Étude du système visuel ventral dans l'épilepsie du lobe temporal à partir d'une nouvelle approche en électrophysiologie

Angélique Volfart

▶ **To cite this version:**

Angélique Volfart. Étude du système visuel ventral dans l'épilepsie du lobe temporal à partir d'une nouvelle approche en électrophysiologie. Sciences cognitives. Université de Lorraine, 2020. Français. NNT : 2020LORR0119 . tel-03021093

HAL Id: tel-03021093
https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03021093

Submitted on 24 Nov 2020

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

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

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-theses-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Ecole Doctorale BioSE (Biologie-Santé-Environnement)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE l'UNIVERSITE DE LORRAINE

Mention : « Sciences de la Vie et de la Santé »

par Angélique VOLFART

Etude du système visuel ventral dans l'épilepsie du lobe temporal à partir d'une nouvelle approche en électrophysiologie

Le 4 novembre 2020 à Nancy

Membres du jury

Rapporteurs:	Mr Sven JOUBERT	Professeur, Université de Montréal, Montréal
	Mr Micah MURRAY	Professeur, Université de Lausanne, Lausanne
Examinateurs:	Mr André MOURAUX	Professeur, Université Catholique de Louvain, Woluwe-Saint-Lambert, Président du jury
	Mr Bruno ROSSION	Directeur de recherche, Université de Lorraine, Nancy, **Directeur de thèse**
	Mme Valérie GOFFAUX	Professeure, Université Catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve, **Co-directrice de thèse**
	Mr Jacques JONAS	Maître de conférences-Praticien Hospitalier, Université de Lorraine, Nancy, **Co-encadrant de thèse**
	Mr Olivier COLLIGNON	Professeur, Université Catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve
	Mme Hélène BRISSART	Docteure, Université de Lorraine, Nancy

CRAN UMR 7039, Université de Lorraine / CNRS, Campus Sciences, Boulevard des Aiguillettes, 54506 Vandœuvre-lès-Nancy, France

Institut de Recherche en Sciences Psychologiques, Université Catholique de Louvain, 10, Place du Cardinal Mercier, Louvain-La-Neuve, Belgique

“*La pierre n'a point d'espoir d'être autre chose que pierre.*

Mais de collaborer, elle s'assemble et devient temple.”

Antoine de Saint Exupéry

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement mes directeur/directrice/encadrant au cours de cette thèse : Bruno Rossion et Jacques Jonas à l'UL, et Valérie Goffaux à l'UCL. Merci de m'avoir permis de réaliser cette thèse dans un environnement convivial et propice au développement de bonnes compétences scientifiques. Merci surtout de m'avoir écoutée, encouragée et soutenue tout au long de ce long travail. Mention spéciale à Jacques, pour sa présence (et sa patience à toute épreuve !) et sans qui je n'aurais jamais pu aller au bout de ce travail.

Je souhaite ensuite remercier les membres de mon jury. Aux professeurs André Mouraux, Sven Joubert, Micah Murray, Hélène Brissart et Olivier Collignon, vont mes sincères remerciements pour avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse, pour m'avoir apporté de nouvelles pistes de réflexions, ainsi que pour leur compréhension et leur flexibilité face au contexte (parfois compliqué) de ma cotutelle.

Je souhaiterais également remercier les membres de mon comité de suivi de thèse en France, que je n'ai pas pu faire participer en tant que membres de mon jury de thèse mais qui m'ont suivi tout au long de mon doctorat. Aux professeur.e.s Stéphanie Caharel et Olivier Després : merci d'avoir accepté de faire partie de ce comité et d'avoir pris de votre temps, chaque année, pour examiner mon travail et me faire part de vos commentaires et suggestions.

