONISAMIDE, PHENOBARBITAL).

Meaningful change in pre-post-operative scores was assessed at the individual level using z-scores as used in other previous studies (104). To the author's opinion, it is more appropriate at the individual level as it is adjusted on the patient's sex, age and education level and reflects more accurately reality (z-scores are available for each French score

compared to a population of controls stratified upon gender, age and education). Each individual pre and postoperative score was attributed a corresponding z-score ranging from -3 to +3 standard deviation (SD). A change was considered clinically meaningful when the difference between pre and post-operative z-score was -1 SD or more for decline and +1 SD for gain.

Finally, to assess the predictive value of SEEG based hemispheric dominance determination on the post-operative language and memory outcomes, analysis of covariance (ANCOVA) was performed using the score change in raw scores as dependent variable (DO80 and RT respectively), surgical group (D vs ND) as fixed factor, and age at seizure onset and respective preoperative scores as covariate to control bias related to the heterogeneity of the baseline scores. If necessary, we added as covariate, all variables showing a positive correlation in simple bivariate analysis. Assumption of homogeneity of variances and normality tests were carried out before ANCOVA and premises were all checked.

Supplementary subgroup analyses were also performed on the Dominant group, divided in two subgroups depending on the BTLA resection status, for which analysis of clinical data and ANCOVA was conducted between groups following the same method.

All analysis were done on the JAMOVI software version 1.1 (The jamovi project (2019). jamovi. (Version 1.1) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>)

## **Results**

### **1) Subjects**

A total of 38 patients with left (n= 21) or right (n=17) drug resistant TLE were included for analysis. They were divided in two groups depending on the side of the resection: group D (dominant) in case of resection on the dominant side and group ND (non-dominant) in case of resection on the non-dominant side. Within group D (n=22), 20 were BTLA + and resected on the same side (19 with L-TLE and 1 with R-TLE), and 2 BTLA – with L-TLE surgery and right-handedness. In group D, all but 5 patients were right-handed: 2 were ambidextrous, 3 were left-handed, all of them with left-sided positive naming sites during SEEG cortical

stimulations. In group D, 21 patients had exploitable results for pre and post-operative naming assessments and 11 for verbal memory assessments.

Within group ND (n=16), all patients had a R-TLE. Three were BTLA+ with presence of positive naming sites in the left hemisphere. The remaining 13 patients were BTLA-. In group ND, 15 patients had exploitable pre and post-operative results for naming and 9 for verbal memory.

Group D and ND did not differ in age, gender distribution, IQ, age at surgery or epilepsy outcome (all group characteristics are detailed in Table 1). A significant difference between groups was encountered for age at seizure onset with an average onset 6.4 years younger for group D ( $p = 0.031$ , see figure 2a). Group D showed a significantly higher proportion of post-ictal language impairment (86.4% versus 31.3%,  $p < 0.001$ ).

Epilepsy outcome was similar on both groups, with an average of 81.8% and 81.3% of Engel class IA, IB or ID (group D and ND respectively) at one year.

There was a statistically significant difference between groups on the score variation for verbal memory (score after surgery – score before surgery,  $p=0.039$ ), but no significant difference was found for naming score variation. Although no significant difference was found ( $p=0.35$ ), a clear difference was seen between the two groups on naming score variation, with a tendency to more scattered results with both loss and gain in the Dominant group, whereas Non Dominant group showed a more consistent trend to very weak or no variation. The same pattern of distribution was clearly seen for verbal memory outcome with significant difference (see Figure 2b and 2c for detail on distribution and histograms). This suggests two different profiles of evolution on the Dominant group, with a subgroup showing significant loss, and another group showing no loss or improvement on each explored cognitive domain (verbal memory and naming).

## **2) Variables correlated to naming decline**

Raw score change for naming (DO80) was not statistically different between groups, with average loss of 1 point for group D and gain of 0.6 points for group B ( $p = 0.35$ ). Simple bivariate correlation analysis was conducted twice: once on raw score decline and a second time on clinically meaningful score decline (see Table 2) for postsurgical naming outcome.

BTLA resection was significantly associated with raw score decline (Pearson,  $\chi^2 = 9.92$ ,  $p = 0.003$ ), but was not associated with clinically meaningful decline. No significant correlation was found for presence of hippocampal sclerosis or age at seizure onset.

### **3) Variables correlated to verbal memory decline**

A significant difference was found between the two groups on the score change ( $p=0.039$ ) with an average loss of 4.36 points for group D and an average gain of 1 point for group ND (see Table 1). Simple bivariate correlation analysis was also conducted twice for verbal memory decline, as described for naming (see Table 3). On raw score change, only hippocampal resection was significantly correlated with decline (Pearson,  $\chi^2=5.29$ ,  $p = 0.021$ ), but the analysis on meaningful score change did not sustain this effect (Pearson,  $\chi^2=1.90$ ,  $p = 0.168$ ). Analysis on meaningful score change did, however, show significant correlation between verbal memory decline after surgery and older age at inclusion (ANOVA,  $F=5.1$ ,  $p=0.037$ ) and BTLA resection (Pearson,  $\chi^2=4.13$ ,  $p=0.042$ ) and a strong tendency with older age at surgery (ANOVA,  $F=4.01$ ,  $p=0.060$ ).

### **4) Group effect on naming decline**

Analysis of covariance (ANCOVA) was applied to determine the predictability of group effect on naming decline based on raw scores difference (see Table 4 and Figure 3). The difference in raw score (score after surgery – score before surgery) was used as dependent variable, and group as fixed factor, including three covariates: age at epilepsy onset, to control it as a confounding factor between group, BTLA resection status as is was shown as a variable correlated to decline and the DO 80 score before surgery to avoid bias related to score change. We did not find a significant level of prediction to naming outcome when a patient had surgery on the dominant side determined by SEEG cortical stimulations ( $p=0.96$ ). But we confirmed the strong correlation between the BTLA resection status and the naming outcome ( $p<0.001$ ), consistent with previous findings in another study in our center (83).

### **5) Group effect on verbal memory decline**

ANCOVA was carried out for verbal memory decline on RT raw scores (see table 5 and figure 4). The difference in raw score was used as dependent variable, group as fixed factor, and the covariates were age at seizure onset, RT score before surgery for the same reasons as

described for naming. Hippocampal resection status was added since it showed a correlation to decline on raw score bivariate analysis. We found a significant level of prediction on the verbal memory outcome when a patient had surgery on the dominant side determined by SEEG cortical stimulations ( $F=4.81$ ,  $p=0.044$ ).

#### **6) Patients with resected BTLA in Dominant group**

Five patients had a resection of their BTLA (see table 8 for group characteristics). Among them, three showed the most important decline in both groups (-19%, -14% and - 9% loss compared to their DO80 raw score before surgery), all of them having a rather late seizure onset (18, 25 and 20 years old respectively) underlining the importance of BTLA in language and the effect of late seizure onset on the outcome. The two remaining patients with BTLA resection had only 1% loss on their DO 80 raw score, with age at seizure onset at 6 and 25 years-old. This latter patient had his first generalized seizure at 25 years-old but was suspected to suffer from focal nocturnal seizures many years before.

The other patient had a seizure onset at 6 years-old and had a left BTLA and right-handedness.

Regarding the verbal memory outcome for patients with BTLA resection, only two of them had available data showing a highly significant loss of -38% and -39% on their raw scores (calculated on their RT raw score before surgery). These two patients were also the ones with the heaviest impact on naming (-19 and -14%), they both had a hippocampal resection associated with the BTLA resection and older age at epilepsy onset (18 and 25 years old respectively).

We decided to run further analysis on this subgroup, focusing the analysis on the post-surgical naming and verbal memory outcomes depending on the BTLA resection status in the Dominant group (see Tables 6 and 7 and Figures 5 and 6). A covariance analysis was carried out using the difference in naming score as dependent variable, BTLA resection status as fixed factor, and DO 80 score before surgery and age at epilepsy onset as covariates. The same analysis was ran with the same covariates and fixed factor, but using the verbal memory score change as the dependent variable. We found a strong predictive value of the BTLA resection status on the postsurgical naming outcome and for the verbal memory

outcome when it was resected (ANCOVA,  $F=12.39$ ,  $p=0.002$  and  $F=10.8$ ,  $p=0.013$  respectively). We did not find any significant difference between the subgroups clinical characteristics. Figure 7 gives more detail on the distribution of score variations in the subgroups, showing the influence of the BTLA resection on the post-surgical outcome. We ran the same analysis on verbal memory outcome for the dominant group, using hippocampal resection as fixed factor, but no significant difference was found (ANCOVA,  $F=1.36$ ,  $p=0.28$ ).

### **7) Language impairment after seizures**

One often observed clinical feature in patients with focal epilepsy on dominant hemisphere is language impairment during and after seizures, regardless to any motor impairment or loss of consciousness. In our cohort, there was a statistical difference between group D and group ND, on language impairment after seizures: 86.4% ( $n=19$ ) versus 31.3% ( $n=5$ ),  $p<0.001$ . Among the five patients with post-ictal language impairment, 4 of them were right-handed with R-TLE and had a SEEG recorded contralateral propagation of seizure that could participate to the language deficit. The last remaining patient was left handed, and presented a late contralateral propagation of seizures. The cortical mapping for this patient found two positive naming sites in the left parahippocampal gyrus.

## Discussion

### 1) Naming outcome after TLE surgery

Our primary objective was to assess the predictability of SEEG procedure for language mapping and patient categorization in group D or group ND (TLE-surgery on dominant side, or non-dominant side respectively) on naming and verbal memory outcome after surgery. On the dominant group, our data showed an interesting result: the distribution of the score variation appeared to be separated into two different subgroups, i.e. one group showing a significant decline and the other showing no change or improvement. The proportion of patients showing a postsurgical naming decline for each group is detailed in Figure 11. We found a proportion of naming decline of 52% in raw score and 19% for clinically meaningful decline for the Dominant group. Overall, these results are consistent with those reported in literature.(61,105)

However, the results in group D tend to be less important than the mean decline described in previous studies (87). This can be explained by the great difference of age at epilepsy onset between groups. Indeed, younger age at onset is a protective factor of naming decline, especially with a surgery on the dominant side. (72) (70) We also found that 14% of the patients in group D showed a clinically significant improvement. Due to this wide range of naming score variation and our small sample size, our study did not show a strong correlation between naming decline and grouping effect, thus not satisfying our primary objective ( $p=0.96$ ). Further studies with a larger number of patients would be needed to assert the validity of SEEG as a cortical mapping procedure.

### 2) Verbal Memory outcome after TLE surgery

For verbal memory outcome, we respectively found 63% and 54% on raw score and clinically meaningful decline for patients in group D (see figure 12). These results are consistent with those found in other studies on verbal memory outcome after dominant TLE surgery. (61) No patient showed a clinically meaningful improvement. The predictability analysis showed a highly significant prediction of grouping effect on verbal memory outcome for patients with surgery on the dominant side determined by SEEG cortical mapping ( $p=0.031$ ). In this cohort, only two patients showed clinically meaningful improvement in the Non Dominant group, whereas none showed improvement in the Dominant group, which is consistent with

results in other studies. (83) Alpherts and al studied the long term effects of TLE surgery on verbal memory outcome at 6 months, 2 years and 6 years post-operatively and found early improvement for R-TLE patients and decline for L-TLE patients for up to 2 years after surgery. (106)

This result underlines the implication of hemispheric dominance on verbal memory outcome, which has been widely evaluated in previous studies (57) (66) (107), but more importantly also indicates the importance of functional cortical mapping and the perspective it gives to SEEG stimulations as an exploration procedure for functional cortical mapping.

### **3) BTLA resection status: a strong predictor?**

In our cohort of 38 patients who had SEEG cortical stimulations, 22 patients were found to have positive naming sites (median=2, min=1, max=13) defining them as BTLA +. We studied the influence of BTLA resection (n=5) on the naming and verbal memory outcome, since the data on score change suggested the presence of two evolution profiles for postsurgical change: significant decline and no change or improvement. All positive naming sites were strictly unilateral sites, consistent with our findings in a previous study using SEEG stimulations on the BTLA (94). BTLA resections were related to significant losses in both naming verbal memory, as it has already been described in literature (22). The observations of patients with BTLA resection showed 3 patients with a strong decline on naming and within two had an associated verbal memory significant decline, with a late age at epilepsy onset. The ANCOVA analysis showed a strong significant relation between cognitive decline and BTLA resection, even when potential biases were controlled (age at epilepsy onset and baseline scores). This result upholds our previous findings and emphasizes the importance of BTLA in the language network as well as the accuracy of SEEG cortical stimulations to determine the dominant side for language and resection limits.

The two patients with very mild loss both probably had atypical language dominance and language network sustained by both hemispheres. They indeed had an epilepsy onset at a young age (highly suspected for one of them), both right-handed with L-BTLA. This implies a possible shift of language functional zones due to cerebral plasticity, as shown in a study by Janszky and al. with patients with a mean epilepsy onset at 10.1 years old and 25% of

atypical speech dominance on Wada procedure (108). Also, late plasticity can be observed after normal acquisition of language functions in case of brain injury or epilepsy. (109)

#### **4) Other clinical predictors of cognitive decline**

Later age at inclusion was correlated with greater postoperative verbal memory loss, which is consistent with previous findings and later age at surgery also showed a tendency. (74) Hippocampal resection was also correlated with verbal memory loss, as expected from other studies (110). Epilepsy outcome after surgery was also consistent with previous findings (111), with a rate above 75% of being completely seizure-free or with infrequent auras at an average 6 months follow-up. Also, our study showed that all the described cognitive declines were not related to seizure outcome or AED treatment, as both groups didn't show any significant difference, and AED treatment remained the same during follow-up.

Finally, BTLA resection was strongly correlated to naming decline and significant verbal memory decline. On that first observation, we found a significant correlation for raw score decline but not for clinically significant decline (see Table 2), which can be explained by the small number of patients and the fact that switching for raw score to clinically meaningful change implies a smaller number of patients in the decline group, thus diminishing statistical significance. Analysis on a larger population would be required to obtain such a result. On verbal memory decline, the reverse effect occurred: we found significant correlation for clinically meaningful change, but not for raw change. This paradox can be easily explained by the very small sample of patients studied (n=2 for verbal memory change and resected BTLA, see figure 7). Indeed, only two patients had available data in the Dominant group with resected BTLA and they both presented an important loss (-39 and -38% of decline based on their baseline scores). We cannot draw any conclusion out of it regarding the implication of the BTLA in the memory network, which has already been disputed in previous studies (112). Indeed, the small sample of patients tarnishes the interpretation of this result, and as importantly, both of those patients had a hippocampal resection thus providing another bias. To better determine the implication of the BTLA, memory tests should be run during cortical stimulations and a study on the verbal memory outcome for a larger population would also be needed.

Our secondary objective was to assess the presence of post-ictal language impairment as a useful clinical tool to determine hemispheric dominance (ipsilateral to the EZ). We found a strong difference between groups, with significantly more post-ictal language impairments in group D. This corroborates the hypothesis that language impairment after a focal TLE seizure (defined by anomia or paraphasia) is a good indicator for language dominance on the same side as the EZ, if the patient isn't suspected to have an atypical representation of language (i.e. left-handed or ambidextrous), and if a contralateral propagation of the seizure is not suspected.

### **5) Stereoencephalography as a cortical functional mapping procedure**

Language mapping before surgery has a great importance in predicting the risk of cognitive decline. While the Wada test remains a standard procedure, it is criticized for its imprecision (104) (35) (113) and tends to be much less performed in epilepsy centers (114). Direct cortical stimulation (DCS) is another common method used in patients with suspected epileptogenic-onset close to language cortical zones, but lacks of standardization. (115) Moreover, the use of grid or strips in DCS only allows stimulations on superficial and wider zones, in contrast to focal stimulations in deep structures allowed by SEEG. (94,116). Functional MRI is a tool that enhances the exploration of language and cognitive decline prediction (91), with a high sensitivity in detection of functional cortex, but that also needs standardization in the paradigms used. (117). A combination of high specificity technique such as DCS and high sensitivity fMRI to detect functional cortex has proven to be a stronger method to predict cognitive outcome after surgery (118). Furthermore, patients with epilepsy need a precise functional mapping, as they often demonstrate mixed or atypical patterns of language dominance. (49) (41) The functional cortical mapping of the BTLA using SEEG stimulations showed an excellent positive prediction on the verbal memory outcome in our study, and also showed very interesting significant results on the subgroups analysis considering the BTLA resection status.

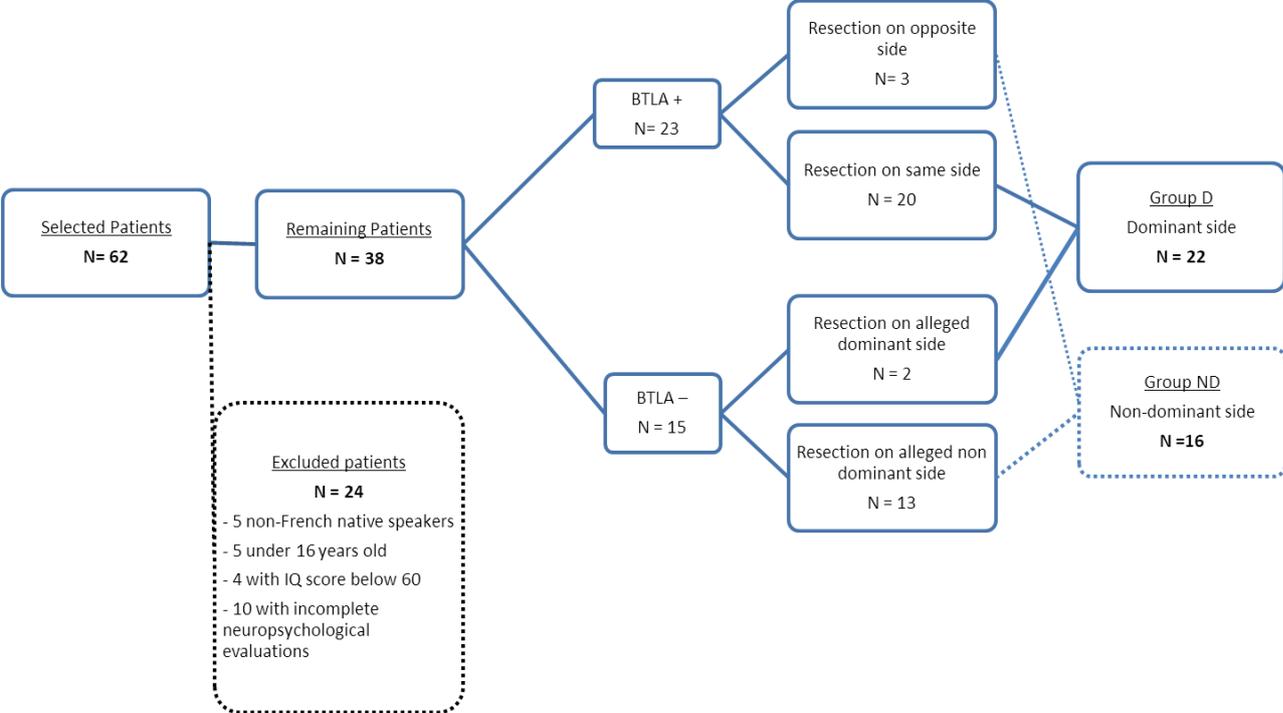
## **Conclusion**

Our findings clearly suggest that SEEG language mapping with cortical stimulations on the BTLA has a good predictability on cognitive outcome. These encouraging results indicate that SEEG could be used as standard procedure for functional mapping in patients who are candidates to TLE-surgery. A combination with fMRI could be considered to improve sensitivity to the procedure and to have opposable data in case of absence of positive sites with SEEG mapping. Further studies could then be conducted to confirm the validity of SEEG as standard procedure. This study also shows the importance of a well-conducted and standardized neuropsychological assessment which has been developed and validated through the years (119) and the multidisciplinary approach to patients with complex epilepsy who need to be taken at an individual level.

## **Acknowledgments**

We wish to thank all the nurses and EEG technicians and multidisciplinary staff in the epilepsy monitoring unit of Nancy's University Hospital, as well as all of the patients who made this work possible.