Je remercie le CRAN pour m'avoir permis d'effectuer cette thèse en son sein. Merci à Didier Wolf pour m'avoir soutenue dans l'obtention de l'aide à la mobilité DrEAM, qui m'a permis d'effectuer un séjour de 2 mois à l'Université de Cambridge et de poser les bases d'une collaboration qui, je l'espère, sera fructueuse et enrichissante pour le projet Neurosciences des systèmes et de la cognition. Merci à tous mes collègues du pavillon Krug, et notamment Pierre, Samuel, Laurent, Simen, Pauline, Viviana, Sophie pour avoir été à mes côtés pendant ces trois ans. Une pensée spéciale pour Xiaoqian, ma collègue de bureau et amie, qui sera arrivée et repartie en même temps que moi (we arrived together, we will leave together !). Merci également à ma collègue doctorante Stéphanie, qui marche à mes côtés depuis la licence à Strasbourg, et qui m'a aidée à affronter mes premiers cours en tant qu'enseignante à la fac de psycho.

Je remercie l'unité d'épileptologie du Pr Louis Maillard au CHRU de Nancy, pour m'avoir permis d'effectuer mes recherches auprès des patients hospitalisés. Merci à toute l'équipe de médecins, infirmiers et infirmières pour leur aide (et leur patience) pendant les expériences. Bien sûr, je rajoute ici un

remerciement en bonne et due forme à Hélène Brissart, en tant que mon encadrante des premiers jours, grâce à qui tout a commencé. Merci d'avoir prise en stage la jeune étudiante en fin de L2 que j'étais alors, en 2013 (!!), et de m'avoir ensuite supervisée et soutenue tout au long de mon cursus. Surtout, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir présentée à celui qui allait devenir mon directeur de thèse. Une pensée également pour Natacha Forthoffer, pour tous ces moments partagés (surtout autour de bonnes frites ou d'un thé !) depuis la fin de ton master et le début du mien (courage pour ta thèse !).

Je remercie mes collègues de Louvain-La-Neuve, notamment Joan (qui m'a énormément appris et a toujours été disponible pour répondre à mes questions) et Corentin (pour son aide et ses connaissances précieuses dès lors qu'il me fallait utiliser des scripts). Merci à tous de m'avoir conseillée quand j'en avais besoin et de m'avoir guidée dans mon apprentissage de ce qu'est la bonne recherche. A Mme Wollanders également, merci pour votre compétence et pour m'avoir toujours apporté les réponses aux questions que je me posais, de manière rassurante, et dans un temps record !

Merci enfin à ma famille, et plus particulièrement mes parents et mes sœurs qui ont été à mes côtés tout au long de ce travail. Merci aussi à mes amis, pour m'avoir forcée à sortir et à me changer les idées. Surtout merci à toi, Julie, qui a toujours cru en moi. Enfin, un immense merci à mon compagnon pour sa présence, son écoute et sa patience, surtout dans les derniers moments les plus difficiles de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 13

CADRE GENERAL DE LA THESE 15

1. INTRODUCTION 17

1.1. LA RECONNAISSANCE DES VISAGES 18

1.1.1. Processus cognitifs sous-tendant la reconnaissance des visages 20

1.1.2. La neuropsychologie, première approche pour évaluer les troubles de reconnaissance des visages 25

(a) Historique 26

(b) Apport de la prosopagnosie dans la compréhension des bases fonctionnelles et cérébrales de la reconnaissance des visages 28

1.1.3. Avènement des approches en électrophysiologie et neuroimagerie fonctionnelle 34

(a) Electrophysiologie 34

(b) Neuroimagerie fonctionnelle 40

1.2. DE LA RECONNAISSANCE VISUELLE A LA MEMOIRE SEMANTIQUE : LE ROLE DES REGIONS TEMPORALES ANTERIEURES 43

1.2.1. Neuropsychologie des troubles sémantiques et leur lien avec les régions temporales antérieures 43

1.2.2. Organisation cérébrale de la mémoire sémantique 49

1.3. OBJECTIFS DE LA THESE 53

1.4. NOTRE APPROCHE 54

1.4.1. La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS) 55

1.4.2. Apports de l'épilepsie du lobe temporal 61

2. EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DE LA RECONNAISSANCE DES VISAGES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL 63