Figure 1. Flow chart



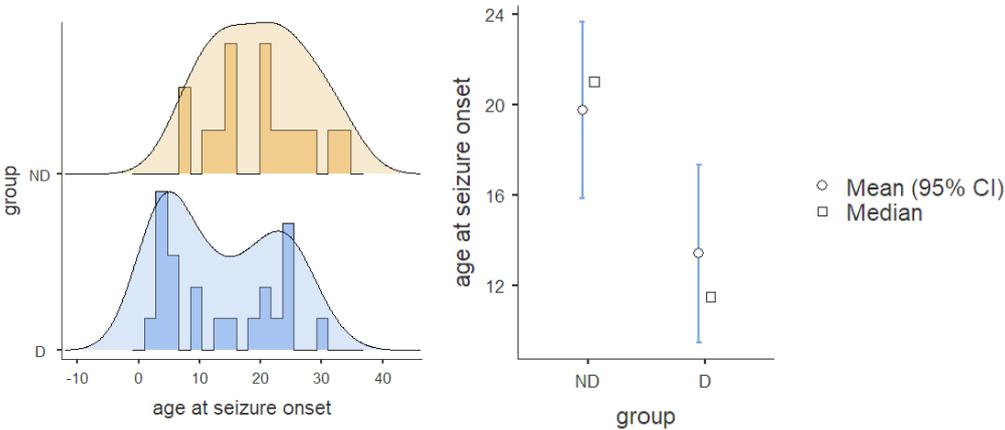
**Table 1. Group demographic and clinical characteristics**

Clinical and demographic Data (mean, +/- SD)	Group D (n=22)	Group ND (n=16)	p-value
Sex (% men)	50 (n=11)	56.3 (n=9)	0.70 <sup>d</sup>
IQ	93.7 (+/- 20.0)	85.8 (+/- 17.1)	0.21 <sup>a</sup>
Age At Inclusion (y)	37.4 (+/- 10.0)	38.2 (+/- 7.6)	0.78 <sup>a</sup>
Epilepsy Duration (y)	24 (+/- 11.6)	18.4 (+/- 9.5)	0.12 <sup>b</sup>
Age At Surgery (y)	33.5 (+/- 10.4)	35.4 (+/- 7.0)	0.43 <sup>c</sup>
Age At Seizure Onset (y)	13.4 (+/- 9.4)	19.8 (+/- 8.0)	<b>0.031</b> <sup>b</sup>
Predisposing Factor (% prevalence)	68.2 (n=15)	43.8 (n=7)	0.13 <sup>d</sup>
Monthly Seizure Frequency Pre-Operatively	25.6 (+/- 41.0)	15.9 (+/- 16.3)	0.36 <sup>b</sup>
Handedness (Right-handed, %)	77.3 (n=17)	87.5 (n=14)	0.42 <sup>d</sup>
Hippocampal Sclerosis (% prevalence)	45.5 (n=10)	56.3 (n=9)	0.51 <sup>d</sup>
Number Of AEDs	2.36 (+/- 1.1)	2.5 (+/- 1.0)	0.58 <sup>b</sup>
Presence Of AED With Cognitive Effect	18.2 (n=4)	31.3 (n=5)	0.35 <sup>d</sup>
Engel Score At 6 Months (IA, IB or ID, % prevalence)	81.8 (n=18)	81.3 (n=13)	0.96 <sup>d</sup>
Hippocampal Resection (% prevalence)	81.8 (n=18)	87.5 (n=14)	0.64 <sup>d</sup>
RT Score Change	-4.36 (+/- 6.8)	1 (+/- 2.5)	<b>0.039</b> <sup>a</sup>
DO 80 Score Change	-1 (+/- 4.9)	0.6 (+/- 2.0)	0.35 <sup>c</sup>
DO 80 Before	73.3 (+/- 6.1)	75.9 (+/- 3.3)	0.35 <sup>c</sup>
DO 80 After	72.3 (+/- 7.1)	76.1 (+/- 2.0)	0.23 <sup>c</sup>
RT Before	44.8 (+/- 4.0)	44.8 (+/- 3.0)	0.95 <sup>b</sup>
RT After	40 (+/- 8.9)	45.4 (+/- 3.0)	0.29 <sup>c</sup>
Language Impairment After Seizure (% prevalence)	86.4 (n=19)	31.3 (n=5)	<b>&lt;.001</b> <sup>d</sup>
Contralateral propagation of seizure (% prevalence)	22.7 (n=5)	37.5 (n=6)	0.32 <sup>d</sup>
Bilateral Implantation (% prevalence)	81.8 (n=18)	62.5 (n=10)	0.18 <sup>d</sup>
BTLA Resection (% prevalence)	22.7 (n=5)	0	/
Thermocoagulation (% prevalence)	54.5 (n=12)	50 (n=8)	0.78 <sup>d</sup>
Interval Baseline Test and surgery (m)	15.6 (+/- 9.9)	18 (+/- 8.8)	0.44 <sup>a</sup>
Retest Interval after baseline test (m)	23.8 (+/- 9.7)	24.1 (+/- 7.7)	0.92 <sup>a</sup>
Follow-up interval after surgery (m)	7.91 (+/- 4.0)	5.75 (+/- 2.0)	0.084 <sup>c</sup>

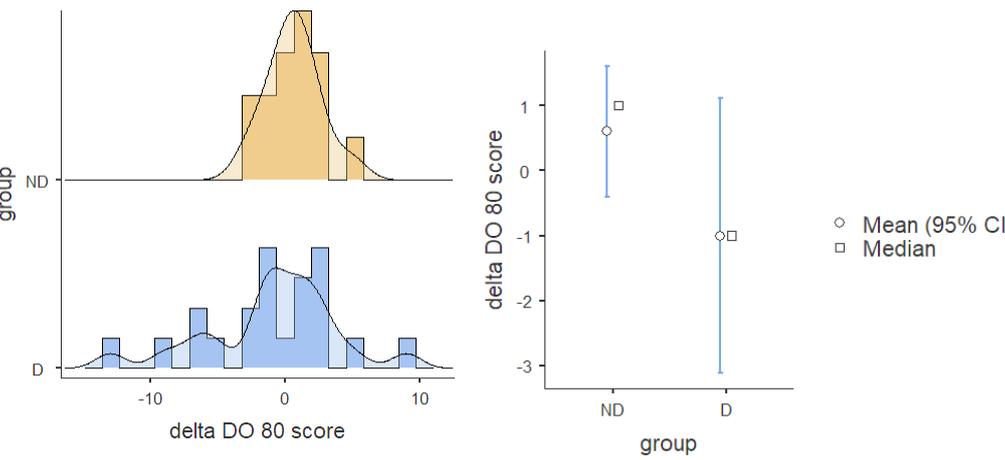
<sup>a</sup> Student's t, <sup>b</sup> Welch's t, <sup>c</sup> Mann-Whitney U, <sup>d</sup> Pearson

**Figure 2. Group characteristics figures (right : histograms and density curve, left : descriptive plots with confidence interval) a. distribution of age at epilepsy onset; b. distribution of naming score change; c. distribution of verbal memory score change**

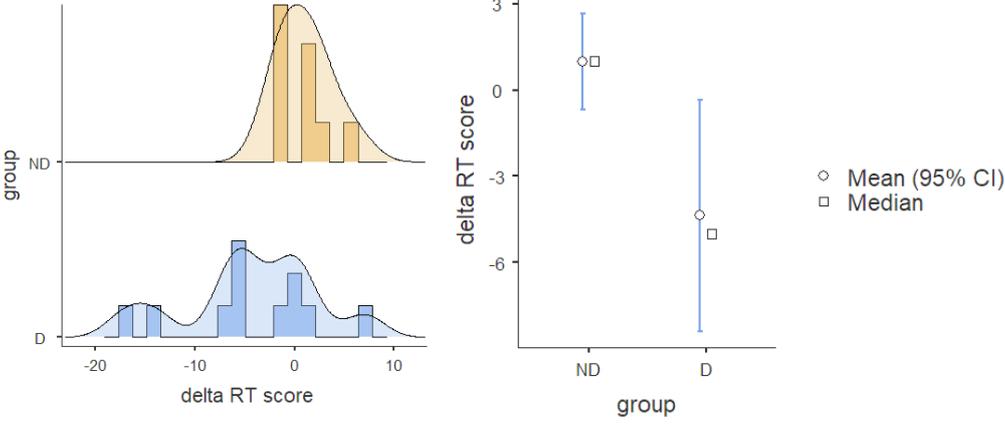
**a.**



**b.**



**c.**



**Table 2. Correlation analysis for Naming Raw Score Change and Meaningful change (DO 80)**

<b>Values for Raw Score Change (DO 80)</b>	<b>F or <math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	<b>Values for Meaningful Score Change (DO 80)</b>	<b>F or <math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
IQ	1.2580	0.270		1.42334	0.241
age at seizure onset	0.1011	0.752		0.48953	0.489
age at inclusion	0.1087	0.744		0.00432	0.948
age at surgery	0.2493	0.621		0.00238	0.961
epilepsy duration	0.2717	0.606		0.26230	0.612
monthly seizure frequency pre-operatively	1.4682	0.234		0.91588	0.346
number of AED	2.5656	0.118		0.42149	0.521
RT before	0.2310	0.636		3.70e-4	0.985
DO 80 before	3.0292	0.091		2.37365	0.133
Retest Interval after baseline test	0.1859	0.669		0.02802	0.868
predisposing factor	0.0278	0.869		0.19540	0.661
presence of AED with cognitive effect	1.8594	0.182		0.25373	0.618
sex	0.5160	0.477		0.02107	0.885
ENGEL score at 6 months	3.2793	0.079		0.03353	0.856
hippocampal resection	0.1954	0.661		1.41667	0.242
BLTA resection	9.9167	<b>0.003</b>		0.04393	0.835
hippocampal sclerosis	0.5160	0.477		0.53459	0.470
handedness	2.7351	0.107		1.72464	0.198
language impairment after seizure	0.9656	0.333		2.99418	0.093

**Table 3. Correlation analysis for Verbal Memory Raw Score Change and Meaningful change (RT)**

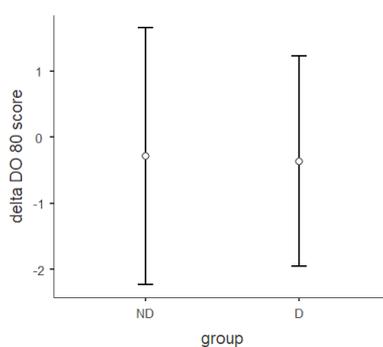
Values for Raw Score Change (RT)	F or $\chi^2$	p	Values for Meaningful Score Change (RT)	F or $\chi^2$	p
IQ	0.00470	0.946		0.1997	0.660
age at seizure onset	0.10389	0.751		0.0147	0.905
age at inclusion	0.67632	0.422		5.1027	<b>0.037</b>
age at surgery	0.57751	0.457		4.0142	0.060
epilepsy duration	1.20104	0.288		4.0686	0.059
monthly seizure frequency pre-operatively	0.09501	0.761		3.2799	0.087
number of AED	0.02229	0.883		0.1067	0.748
RT before	0.21853	0.646		0.0227	0.882
DO 80 before	1.65087	0.217		1.2799	0.275
Retest Interval after baseline test	0.23892	0.631		1.1559	0.297
predisposing factor	0.03130	0.862		0.5434	0.471
presence of AED with cognitive effect	0.00000	1.000		0.0662	0.800
sex	0.78261	0.388		0.2000	0.660
ENGEL score at 6 months	2.40000	0.139		1.5182	0.234
hippocampal resection	5.29	<b>0.021</b>		1.90	0.168
BLTA resection	1.44000	0.246		4.13	<b>0.042</b>
hippocampal sclerosis	3.33	0.068		1.9756	0.177
handedness	0.43200	0.519		0.4563	0.508
language impairment after seizure	0.03303	0.858		0.1778	0.678

**Table 4. Analysis of Covariance on Naming outcome between the two groups**

ANCOVA - delta DO 80 score

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	$\eta^2$
group	0.0316	1	0.0316	0.00300	0.957	0.000
DO 80 before	32.7114	1	32.7114	3.11240	0.088	0.060
age at seizure onset	4.1860	1	4.1860	0.39829	0.533	0.008
BLTA resection	178.0827	1	178.0827	16.94408	< .001	0.329
Residuals	325.8107	31	10.5100			

**Figure 3. Box plot representing naming outcome for each group**

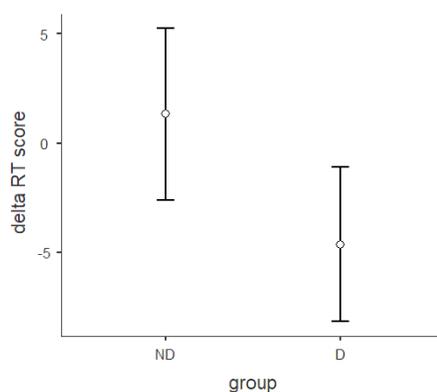


**Table 5. Analysis of Covariance on Verbal Memory outcome between the two groups**

ANCOVA - delta RT score

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	$\eta^2$
group	168.79	1	168.79	5.6757	0.031	0.251
RT before	1.26	1	1.26	0.0423	0.840	0.002
hippocampal resection	43.02	1	43.02	1.4466	0.248	0.064
age at seizure onset	14.33	1	14.33	0.4818	0.498	0.021
Residuals	446.08	15	29.74			

**Figure 4. Box plot representing verbal memory outcome for each group**

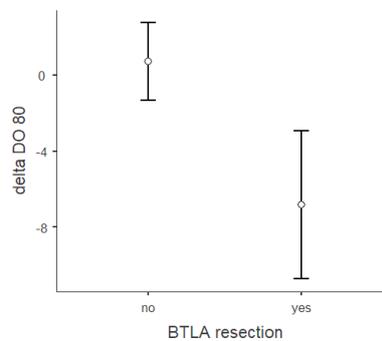


**Table 6. Analysis of Covariance on Naming outcome in the Dominant group based on BTLA resection status subgroups**

ANCOVA - delta DO 80

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	$\eta^2$
BTLA resection	190.3	1	190.3	12.387	0.002	0.382
DO before	16.8	1	16.8	1.097	0.309	0.034
age at epilepsy onset	14.4	1	14.4	0.937	0.346	0.029
Residuals	276.5	18	15.4			

**Figure 5. Box plot representing naming outcome in the Dominant group depending on BTLA resection subgroups**

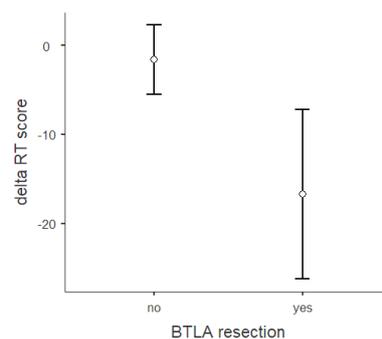


**Table 7. Analysis of covariance on Verbal memory outcome in the Dominant group based on BTLA resection status subgroups**

ANCOVA - delta RT score

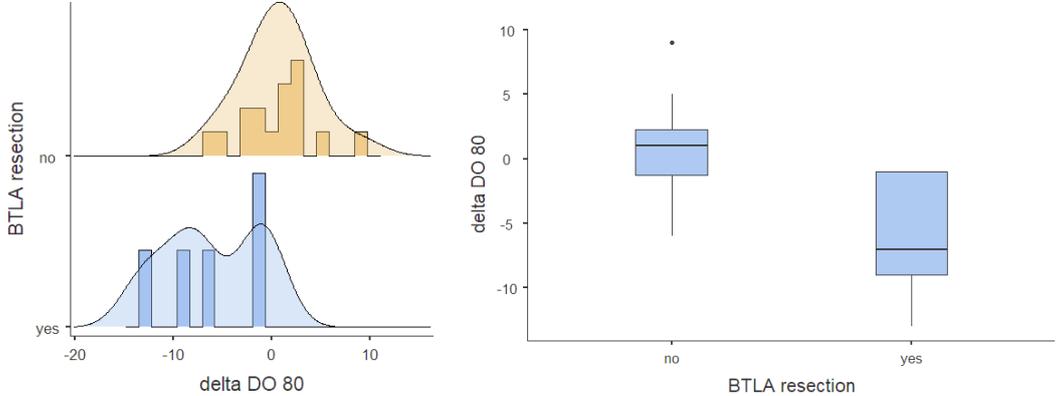
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p	$\eta^2$
BTLA resection	239.02	1	239.02	10.8500	0.013	0.594
RT before	6.88	1	6.88	0.3123	0.594	0.017
age at epilepsy onset	2.08	1	2.08	0.0945	0.767	0.005
Residuals	154.21	7	22.03			

**Figure 6. Box plot representing outcome in the Dominant group depending on BTLA resection status subgroups**

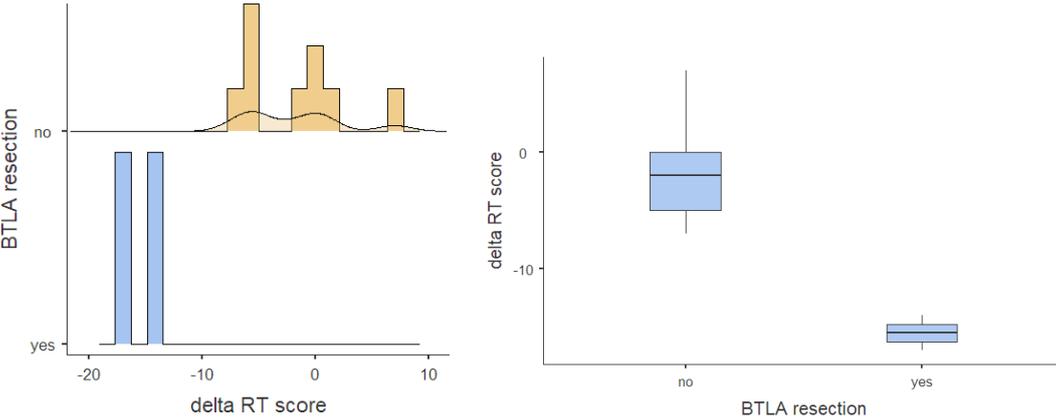


**Figure 7. Score variation distribution for naming and verbal memory between subgroups in Dominant group, depending on BTLA resection status (right : histograms and density curve, left : box plots with confidence interval) a. naming outcome; b. verbal memory outcome**

**a.**



**b.**



*NB : available data for naming outcome : resected n=5 ; not resected n=16  
 available data for verbal memory outcome : resected n=2 ; not resected n=9*

Figure 8. Engel's classification

Engel's class	Epileptological outcome
Ia	Completely seizure-free since surgery
Ib	Non-disabling simple partial seizures (infrequent auras)
Ic	Some immediate post-operative seizures only
Id	Recurrence of seizures on drug withdrawal only
IIa	Initially seizure-free but still has rare seizures
IIb	At least 90% decrease of seizure frequency
III	50% to 90% decrease of seizure frequency
IV	Less than 50% decrease of seizure frequency or worsening

Figure 9. Example of a patient presenting paraphasia while a confrontation naming task during a SEEG stimulation of the left fusiform gyrus

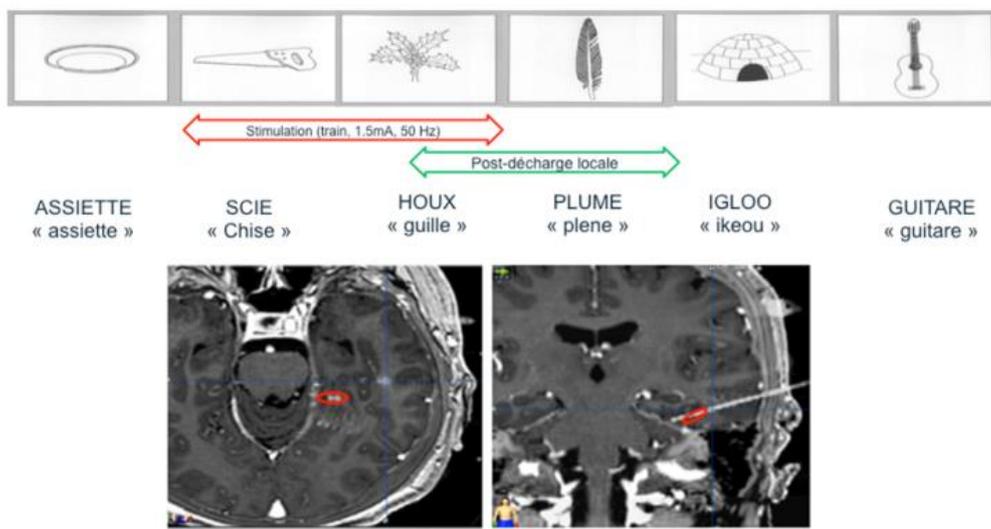
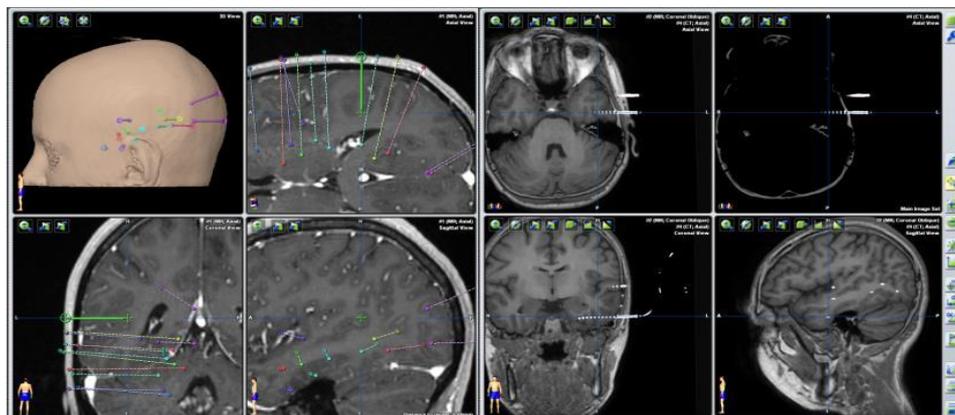


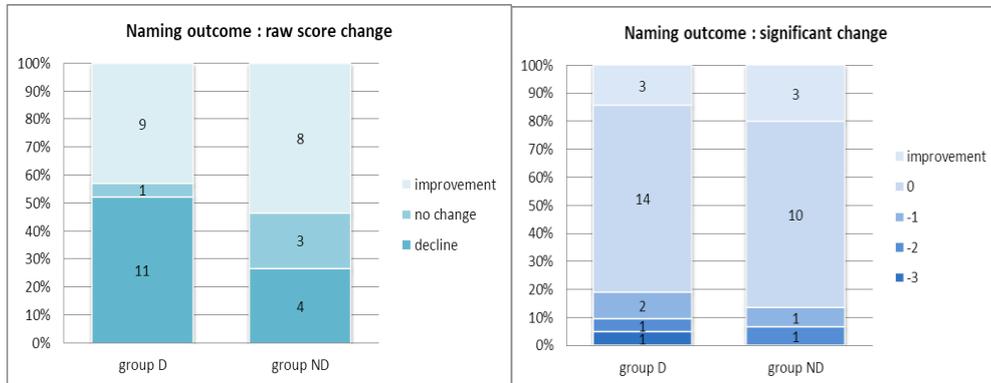
Figure 10. Representation of depth electrodes implantation on Brainlab and MRI and CT fused images for one patient.