INTRODUCTION 63

3. APPORT DES ETUDES DE CAS DANS LA COMPREHENSION DES MECANISMES DE RECONNAISSANCE DES VISAGES : INTERET DE COUPLER L'ELECTROPHYSIOLOGIE A LA NEUROPSYCHOLOGIE 83

INTRODUCTION 83

4. APPORT DES ENREGISTREMENTS INTRACEREBRAUX COUPLES A LA FPVS DANS L'IDENTIFICATION DES REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LA RECONNAISSANCE DES VISAGES FAMILIERS 141

4.1. INTRODUCTION 141

4.2. MATERIELS ET METHODES 145

4.2.1. Etude des réponses de discrimination des visages célèbres parmi des visages inconnus 146

(a) Participants 146

(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG 146

(c) Stimuli et procédure expérimentale 147

(d) Analyse des données SEEG 150

(e) Localisation anatomique des contacts individuels 151

4.2.2. Comparaison des réponses de discrimination de visages célèbres et des réponses de discrimination de visages inconnus 153

(a) Participants 153

(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG 153

(c) Stimuli et procédure expérimentale 153

(d) Analyse des données SEEG 155

(e) Localisation anatomique des contacts individuels 156

4.3. RESULTATS 157

4.3.1. Réponses électrophysiologiques de discrimination des visages célèbres parmi des visages inconnus dans le VOTC et les structures médiales 157

(a) Distribution des réponses significatives dans le VOTC et les structures médiales 159

(b) Quantification de l'amplitude des réponses significatives 163

4.3.2. Comparaison de la distribution des réponses de discrimination de visages célèbres et de celle des réponses de discrimination de visages inconnus 170
(a) Distribution des réponses significatives dans le VOTC et les structures médiales 171
(b) Quantification et comparaison des réponses électrophysiologiques dans les deux paradigmes 176
4.4. DISCUSSION 180
4.4.1. Rôle des structures antérieures et médiales dans la discrimination entre visages familiers et visages inconnus 181
(a) Rôle de l'hippocampe 182
(b) Rôle de l'amygdale 184
(c) Rôle du pôle temporal 185
(d) Rôle du cortex temporal antérieur ventral 187
4.4.2. Distribution temporale postérieure et antérieure des réponses de discrimination de visages familiers ou inconnus 189
(a) Le lobe temporal antérieur est impliqué dans la discrimination individuelle des visages 189
(b) Le lobe temporal postérieur joue un rôle dans la reconnaissance de visages familiers 191
4.4.3. Limitations potentielles et futures extensions 194
5. ETUDE DES MECANISMES D'ASSOCIATION ENTRE UN VISAGE ET UN NOM EN EEG DE SCALP ET EN SEEG 197
INTRODUCTION 197
6. DE LA RECONNAISSANCE VISUELLE A LA MEMOIRE SEMANTIQUE : ADAPTER L'APPROCHE FPVS A L'ETUDE DES PROCESSUS DE CATEGORISATION SEMANTIQUE 245
6.1. INTRODUCTION 245
6.2. MATERIELS ET METHODES 249
6.2.1. EEG de scalp 249
(a) Participants 249
(b) Stimuli 250
(c) Procédure expérimentale 251
(d) Analyse des données électrophysiologiques 253

(e) Analyses statistiques 256
6.2.2. EEG intracérébral 256
(a) Participants 256
(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG 256
(c) Stimuli et procédure expérimentale 257
(d) Analyse des données SEEG 257
(e) Localisation anatomique des contacts individuels 258
6.3. RESULTATS 259
6.3.1. EEG de scalp 259
(a) Synchronisation des réponses électrophysiologiques sur la fréquence de stimulation visuelle 259
(b) Réponses électrophysiologiques de catégorisation sémantique 261
(c) Comparaison des réponses électrophysiologiques selon le contraste 263
(d) Comparaison des réponses oddball selon la nature des stimuli oddball (vivant vs. non-vivant) 266
6.3.2. EEG intracérébral 270
(a) Distribution des réponses significatives le long de la voie visuelle ventrale 271
(b) Quantification des réponses significatives 273
6.4. DISCUSSION 275
6.4.1. Latéralisation des réponses de catégorisation sémantique de mots 276
6.4.2. Différences topographiques selon la nature des stimuli oddball 277
6.4.3. Structures cérébrales impliquées dans la catégorisation sémantique de mots écrits 279
6.4.4. Limitations potentielles et futures extensions 281
7. DISCUSSION GENERALE 283
7.1. HIERARCHISATION PROGRESSIVE DE LA RECONNAISSANCE VISUELLE DANS LES REGIONS TEMPORALES POSTERIEURES ET ANTERIEURES : AU-DELA D'UNE STRICTE DICHOTOMIE PERCEPTION/MEMOIRE 287
7.2. LATERALISATION DES PROCESSUS DE RECONNAISSANCE VISUELLE : VERS UN RESEAU BILATERAL DANS LES REGIONS TEMPORALES ANTERIEURES VENTRALES 294
7.3. VALIDITE DE L'APPROCHE SEEG/FPVS ET DU MODELE DU PATIENT EPILEPTIQUE 300
7.4. RELATION ENTRE LES REPONSES ENREGISTREES EN EEG DE SCALP ET EN SEEG 307

8. CONCLUSION 311

9. PERSPECTIVES 313

ANNEXE 315

BIBLIOGRAPHIE 319

LISTE DES ABREVIATIONS

ATL : anterior temporal lobe (lobe temporal antérieur)

AMG : amygdale

APPvs : variant sémantique de l'aphasie primaire progressive

ECoG : électrocorticographie

EEG : électroencéphalographie

FFT : Fast Fourier Transform (transformée de Fourier)

FPVS : Fast Periodic Visual Stimulation (stimulation visuelle périodique rapide)

HIPP : hippocampe

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MTLE : mesial temporal lobe epilepsy (épilepsie du lobe temporal antérieur et médial)

MVPA : multivoxel pattern analysis

OCC : lobe occipital

PTL : posterior temporal lobe (lobe temporal postérieur)

ROI : regions of interest (régions d'intérêt)

rTMS : repetitive transcranial magnetic stimulation (stimulation magnétique transcrânienne répétée)

SEEG : stéréo- électroencéphalographie

SNR : signal-to-noise ratio (ratio signal sur bruit)

TEP : tomographie par émission de positons

TP : temporal pole (pôle temporal)

TR : Temps de Réponse

VOTC : Ventral Occipito-Temporal Cortex (cortex ventral occipito-temporal)

CADRE GENERAL DE LA THESE

Le but de cette thèse est de mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance visuelle mis en œuvre au sein de la voie visuelle ventrale, incluant les régions occipitales et temporales dans leur partie inférieure. Plus précisément, nous nous efforcerons d'apporter un nouvel éclairage sur le rôle des structures temporales postérieures et antérieures dans la mise en œuvre des mécanismes de reconnaissance visuelle et de mise en lien d'un stimulus visuel avec la mémoire sémantique.

A cette fin, cette thèse s'appuie sur une approche multimodale intégrant la neuropsychologie et l'enregistrement de l'activité cérébrale en électroencéphalographie de scalp ou intracérébrale combiné avec une approche originale en stimulation visuelle périodique rapide. Jusqu'à présent, les recherches utilisant cette approche de stimulation périodique se sont essentiellement intéressées à l'étude des processus de discrimination de visages non-familiers. Cette thèse étend cette approche à d'autres objets visuels (ici, visages célèbres, noms célèbres, et mots de catégories sémantiques différentes) afin d'étudier leurs représentations le long de la voie visuelle ventrale et de clarifier leur nature, leur localisation et leur latéralisation hémisphérique.

1. INTRODUCTION

La vision est la modalité sensorielle la plus importante chez l'Homme, dans la mesure où la grande majorité de nos interactions quotidiennes avec le monde environnant repose sur cette modalité (Viberg, 2009; San Roque *et al.*, 2014; Majid *et al.*, 2018). Grâce à la vision, l'être humain se forge une représentation du monde extérieur qui lui permettra, en un clin d'œil, de reconnaître le visage de ses congénères, lire un mot ou encore percevoir la distance entre lui et chaque objet de son environnement.