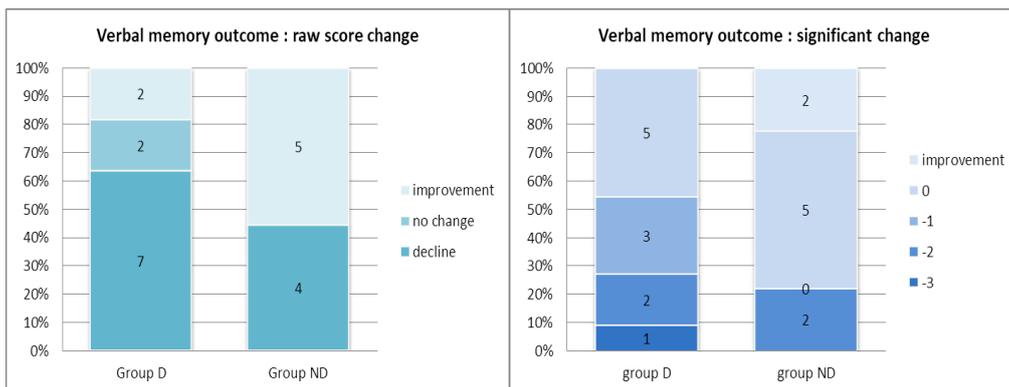
**Table 8. Group characteristics: focus on patients with BTLA resection in group D (red frame)**

Patient's number	handedness	BTLA status	EZ's side	BTLA resection	Hippocampal resection	age at epilepsy onset	Loss or gain in naming (% on raw score)	Loss or gain in verbal memory (% on raw score)
3	R	BTLA + L	L	no	yes	5	-8%	/
6	R	BTLA -	L	no	yes	3	-3%	-15%
12	R	BTLA + L	L	no	yes	13	-1%	/
13	Ambidextrous	BTLA + L	L	no	yes	4	4%	/
15	R	BTLA + L	L	no	yes	6	9%	-14%
23	R	BTLA + L	L	yes	yes	25	-14%	-39%
24	R	BTLA + L	L	no	yes	15	1%	-13%
25	R	BTLA + L	L	no	no	25	4%	0%
27	R	BTLA -	L	no	no	10	-3%	/
29	L	BTLA + L	L	no	yes	25	14%	-11%
36	L	BTLA + L	L	no	yes	23	0%	/
37	R	BTLA -	L	no	no	3	1%	2%
38	R	BTLA + L	L	no	yes	4	-7%	/
40	L	BTLA + L	L	no	yes	0,2	2%	-4%
41	R	BTLA + L	L	yes	no	25	-1%	/
44	R	BTLA + L	L	no	yes	4	-1%	/
45	R	BTLA + L	L	yes	yes	18	-19%	-38%
50	R	BTLA + R	R	yes	yes	20	-9%	/
53	Ambidextrous	BTLA + L	L	no	yes	20	3%	/
60	R	BTLA -	L	no	yes	10	3%	17%
62	R	BTLA + L	L	yes	yes	6	-1%	/
64	R	BTLA + L	L	no	yes	30	/	0%

**Figure 11. Group proportions in naming decline, on meaningful change (with improvement, no change, or loss of 1, 2 or 3 SD), and on raw score represented on the right and left figures respectively.**



**Figure 12. Group proportions in verbal memory decline, on meaningful change (with improvement, no change, or loss of 1, 2 or 3 SD), and on raw score represented on the right and left figures respectively.**



## **Troisième partie : discussion et conclusion**

## 1) Evolution de la dénomination après chirurgie

Notre objectif primaire était de déterminer la valeur prédictive de la SEEG en tant que procédure de cartographie fonctionnelle du langage sur le devenir cognitif des patients selon que la chirurgie était réalisée du même côté que la BTLA ou du côté opposé (groupe Dominant ou Non Dominant). Sur la dénomination orale, notre analyse multivariée n'a pas montré de significativité ( $p=0.96$ ) mais nous avons en revanche observé une distribution particulière des valeurs de variation du score en dénomination orale et en mémoire épisodique verbale. En effet, le groupe ND évoluait de façon assez homogène dans son ensemble, sans variation ou très peu. A l'inverse, le groupe D présentait une distribution très dispersée avec des patients évoluant de façon très péjorative et des patients s'améliorant de façon significative (figure 2). L'évolution du groupe D vers un déclin significatif était moins important en proportion que ce qui est rapporté dans la littérature, c'est-à-dire 19% de déclin contre 30 jusqu'à 60% habituellement dans les séries (61,105) (87). Comparativement, le groupe ND a présenté un déclin cliniquement significatif de 12.5%, correspondant à ce qui est habituellement rapporté. Cette divergence de résultat peut s'expliquer par l'importance de différence sur l'âge de début des crises entre les deux groupes. En effet, un âge de début plus précoce de 6.4 ans était retrouvé chez le groupe D (en moyenne 13.4 ans vs 19.8 ans dans le groupe ND), ce qui a certainement favorisé un certain degré de plasticité cérébrale et une potentielle réorganisation du langage chez ces patients (70) les protégeant partiellement d'un déclin. Nous avons également retrouvé une proportion de 14% de patients avec une amélioration significative du langage dans le groupe D (figure 11). Dans une étude prospective sur 63 patients opérés d'une ELT gauche, Giovagnoli et al. ont trouvé une amélioration significative de 11% à 6 mois, puis 14% à un an. (75)

Ces importantes différences d'évolution, ainsi que la présence du facteur confondant entre les groupes sur l'âge de début des crises et le faible effectif de patients au sein du groupe D peuvent expliquer l'absence de significativité de l'étude de corrélation en analyse multivariée pour la dénomination (tableau 4). Une étude avec un effectif plus important de patients serait requise pour affirmer la validité de la SEEG sur la valeur prédictive d'évolution en dénomination après cartographie fonctionnelle du langage.

## 2) Evolution de la mémoire épisodique verbale après chirurgie

L'analyse multivariée réalisée sur le devenir en mémoire épisodique verbale a trouvé un résultat significatif pour la variation du score en mémoire épisodique verbale ( $p=0.031$ ), nous permettant d'atteindre notre objectif principal. Nous avons retrouvé 54% de patients avec un déclin cliniquement significatif chez le groupe D (figure 12), ce qui est concordant avec les études en mémoire épisodique verbale suite à une chirurgie d'ELT du côté dominant. (61) Aucun patient n'a présenté d'amélioration significative dans ce groupe. Dans le groupe ND, le déclin cliniquement significatif était de 11% et le gain de 22%. Ces résultats coïncident avec d'autres études.(83) Alpherts et al. ont étudié l'effet en mémoire épisodique verbale à 6 mois, 2 ans et 6 ans de la chirurgie de l'ELT, et trouvent une amélioration précoce pour les ELT droites et une aggravation pour les ELT gauches jusqu'à 2 ans post-opératoire. (106)

Ce résultat souligne l'implication de la dominance hémisphérique sur le plan fonctionnel et notamment sur la mémoire épisodique verbale lors d'une intervention sur le côté dominant, qui est déjà bien établie dans la littérature. (57) (66) (107) Mais surtout, ce travail est original par l'étude spécifique des résultats de détermination de dominance en utilisant la SEEG comme technique de cartographie fonctionnelle. La majorité des études rapportées portent sur les stimulations corticales directes par électrodes sous-durales et non sur la SEEG, pour laquelle les résultats obtenus dans ce travail en encourageant l'utilisation en pratique clinique comme technique d'exploration fonctionnelle.

## 3) Résection de la BTLA : un facteur prédictif puissant ?

Dans notre cohorte de 38 patients explorés par SEEG, 22 ont présenté des sites positifs pour le langage (médiane=2, min=1, max=13) sur le gyrus parahippocampique, le gyrus fusiforme, le gyrus temporal inférieur, ou le sillon temporo-occipital latéral (voir figure 8). Tous les sites positifs pour le langage étaient strictement latéralisés à un hémisphère. Au total, 28 patients (73.7%) avaient une implantation bilatérale d'électrodes. Ce caractère unilatéral était également retrouvé dans une étude précédente sur la stimulation de la BTLA en SEEG (94). En analyse bivariée, la résection de la BTLA ressortait comme facteur significativement corrélé au déclin en dénomination ( $p=0.003$ ). Nous avons donc réalisé une étude de sous-

groupe parmi le groupe D, en considérant la résection de la BTLA comme facteur influençant l'évolution cognitive des patients. En effet, la répartition des variations de score dans la population du groupe D suggérait deux profils distincts d'évolution cognitive : un premier profil de patients ne présentant pas de changement et voire une amélioration, et un deuxième profil de patients présentant une détérioration de leurs fonctions. Parmi le groupe D, 5 patients ont eu une résection de la BTLA. L'ANCOVA réalisée en sous-groupe selon le statut de résection de la BTLA a montré une association significative entre le déclin en dénomination ( $p=0.002$ ) et la résection de la BTLA. En étudiant de plus près ces 5 patients (voir tableau 8), 3 ont présenté un déclin important en dénomination (perte de 19, 14 et 9% de leur score préopératoire) dont les deux premiers ont un déclin associé en mémoire épisodique verbale (perte de 39 et 38% de leur score préopératoire). Ces 3 patients avaient un âge de début des crises tardif (18, 25 et 20 ans respectivement) ce qui est cohérent avec un déclin marqué, avec résection de zones fonctionnelles pour le langage. L'ANCOVA trouvait également un résultat significatif associant la résection de la BTLA et le déclin en mémoire épisodique verbale ( $p=0.013$ ), mais aussi en analyse bivariée, trouvant une forte corrélation entre le déclin significatif et la résection de la BTLA ( $p=0.042$ ). Cependant ce résultat doit être interprété avec circonspection : seulement deux patients entrent dans l'étude pour la résection de la BTLA avec des données disponibles pour la mémoire épisodique verbale et ils ont eu tous les deux une résection concomitante de l'hippocampe, constituant des biais majeurs à l'utilisation de ce résultat, bien que l'implication de la BTLA dans la mémoire ait déjà été discuté dans de précédentes études (112).

Un déclin significatif est également décrit dans d'autres études lors de la résection de sites liés à la BTLA autant au niveau de la dénomination seule (72) ou associée à la mémoire épisodique verbale (22).

Pour le premier profil de patient présentant une amélioration significative de leur langage ou une absence de modification, leur BTLA a été préservée. L'amélioration des capacités cognitives tient au fait de la libération de ces zones fonctionnelles préservées lors de la chirurgie et de la résection de la ZE, entraînant la levée des crises qui perturbaient le fonctionnement physiologique des structures adjacentes(78). Ainsi le gain cognitif vient de la conjonction de ces deux facteurs : l'exérèse du cortex « nocif » correspondant au cortex dysfonctionnel épileptogène (120) et le maintien de structures fonctionnelles intègres.

#### 4) Autres facteurs prédictifs de déclin

Un âge plus élevé à l'inclusion était corrélé avec un déclin postopératoire plus important en mémoire épisodique verbale, ainsi qu'une tendance non significative au déclin avec un âge plus élevé à la chirurgie ce qui est en accord avec la littérature. (74) La résection de l'hippocampe était également corrélée à un déclin en mémoire épisodique verbale, correspondant à un résultat attendu (110). Le pronostic sur le plan épileptique était également en accord avec les données de la littérature avec un taux de patients présentant un score ENGEL à IA, IB ou ID au-dessus de 75% à 6 mois, c'est-à-dire libres de crises, présentant des auras non fréquentes ou alors uniquement des crises provoquées par un sevrage médicamenteux (111). L'étude des autres facteurs cliniques n'a pas révélé de corrélation significative entre le pronostic au point de vue épileptique, le nombre de traitements antiépileptiques, ni la présence d'antiépileptiques réputés pour avoir un impact cognitif négatif (TOPIRAMATE, ZONISAMIDE, PHENOBARBITAL). Les patients n'avaient pas de modification de leur traitement antiépileptique dans la première année post-opératoire.

En analyse bivariée, la résection de la BTLA était fortement corrélée au déclin en dénomination sur la variation de score brut mais pas sur la variation du z-score. Ceci peut être expliqué par le fait que les patients ayant des variations de score brut ne présentaient pas forcément une variation de leur z-score associée. En conséquence, cela appauvri l'effectif de patients présentant un déclin dans la catégorie du déclin significatif et de cette façon fait perdre la significativité de l'étude. Une étude sur une plus large cohorte permettrait de vérifier la persistance de ce résultat sur un déclin significatif, qui reste cependant intuitivement probable.

En mémoire épisodique verbale, le même effet est observé sur la résection hippocampique, qui est significativement associée au déclin brut, mais pas au déclin cliniquement significatif. Inversement, un âge plus élevé à l'inclusion était corrélé à un déclin du z-score, ce qui est cohérent avec les données de la littérature précédemment décrites. La résection de la BTLA est également corrélée au déclin cliniquement significatif en mémoire verbale, mais il existe ici un biais sévère lié au faible effectif et à la résection hippocampique associée, que nous avons déjà décrit.

## 5) La SEEG comme procédure de cartographie fonctionnelle

La cartographie du langage est primordiale pour l'estimation du risque de déclin cognitif. Alors que la technique de Wada reste à l'heure actuelle une technique de référence, bien qu'elle soit critiquée pour son manque de précision notamment pour les dominances atypiques du langage (104) (35) (113), elle a tendance à être de moins en moins réalisée dans les centres référents pour la chirurgie de l'épilepsie (114). Historiquement, les premières descriptions de la BTLA furent réalisées à partir des stimulations corticales directes, avec l'utilisation de grilles d'électrodes sous-durales.(15) Cette technique est également encore utilisée aujourd'hui mais manque d'uniformisation dans sa méthode d'utilisation (notamment sur les paramètres de stimulation). (115) De plus, cette stimulation corticale ne peut être effectuée qu'à la surface du cortex et ne peut pas explorer les zones profondes et notamment à l'intérieur des sillons corticaux, comme le permet la SEEG (94,116). En effet, la SEEG en plus de l'accès qu'elle offre pour l'exploration de zones corticales profondes (102), présente moins de complications per et post-opératoires que les autres techniques de stimulation per opératoires même si elle reste une méthode invasive (121). Cependant elle présente une résolution spatiale faible avec un potentiel biais d'échantillonnage, puisqu'elle ne permet l'enregistrement et la stimulation que de zones très focales et dépend du schéma d'implantation des électrodes qui doit être réalisé au cas par cas et ajusté pour chaque patient (122). D'ailleurs, nous avons été confrontés dans notre à étude à des patients présentant des stimulations corticales négatives malgré une implantation dans le cortex ventral temporal et ce parfois de façon bilatérale, rendant difficile la détermination de la dominance hémisphérique chez ces sujets. Par défaut, nous les avons considérés en fonction de la préférence manuelle et de la clinique.

Enfin, l'IRM fonctionnelle est un outil performant de plus en plus utilisé en pratique clinique pour la cartographie fonctionnelle. Plusieurs publications sur la prédictibilité de l'IRMf sur le déclin cognitif post-opératoire en ont fait une technique robuste. (91) Elle dispose d'une forte résolution spatiale avec une excellente valeur prédictive négative, puis qu'elle permet d'explorer l'ensemble du cortex, avec l'avantage supplémentaire d'être une technique non invasive. Cependant, elle requiert une bonne coopération du patient, ainsi que la réalisation

de paradigmes adaptés afin d'obtenir une activation corticale la plus spécifique possible de la tâche qui est à l'étude. (117)

La combinaison d'une technique à forte spécificité comme les stimulations corticales couplée à une technique à forte sensibilité à l'instar de l'IRMf a déjà été étudiée par Rolinski et al. dans une étude prospective évaluant le pronostic cognitif à un an post-opératoire. (118) Ils ont trouvé une sensibilité de 100 % et une spécificité de 46% de l'IRMf sur le pronostic cognitif en fonction de l'identification et de la résection des zones fonctionnelles pour le langage, contre 50% et 85% respectivement pour les stimulations corticales. Lorsqu'ils couplaient les deux techniques, ils obtenaient une sensibilité de 100% et une spécificité de 75% sur la détermination du pronostic post opératoire. Ce résultat encourage à la combinaison des techniques de cartographie pour une meilleure prédiction du devenir cognitif du patient.

De plus, les patients épileptiques particulièrement dans le cas de l'ELT présentent des répartitions du langage plus atypiques avec des dominances bilatérales ou droites, rendant encore plus complexes les prédictions post-opératoires. (49) (41)

Tous ces éléments établissent de façon claire l'intérêt d'allier la SEEG comme technique de cartographie du langage à l'IRM fonctionnelle qui semble être la technique comparative de choix pour obtenir une cartographie la plus précise possible et notamment pour les patients avec une représentation hémisphérique atypique du langage.

## 6) Conclusion

Notre étude a permis d'affirmer l'importance de la SEEG comme outil clinique utile aussi bien pour la cartographie du langage et la détermination des zones fonctionnelles, dont les limites par rapport à la zone épileptogène peuvent conditionner la résection chirurgicale. Nous avons obtenu un fort résultat sur la mémoire épisodique verbale et non sur la dénomination, mais avons en revanche déterminé de façon très claire des profils d'évolution distincts sur le devenir cognitif post-opératoire en fonction de la résection de la BTLA et particulièrement sur le devenir en dénomination. De manière historique suite aux premières chirurgies de l'épilepsie, le résultat attendu et redouté est un déclin, particulièrement en cas de chirurgie du côté dominant. Mais nous voyons émerger une nouvelle perspective à la lumière des observations fournies par ce travail: une chirurgie du côté dominant peut aboutir à une amélioration du pronostic cognitif et le facteur déterminant est l'épargne des zones fonctionnelles alliée à la résection efficace du cortex épileptogène. Ces résultats encouragent à l'utilisation de la SEEG comme technique utile de cartographie du langage et pour laquelle d'autres études avec de plus importants effectifs permettraient d'affirmer sa validité, tout en la comparant à une technique de référence et complémentaire comme l'IRM fonctionnelle. Enfin, nous affirmons l'importance des évaluations neuropsychologiques qui doivent être réalisées tout au long du suivi du patient et dont la méthodologie est validée (119). L'épilepsie est une pathologie complexe et dynamique, induisant de nombreux remaniements cérébraux structurels et fonctionnels, chez des patients présentant souvent une association de facteurs entraînant un déficit cognitif lié aux crises, à une origine iatrogène ou lié à des troubles de l'humeur. Une évaluation multidisciplinaire complète et réalisée en centre de référence est indispensable afin d'appréhender dans les meilleures conditions une chirurgie de l'épilepsie chez ces patients atteints d'épilepsie pharmacorésistante et nécessitant une prise en charge individualisée.

## Bibliographie

1. Petersen, Md B, Sr Z, Db M, Wc S. Neural Lateralization of Species-Specific Vocalizations by Japanese Macaques (*Macaca Fuscata*) [Internet]. Vol. 202, Science (New York, N.Y.). Science; 1978 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/99817/>
2. Heffner He H, Rs H. Temporal Lobe Lesions and Perception of Species-Specific Vocalizations by Macaques [Internet]. Vol. 226, Science (New York, N.Y.). Science; 1984 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6474192/>
3. Savage-RumbaughEs. Language Acquisition in a Nonhuman Species: Implications for the Innateness Debate [Internet]. Vol. 23, Developmental psychobiology. Dev Psychobiol; 1990 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2286294/>
4. Papathanassiou D, Etard O, Mellet E, Zago L, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. A Common Language Network for Comprehension and Production: A Contribution to the Definition of Language Epicenters with PET. *NeuroImage*. 1 avr 2000;11(4):347-57.
5. Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anatomy*. oct 2000;197(3):335-59.
6. Mesulam M. Large-scale Neurocognitive Networks and Distributed Processing for Attention, Language, and Memory [Internet]. Vol. 28, Annals of neurology. Ann Neurol; 1990 [cité 23 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2260847/>
7. Tremblay P, Dick AS. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*. nov 2016;162:60-71.
8. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 1 sept 2003;126(9):2093-107.
9. Dick As D, B B, P T. The Language Connectome: New Pathways, New Concepts [Internet]. Vol. 20, The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry. Neuroscientist; 2014 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342910/>
10. Price CJ, Friston KJ. Cognitive Conjunction: A New Approach to Brain Activation Experiments. *NeuroImage*. 1 mai 1997;5(4):261-70.
11. Cj P, Cj M, Rs F. The Effect of Varying Stimulus Rate and Duration on Brain Activity During Reading [Internet]. Vol. 3, NeuroImage. Neuroimage; 1996 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9345474/>
12. Cj P, Cj M, Gw H, Rj W. Segregating Semantic From Phonological Processes During Reading [Internet]. Vol. 9, Journal of cognitive neuroscience. J Cogn Neurosci; 1997 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964595/>
13. Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Henaff M-A, Michel F. The visual word form area. *Brain*. 2000;17.
14. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy of Sciences*. mars 2010;1191(1):62-88.