Le système visuel humain se divise en deux voies de traitement qui partent du lobe occipital, siège du cortex visuel primaire, et qui sont ensuite séparées selon la nature des informations à traiter (Goodale & Milner, 1992; Ungerleider & Haxby, 1994). La voie visuelle dorsale s'étend vers les régions du lobe pariétal et est spécialisée dans la perception des relations spatiales et la mise en œuvre d'actions. Elle est sollicitée par exemple pour attraper un objet ou localiser sa position dans l'espace. La voie visuelle ventrale, au centre de ce travail de thèse, met en jeu un réseau d'aires cérébrales s'étendant vers les régions temporales antérieures. Cette voie de traitement est spécialisée dans la reconnaissance des objets perçus par la modalité visuelle.

Considérée comme hiérarchique, l'organisation au sein de la voie visuelle ventrale consiste en la transformation de signaux visuels de bas niveau (contrastes, contours, couleurs, etc…) en des représentations de haut niveau (Ungerleider & Haxby, 1994; voir aussi Kravitz *et al.*, 2013), particulièrement importantes pour nos interactions au quotidien, qu'elles soient avec notre environnement (lecture, identification et reconnaissance d'objets ou de lieux…) ou nos pairs (détection et identification de visages, d'expressions émotionnelles…).

Parmi les objets visuels traités par et reconnus grâce à la voie visuelle ventrale, les visages occupent une place unique en tant que stimuli sociaux, et véhiculent de nombreuses informations sur la personne en face de nous. Pour cette raison, les stimuli visages seront au centre de cette thèse, comme points d'entrée pour accéder à un large éventail de processus cognitifs, allant de la discrimination d'identités à l'activation de représentations sémantiques, et mieux comprendre le rôle de la voie ventrale et notamment du lobe temporal dans ces différents processus.

Dans la première partie de cette introduction, nous décrirons les mécanismes cognitifs mis en jeu lors de la reconnaissance d'un visage, avant de poursuivre sur les différentes approches méthodologiques ayant contribué à l'identification des régions cérébrales nécessaires et/ou impliquées dans ce type de processus. Dans une seconde partie, nous utiliserons les visages comme stimuli pour aborder le lien entre reconnaissance visuelle et mémoire sémantique, avant de nous intéresser à cette dernière et à ses bases cérébrales de manière plus générale.

1.1. La reconnaissance des visages

En tant qu'animal social, l'être humain est en permanence exposé aux visages de ses pairs. A partir d'un visage, de nombreuses informations, telles que l'âge, le genre, l'identité, l'expression faciale, etc…, peuvent être extraites, ce qui en fait le stimulus visuel le plus fiable pour identifier une personne. En effet, bien que suivants le même schéma d'organisation (deux yeux situés de part et d'autre du nez et au-dessus de la bouche), la morphologie des traits faciaux humains et leurs relations les uns par rapport aux autres sont extrêmement variables, contrairement aux autres membres du corps humain ou aux visages d'autres espèces animales. Par exemple, alors que la largeur d'une main humaine sera fortement liée à sa longueur, aucune relation morphologique n'est retrouvée

entre les traits faciaux humains (Sheehan & Nachman, 2014), rendant chaque visage unique.

Bien que sollicitée au quotidien, la reconnaissance des visages est une fonction cérébrale très complexe qui engage plusieurs processus (Rossion, 2014a): la détection du visage, la discrimination de l'identité et la *re*connaissance de la personne en tant que telle. Dans un premier temps, avant d'identifier un visage, il faut d'abord détecter sa présence dans l'environnement, c'est-à-dire discriminer le visage par rapport aux autres objets visuels. Il s'agit dans un second temps d'être capable de discriminer différents visages les uns des autres, c'est-à-dire percevoir les éléments visuels propres à chacun, mais aussi d'être capable de généraliser cette discrimination à travers d'autres exemplaires du même visage (par exemple, plusieurs photos d'une même personne prises dans des contextes et à des moments différents). Enfin, dans un troisième temps, il est nécessaire de mettre en lien le visage perçu avec les informations stockées en mémoire épisodique et sémantique, c'est-à-dire savoir si la personne est familière ou non (qu'elle soit célèbre ou connue personnellement) et y associer tous les éléments connus à son sujet (son nom, sa profession, ses traits de personnalité, les souvenirs en lien avec elle, etc…). Cette dernière étape se trouve à l'interface entre la reconnaissance visuelle et la mémoire, notamment sémantique, que nous aborderons plus tard.

Savoir différencier les visages les uns des autres et les identifier est une fonction essentielle aux interactions sociales, et pour laquelle l'être humain est à la fois précis et rapide. Ainsi, il nous suffit de 100 ms pour détecter un visage humain dans une scène visuelle (Crouzet *et al.*, 2010), de 130 ms pour différencier un visage d'un autre (Jacques & Rossion, 2006; voir aussi Rossion, 2014a) et de 140 à 200 ms pour déterminer s'il est familier ou non (Caharel *et al.*, 2014; Barragan-Jason *et al.*, 2015; Visconti di Oleggio Castello & Gobbini, 2015). Preuve de l'importance des visages pour l'espèce humaine, la

capacité de détecter un visage dans une scène visuelle est déjà présente très tôt chez le nourrisson (de Heering & Rossion, 2015; voir aussi McKone *et al.*, 2009).

A contrario, les autres espèces de primates non-humains et particulièrement le macaque, souvent utilisé comme modèle pour étudier les mécanismes cérébraux de la reconnaissance des visages, ne sont pas aussi performantes que l'Homme dans ce domaine. Ainsi, il faudra un entraînement intensif (plusieurs centaines d'essais) pour permettre aux macaques d'obtenir une performance satisfaisante à une tâche d'appariement de deux photographies représentant le même individu (même si les deux photographies sont strictement identiques; Parr *et al.*, 2000, 2008). Par ailleurs et contrairement aux humains, les macaques ne présentent pas d'avantage pour réaliser une tâche avec des visages à l'endroit par rapport à des visages à l'envers (Parr *et al.*, 2008) ou avec des visages familiers par rapport à des visages inconnus (Micheletta *et al.*, 2015), ce qui suggère que leur manière de traiter les visages serait qualitativement différente de celle de l'Homme (voir aussi Rossion & Taubert, 2018). Pour cette raison, il est nécessaire d'étudier directement la reconnaissance des visages telle que traitée par le système visuel humain afin d'arriver à une connaissance fiable de ce domaine et mieux comprendre les processus cognitifs mis en œuvre.

1.1.1. Processus cognitifs sous-tendant la reconnaissance des visages

Un aspect cognitif important du traitement des visages repose sur la manière dont les visages sont perçus par le système visuel humain. Traditionnellement, deux grandes hypothèses s'affrontent dans ce domaine : (1) celle du traitement analytique, et (2) celle du traitement holistique (voir Rossion, 2014a).

L'hypothèse du traitement analytique suppose que la perception d'un visage est sous-tendue par l'analyse indépendante des différents éléments faciaux (yeux, sourcils,

nez, bouche, etc…) (Schyns *et al.*, 2003; Issa & DiCarlo, 2012), menant certains auteurs à affirmer qu'un visage entier ne représente que la simple somme de ses parties (Gold *et al.*, 2012, 2014; Pinna & Deiana, 2019). Cette théorie se fonde sur l'observation répétée que certains éléments faciaux, notamment les yeux ou la bouche, sont plus fiables et/ou pertinents que d'autres lors de la réalisation de tâches impliquant des visages (Ellis, 1975; Davies *et al.*, 1977; Schyns *et al.*, 2002; Sadr *et al.*, 2003; Smith *et al.*, 2005). Par exemple, la bouche sera un élément facial plus informatif pour réaliser une tâche demandant d'identifier des émotions, alors qu'une zone plus large, incluant les yeux et la bouche, est nécessaire pour réussir une tâche d'identification d'un visage (Gosselin & Schyns, 2001; Schyns *et al.*, 2002). De même, il a été montré que les éléments faciaux diagnostiques pour la catégorisation de différentes expressions faciales (joie, peur, colère,…) varient fortement selon l'expression présentée (Smith *et al.*, 2005) (**Figure 1**).