15. Lüders. Basal temporal language area demonstrated by electrical stimulation. *Neurology*; 1986.
16. Lüders H, Lesser RP, Hahn J, Dinner DS, Morris HH, Wyllie E, et al. BASAL TEMPORAL LANGUAGE AREA. *Brain*. 1991;114(2):743-54.
17. Schaffler L, Luders HO, Beck GJ. Quantitative Comparison of Language Deficits Produced by Extraoperative Electrical Stimulation of Broca's, Wernicke's, and Basal Temporal Language Areas. *Epilepsia*. mai 1996;37(5):463-75.
18. Usui U, A I, M T, M M, J Y, T S, et al. Conversion of Semantic Information Into Phonological Representation: A Function in Left Posterior Basal Temporal Area [Internet]. Vol. 126, *Brain : a journal of neurology*. *Brain*; 2003 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566284/>
19. Usui U, A I, M T, M M, T S, T B, et al. Processing of Japanese Morphogram and Syllabogram in the Left Basal Temporal Area: Electrical Cortical Stimulation Studies [Internet]. Vol. 24, *Brain research. Cognitive brain research*. *Brain Res Cogn Brain Res*; 2005 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15993765/>
20. Mani J, Diehl B, Piao Z, Schuele SS, LaPresto E, Liu P, et al. Evidence for a basal temporal visual language center: Cortical stimulation producing pure alexia. *Neurology*. 11 nov 2008;71(20):1621-7.
21. Burnstine. Characterization of the basal temporal area. *Neurology*; 1990.
22. Krauss GL, Fisher R, Plate C, Hart J, Uematsu S, Gordon B, et al. Cognitive Effects of Resecting Basal Temporal Language Areas. *Epilepsia*. mai 1996;37(5):476-83.
23. Fonseca AT-D, Guedj E, Alario F-X, Laguitton V, Mundler O, Chauvel P, et al. Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*. oct 2009;132(10):2772-84.
24. Fonseca AT-D. Région basotemporale et langage. *Epilepsies*. 2010;(1):9–13.
25. Büchel C, Price CJ, K F. A Multimodal Language Region in the Ventral Visual Pathway [Internet]. Vol. 394, *Nature*. *Nature*; 1998 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9685156/>
26. Schäffler L, Ho L, Hh M, E W. Anatomic Distribution of Cortical Language Sites in the Basal Temporal Language Area in Patients With Left Temporal Lobe Epilepsy [Internet]. Vol. 35, *Epilepsia*. *Epilepsia*; 1994 [cité 24 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8026398/>
27. Fonseca AT-D, Bénar C-G, Bartoloméi F, Régis J, Démonet J-F, Chauvel P, et al. Electrophysiological study of the basal temporal language area: A convergence zone between language perception and production networks. *Clinical Neurophysiology*. mars 2009;120(3):539-50.
28. Bedos Ulvin Line PS, Maillard PL, Thiriaux DA, Navarro PV. ETUDE DE L'AIRES TEMPOROBASALE DU LANGAGE PAR STIMULATION CEREBRALE PROFONDE. 2015;44.

29. Geschwind N, Levitsky W. Human brain: left-right asymmetries in temporal speech region. *Science*. 12 juill 1968;161(3837):186-7.
30. Gannon PJ, Holloway RL, Broadfield DC, Braun AR. Asymmetry of chimpanzee planum temporale: humanlike pattern of Wernicke's brain language area homolog. *Science*. 9 janv 1998;279(5348):220-2.
31. Habib M. Le cerveau humain et les origines du langage. 2000;16:10.
32. Schirmer A, Alter K, Kotz SA, Friederici AD. Lateralization of prosody during language production: a lesion study. *Brain Lang*. janv 2001;76(1):1-17.
33. Papadatou-Pastou, Marietta, Ntolka, Eleni, Schmitz, Judith, Martin, Maryanne, Munafò, Marcus R., Ocklenburg, Sebastian, Paracchini, Silvia. Human handedness: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 2020;
34. Mazoyer B, Zago L, Jobard G, Crivello F, Joliot M, Perchey G, et al. Gaussian mixture modeling of hemispheric lateralization for language in a large sample of healthy individuals balanced for handedness. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e101165.
35. Janecek JK, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Raghavan M, E. Rozman M, et al. Language lateralization by fMRI and Wada testing in 229 patients with epilepsy: Rates and predictors of discordance. *Epilepsia*. févr 2013;54(2):314-22.
36. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J Neurosurg*. 1960;106(6):1117-33.
37. Andrews RJ. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke*. juill 1991;22(7):943-9.
38. Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2014;85(5):581-8.
39. Hamberger MJ. Cortical Language Mapping in Epilepsy: A Critical Review. *Neuropsychol Rev*. 5 déc 2007;17(4):477-89.
40. Szaflarski JP, Gloss D, Binder JR, Gaillard WD, Golby AJ, Holland SK, et al. Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 24 janv 2017;88(4):395-402.
41. Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF, et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. *Brain*. nov 1999;122(11):2033-46.
42. Rey M, Dellatolas G, Bancaud J, Talairach J. Hemispheric lateralization of motor and speech functions after early brain lesion: study of 73 epileptic patients with intracarotid amytal test. *Neuropsychologia*. 1988;26(1):167-72.
43. Satz P. Pathological Left-Handedness: An Explanaory Model. *Cortex*. 1 juin 1972;8(2):121-35.

44. Lee D, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Scott Winstanley F, Possing ET, et al. Functional MRI and Wada studies in patients with interhemispheric dissociation of language functions. *Epilepsy & Behavior*. août 2008;13(2):350-6.
45. Kurthen M, Helmstaedter C, Linke DB, Solymosi L, Elger CE, Schramm J. Interhemispheric dissociation of expressive and receptive language functions in patients with complex-partial seizures: an amobarbital study. *Brain Lang*. nov 1992;43(4):694-712.
46. Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn*. mars 1997;33(2):135-50.
47. Stewart CC, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Rozman ME, Janecek JK, Binder JR. Predictors of language lateralization in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. juill 2014;60:93-102.
48. Rasmussen T, Milner B. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Ann N Y Acad Sci*. 30 sept 1977;299:355-69.
49. Hamberger MJ, Cole J. Language Organization and Reorganization in Epilepsy. *Neuropsychol Rev*. sept 2011;21(3):240-51.
50. Lust JM, Geuze RH, Van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, Bouma A, Groothuis TGG. Differential effects of prenatal testosterone on lateralization of handedness and language. *Neuropsychology*. sept 2011;25(5):581-9.
51. Moffat SD, Hampson E. Salivary testosterone levels in left- and right-handed adults. *Neuropsychologia*. mars 1996;34(3):225-33.
52. Möddel G, Lineweaver T, Schuele SU, Reinholz J, Loddenkemper T. Atypical language lateralization in epilepsy patients. *Epilepsia*. juin 2009;50(6):1505-16.
53. Thom M. Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathol Appl Neurobiol*. août 2014;40(5):520-43.
54. Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*. sept 2003;126(Pt 9):2043-51.
55. Hermann B, Seidenberg M, Lee E-J, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*. janv 2007;13(1):12-20.
56. Reyes A, Kaestner E, Bahrami N, Balachandra A, Hegde M, Paul BM, et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. *Neurology*. 23 avr 2019;92(17):e1957-68.
57. Bauman K, Devinsky O, Liu AA. Temporal lobe surgery and memory: Lessons, risks, and opportunities. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt A):106596.
58. Dossani RH, Missios S, Nanda A. The Legacy of Henry Molaison (1926–2008) and the Impact of His Bilateral Mesial Temporal Lobe Surgery on the Study of Human Memory. *World Neurosurgery*. 1 oct 2015;84(4):1127-35.

59. Steinvorth S, Levine B, Corkin S. Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories: evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia*. 1 janv 2005;43(4):479-96.
60. Penfield W, Mathieson G. Memory: Autopsy Findings and Comments on the Role of Hippocampus in Experiential Recall. *Arch Neurol*. 1 sept 1974;31(3):145-54.
61. Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates: Cognitive Change after Epilepsy Surgery. *Epilepsia*. mai 2011;52(5):857-69.
62. Saling MM. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*. mars 2009;132(Pt 3):570-82.
63. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive Outcomes in Patients with Chronic Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(s2):96-8.
64. Forthoffer N, Brissart H, Tyvaert L, Maillard L. Long-term cognitive outcomes in patient with epilepsy. *Revue Neurologique*. juin 2020;176(6):448-55.
65. Andersson-Roswall L, Engman E, Samuelsson H, Malmgren K. Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: A prospective controlled study. *Neurology*. 15 juin 2010;74(24):1977-85.
66. Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG, Passaro EA. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*. 25 mars 2003;60(6):951-9.
67. Busch RM, Floden DP, Prayson B, Chapin JS, Kim KH, Ferguson L, et al. Estimating risk of word-finding problems in adults undergoing epilepsy surgery. *Neurology*. 29 nov 2016;87(22):2363-9.
68. Busch RM, Hogue O, Kattan MW, Hamberger M, Drane DL, Hermann B, et al. Nomograms to predict naming decline after temporal lobe surgery in adults with epilepsy. *Neurology*. 4 déc 2018;91(23):e2144-52.
69. Pauli C, de Oliveira Thais MER, Guarnieri R, Schwarzbald ML, Diaz AP, Ben J, et al. Decline in word-finding: The objective cognitive finding most relevant to patients after mesial temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2017;75:218-24.
70. Bell B, Hermann B, Seidenberg M, Davies K, Cariski D, Rosenbek J, et al. Ipsilateral Reorganization of Language in Early-Onset Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav*. avr 2002;3(2):158-64.
71. Yucus CJ, Tranel D. Preserved proper naming following left anterior temporal lobectomy is associated with early age of seizure onset. *Epilepsia*. déc 2007;48(12):2241-52.
72. Davies KG, Risse GL, Gates JR. Naming ability after tailored left temporal resection with extraoperative language mapping: Increased risk of decline with later epilepsy onset age. *Epilepsy & Behavior*. sept 2005;7(2):273-8.
73. Hermann B, Davies K, Foley K, Bell B. Visual confrontation naming outcome after standard left anterior temporal lobectomy with sparing versus resection of the superior temporal gyrus: a randomized prospective clinical trial. *Epilepsia*. août 1999;40(8):1070-6.

74. Thompson PJ, Baxendale SA, McEvoy AW, Duncan JS. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure*. juill 2015;29:41-5.
75. Giovagnoli AR, Parente A, Didato G, Manfredi V, Deleo F, Tringali G, et al. The course of language functions after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. *Eur J Neurol*. déc 2016;23(12):1713-21.
76. Vogt VL, Delev D, Grote A, Schramm J, von Lehe M, Elger CE, et al. Neuropsychological outcome after subtemporal versus transsylvian approach for selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy: a randomised prospective clinical trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1057-63.
77. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. Predicting Memory Decline Following Epilepsy Surgery: A Multivariate Approach. *Epilepsia*. nov 2006;47(11):1887-94.
78. Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*. févr 2004;5:45-55.
79. Donos C, Breier J, Friedman E, Rollo P, Johnson J, Moss L, et al. Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2018;59(7):1421-32.
80. Takaya S, Mikuni N, Mitsueda T, Satow T, Taki J, Kinoshita M, et al. Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain*. janv 2009;132(1):185-94.
81. Engman E, Andersson-Roswall L, Samuelsson H, Malmgren K. Serial cognitive change patterns across time after temporal lobe resection for epilepsy. *Epilepsy Behav*. juin 2006;8(4):765-72.
82. Mameniškienė R, Rimšienė J, Puronaitė R. Cognitive changes in people with temporal lobe epilepsy over a 13-year period. *Epilepsy Behav*. 2016;63:89-97.
83. Abdallah, Hélène Brissart, PhD, Natacha Forthoffer, PhD, Sophie Colnat-Coulbois, MD, PhD, Jean-Pierre Vignal, MD, Ludovic Pierson, MS, Olivier Aron, MD, Jacques Jonas, MD, Louise Tyvaert MD, PhD, et al. Stereo-EEG mapping of Basal Temporal Language Area predicts postoperative language outcome. 2019;
84. Deloche G, Hannequin D. Test de dénomination orale d'image: DO 80. Paris, France: ECPA, Les éditions du Centre de psychologie appliquée; 1997. 25 p.
85. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wyns C, et al. L'épreuve de rappel libre / rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) [Internet]. Solal; 2004 [cité 26 févr 2020]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/26018>
86. Rathore C, Jeyaraj MK, Dash GK, Wattamwar P, Baheti N, Sarma SP, et al. Outcome after seizure recurrence on antiepileptic drug withdrawal following temporal lobectomy. *Neurology*. 17 juill 2018;91(3):e208-16.
87. Ives-Deliperi VL, Butler JT. Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: A systematic review of the literature. *Epilepsy & Behavior*. juin 2012;24(2):194-8.