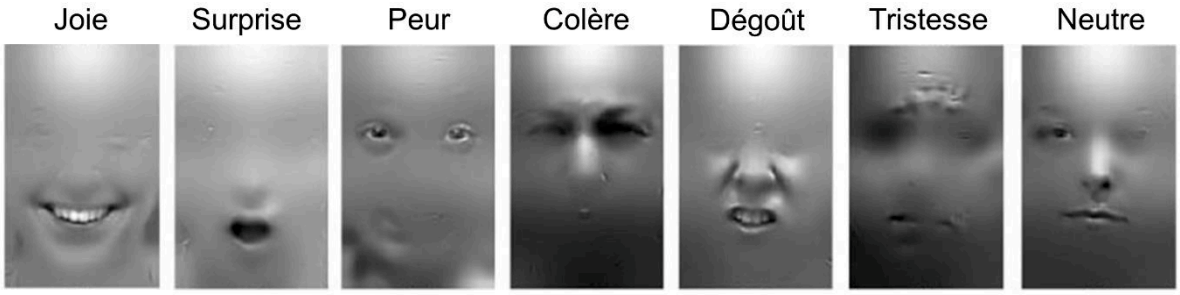


Figure 1. Représentation des éléments faciaux les plus importants pour discriminer chaque expression faciale chez l'Homme. En suivant la technique des « bulles » (voir Gosselin & Schyns, 2001), chaque visage présenté est aléatoirement divisé en plusieurs régions qui sont soit révélées (bulles montrant l'image non filtrée), soit masquées (partie filtrée). Dans cette expérience de Smith et al. (2005), le participant doit déterminer quelle expression faciale est représentée sur chaque image. Le taux de bonnes réponses selon la localisation des bulles révélées sur chaque visage est ensuite pris en compte pour déterminer les éléments faciaux nécessaires à la catégorisation correcte de chaque émotion. Cette expérience met en avant les différentes zones faciales utilisées selon le type d'expression présenté. Adapté de Smith et al. (2005).

L'hypothèse du traitement holistique s'inspire quant à elle de la théorie de la Gestalt, courant psychologique du début du XX^{ème} siècle selon lequel, dans le domaine de la perception visuelle, le tout est différent de la somme de ses parties (voir Wagemans, Elder, *et al.*, 2012; Wagemans, Feldman, *et al.*, 2012 pour une revue sur la théorie de la Gestalt). Certains chercheurs s'intéressant à la reconnaissance des visages ont ainsi émis l'hypothèse que ces derniers seraient perçus et représentés dans le cerveau en tant qu'un tout, une unité globale, ne dépendant pas nécessairement de la représentation explicite de chacune de ses parties (Tanaka & Farah, 1993; Farah *et al.*, 1998). Autrement dit, et contrairement à ce qui est postulé par les auteurs défendant l'hypothèse du traitement analytique, la perception d'un visage serait plus que la simple somme de ses éléments (Sergent, 1984; Yovel *et al.*, 2005; Shen & Palmeri, 2015) et reposerait sur l'intégration simultanée des multiples éléments faciaux en une représentation unique (Rossion, 2008, 2013). Un excellent exemple permettant d'illustrer cette hypothèse est celui des portraits du peintre Arcimboldo, dans lesquels des végétaux sont agencés de telle manière à former un visage humain (**Figure 2**). Pris indépendamment, aucun élément du tableau ne peut être relié à un trait facial typique, comme un œil ou une bouche, mais la disposition globale de tous les éléments est néanmoins perçue comme étant celle d'un visage humain.

Figure 2. *Vertumne*, œuvre du peintre Giuseppe Arcimboldo (1590). Dans ce portrait représentant le buste d'un homme, chaque élément individuel ne peut être perçu comme un trait facial humain. La représentation du visage émerge de l'agencement de tous les éléments en un tout, une unité globale qui permet de donner du sens à ce qui est perçu.

Plusieurs effets cognitifs, répliqués à de nombreuses reprises dans la littérature, renforcent l'hypothèse d'un traitement holistique des visages. Parmi eux, l'effet d'illusion composite des visages illustre bien l'interdépendance des multiples éléments faciaux (Young *et al.*, 1987; Hole, 1994; Rossion, 2013; Murphy *et al.*, 2017). Dans l'étude princeps ayant mis en évidence cet effet, Young et ses collègues (1987) ont montré que la superposition de la moitié supérieure d'un visage célèbre sur la moitié inférieure d'un autre visage célèbre donnait l'impression qu'un tout nouveau visage, inconnu, était créé. Cette illusion n'avait pas lieu si les deux moitiés de visages n'étaient pas alignées. D'autres auteurs ont démontré par la suite que cet effet s'appliquait également aux visages inconnus dans le contexte d'une tâche d'appariement : ainsi, la présentation de deux moitiés supérieures identiques, associées à deux moitiés inférieures différentes, crée l'illusion de deux visages différents et donne l'impression que les deux moitiés supérieures, pourtant identiques sur le plan perceptif, sont différentes (Hole, 1994; Rossion, 2013; Rossion & Retter, 2015; Zhao & Bülthoff, 2017). Cependant, si les moitiés supérieures et inférieures ne sont pas alignées l'une par rapport à l'autre, l'illusion se brise et il est aisé de remarquer que les deux moitiés supérieures sont en fait identiques (**Figure 3**). L'effet composite met ainsi en avant l'aspect automatique du traitement des visages, perçus par le système visuel comme des unités globales plutôt que comme la somme de leurs différents éléments.

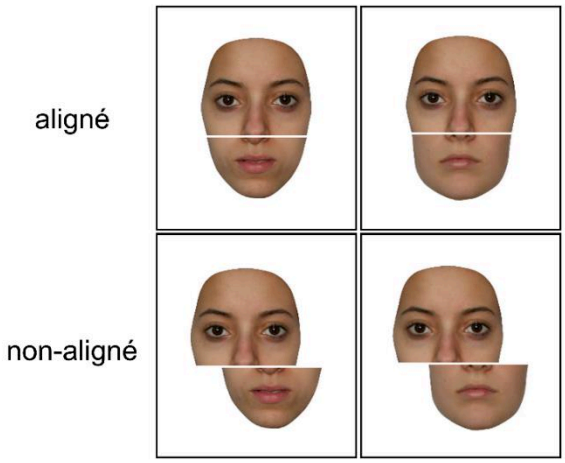


Figure 3. Illustration de l'effet d'illusion composite des visages. Les deux moitiés supérieures, pourtant strictement identiques, sont perçues comme différentes car alignées sur des moitiés inférieures différentes. Lorsque les moitiés supérieures et inférieures ne sont pas alignées, l'illusion se brise et l'observateur peut clairement voir que les deux moitiés supérieures sont identiques. Adapté de Busigny et al. (2010).

Un autre effet cognitif allant dans le sens de l'hypothèse du traitement holistique est l'effet d'inversion des visages. Nous en reparlerons plus tard comme d'un marqueur permettant de s'assurer de l'aspect typique ou non des performances en reconnaissance des visages (voir partie 2.). Mis en évidence dans les années 1960, cet effet se définit par la diminution des performances lors de la réalisation de tâches impliquant des visages lorsque ceux-ci sont présentés à l'envers, comparativement à une présentation classique à l'endroit (Hochberg & Galper, 1967; Yin, 1969; Freire *et al.*, 2000; Goffaux & Rossion, 2007; Rossion, 2008, 2009). Une explication plausible de cet effet d'inversion repose sur l'hypothèse qu'inverser un visage aurait pour conséquence d'empêcher le traitement holistique, forçant le système visuel à dépendre d'une analyse plus locale, élément par élément (Farah *et al.*