88. Ruff IM, Swanson SJ, Hammeke TA, Sabsevitz D, Mueller WM, Morris GL. Predictors of naming decline after dominant temporal lobectomy: Age at onset of epilepsy and age of word acquisition. *Epilepsy & Behavior*. mars 2007;10(2):272-7.
89. Schwarz M, Pauli E. Postoperative speech processing in temporal lobe epilepsy: functional relationship between object naming, semantics and phonology. *Epilepsy Behav*. déc 2009;16(4):629-33.
90. Branch C, Milner B, Rasmussen T. INTRACAROTID SODIUM AMYTAL FOR THE LATERALIZATION OF CEREBRAL SPEECH DOMINANCE; OBSERVATIONS IN 123 PATIENTS. *J Neurosurg*. mai 1964;21:399-405.
91. Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy & Behavior*. févr 2011;20(2):214-22.
92. Maillard L, Vignal J-P, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*. déc 2004;45(12):1590-9.
93. Isnard J, Taussig D, Bartolomei F, Bourdillon P, Catenoix H, Chassoux F, et al. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol Clin*. févr 2018;48(1):5-13.
94. Bédos Ulvin L, Jonas J, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Thiriaux A, Vignal J-P, et al. Intracerebral stimulation of left and right ventral temporal cortex during object naming. *Brain and Language*. déc 2017;175:71-6.
95. Aron O, Krieg J, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S. Connectivité effective et troubles de langage induits pas la stimulation cérébrale. *Neurophysiologie Clinique*. juin 2019;49(3):188-9.
96. Bowyer SM, Fleming T, Greenwald ML, Moran JE, Mason KM, Weiland BJ, et al. Magnetoencephalographic localization of the basal temporal language area. *Epilepsy & Behavior*. mars 2005;6(2):229-34.
97. Benson N, Hulac DM, Kranzler JH. Independent examination of the Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition (WAIS-IV): what does the WAIS-IV measure? *Psychol Assess*. mars 2010;22(1):121-30.
98. Fossati P, Amar G, Raoux N, Ergis AM, Allilaire JF. Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res*. 27 déc 1999;89(3):171-87.
99. Maillard LG, Tassi L, Bartolomei F, Catenoix H, Dubeau F, Szurhaj W, et al. Stereoelectroencephalography and surgical outcome in polymicrogyria-related epilepsy: A multicentric study. *Ann Neurol*. nov 2017;82(5):781-94.
100. Talairach J, Bancaud J: Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomic-functional stereotactic investigations. *Prog Neurol Surg* 5:297-354. 1973;
101. Jonas J, Rossion B, Brissart H, Frismand S, Jacques C, Hossu G, et al. Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex*. nov 2015;72:140-55.

102. Salado AL, Koessler L, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal J-P, Civit T, et al. sEEG is a Safe Procedure for a Comprehensive Anatomic Exploration of the Insula: A Retrospective Study of 108 Procedures Representing 254 Transopercular Insular Electrodes. *Oper Neurosurg* (Hagerstown). 01 2018;14(1):1-8.
103. Koubeissi MZ, Lesser RP, Sinai A, Gaillard WD, Franaszczuk PJ, Crone NE. Connectivity between Perisylvian and Bilateral Basal Temporal Cortices. *Cerebral Cortex*. 1 avr 2012;22(4):918-25.
104. Elshorst N, Pohlmann-Eden B, Horstmann S, Schulz R, Woermann F, McAndrews MP. Postoperative memory prediction in left temporal lobe epilepsy: The Wada test is of no added value to preoperative neuropsychological assessment and MRI. *Epilepsy & Behavior*. oct 2009;16(2):335-40.
105. Lee PS, Pardini J, Hendrickson R, Destefino V, Popescu A, Ghearing G, et al. Short-term neurocognitive outcomes following anterior temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*. 2016;62:140-6.
106. Alpherts WCJ, Vermeulen J, van Rijen PC, da Silva FHL, van Veelen CWM, on behalf of the Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program. Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery?: A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology*. 22 août 2006;67(4):626-31.
107. Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. mars 2011;7(3):154-64.
108. Janszky J, Ebner A, Kruse B, Mertens M, Jokeit H, Seitz RJ, et al. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Ann Neurol*. juin 2003;53(6):759-67.
109. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaqué I, Renaux-Kieffer V, Moortele PV de, Delalande O, et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere. *Brain*. 1 févr 2002;125(2):361-72.
110. Hermann B, Wyler A, Somes G, Berry A, Dohan F. Pathological Status of the Mesial Temporal Lobe Predicts Memory Outcome from Left Anterior Temporal Lobectomy. *Neurosurgery*. oct 1992;31(4):652-7.
111. Sindou M, Guenot M, Isnard J, Ryvlin P, Fischer C, Mauguière F. Temporo-mesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochir (Wien)*. janv 2006;148(1):39-45.
112. Mikuni N, Miyamoto S, Ikeda A, Satow T, Taki J, Takahashi J, et al. Subtemporal Hippocampectomy Preserving the Basal Temporal Language Area for Intractable Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Preliminary Results. *Epilepsia*. août 2006;47(8):1347-53.
113. Massot-Tarrús A, Mousavi SR, Mirsattari SM. Comparing the Intracarotid Amobarbital Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Language in Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. juill 2017;17(7):54.
114. Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*. avr 2008;49(4):715-20; discussion 720-725.

115. Hamberger MJ. Cortical Language Mapping in Epilepsy: A Critical Review. *Neuropsychol Rev.* 5 déc 2007;17(4):477-89.
116. Jonas J, Maillard L, Frismand S, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Rossion B, et al. Self-face hallucination evoked by electrical stimulation of the human brain. *Neurology.* 22 juill 2014;83(4):336-8.
117. Cabrera OS, Lehericy S, Masson V, Samson S, Dupont S. Adapting a memory fMRI research protocol in clinical routine: Feasibility and results. *Epilepsy & Behavior.* avr 2018;81:49-54.
118. Rolinski R, Austermuehle A, Wiggs E, Agrawal S, Sepeta LN, Gaillard WD, et al. Functional MRI and direct cortical stimulation: Prediction of postoperative language decline. *Epilepsia.* mars 2019;60(3):560-70.
119. Brissart H, Planton M, Bilger M, Bulteau C, Forthoffer N, Guinet V, et al. French neuropsychological procedure consensus in epilepsy surgery. *Epilepsy Behav.* nov 2019;100(Pt A):106522.
120. Nearing K, Madhavan D, Devinsky O. Temporal lobe epilepsy: a progressive disorder? *Rev Neurol Dis.* 2007;4(3):122-7.
121. Mullin JP, Shriver M, Alomar S, Najm I, Bulacio J, Chauvel P, et al. Is SEEG safe? A systematic review and meta-analysis of stereo-electroencephalography–related complications. 2016;16.
122. Chassoux F, Navarro V, Catenoix H, Valton L, Vignal J-P. Planning and management of SEEG. *Neurophysiologie Clinique.* févr 2018;48(1):25-37.
123. Neurosciences et comportements, Neurosciences cognitives, Chapitre 5: Le langage (<http://www.neur-one.fr/langaged.pdf>)
124. <http://lecerveau.mcgill.ca> (partie Communiquer avec des mots)

---

## **RÉSUMÉ DE LA THÈSE**

Nous avons voulu déterminer la valeur prédictive d'une résection du lobe temporal ipsilatérale à l'Aire Basale Temporale du Langage (ABTL) identifiée par les stimulations corticales en Stéréoencéphalographie (SEEG) sur le devenir cognitif à court terme en dénomination et mémoire épisodique verbale. Dans cette étude rétrospective monocentrique, 38 patients ayant eu une SEEG dans un contexte d'épilepsie temporale pharmaco-résistance ont rempli les critères d'inclusion. Parmi eux, 22 ont présenté au moins un site anatomique positif pour le langage déterminé par une perturbation reproductible du langage (anomie ou paraphasie) lors des stimulations de deux contacts contigus lors d'au moins deux sessions à distance (BTLA+). Ces patients étaient ensuite séparés en deux groupes selon le côté de la chirurgie de l'épilepsie : le groupe D (côté Dominant) avait une chirurgie ipsilatérale au côté de l'ABTL, et le groupe ND (côté Non Dominant) avait une chirurgie controlatérale au côté de l'ABTL. Le devenir sur les tests de dénomination et mémoire épisodique verbale était comparé entre ces deux groupes en utilisant les scores obtenus aux évaluations pré et post-opératoires (en moyenne réalisés 16 mois avant la chirurgie, et 7 mois après). Nous avons trouvé un effet de groupe significatif entre le groupe D et ND pour la mémoire épisodique verbale ( $p=0.031$ ) mais pas pour la dénomination ( $p=0.96$ ). Parmi le groupe D, 19% et 54% des patients ont présenté un déclin cliniquement significatif en dénomination et mémoire épisodique verbale respectivement et 14% et 0% avaient une amélioration cliniquement significative respectivement. Parmi ce même groupe, nous observons une association significative entre la résection de l'ABTL et les variations en dénomination et mémoire épisodique verbale ( $p=0.002$  et  $p=0.013$  respectivement). Nous avons identifié deux profils distincts d'évolution sur la dénomination en fonction de la résection de la BTLA (déclin vs absence de changement voire amélioration précoces). La cartographie fonctionnelle du langage par SEEG est une procédure utile pour la détermination de la dominance hémisphérique et pour la prédiction du devenir cognitif postopératoire.

---

## **TITRE EN ANGLAIS**

**Language mapping by Stereoencephalography on the Basal Temporal Cortex: neuropsychological outcome of a cohort of patients operated from temporal lobe epilepsy**

---

**THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2020**

---

**MOTS CLEFS** : aire temporo-basale du langage, stimulations corticales électriques, stéréoencéphalographie, dénomination orale d'objets, mémoire épisodique verbale, lobectomie temporelle antérieure

---

INTITULÉ ET ADRESSE :

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex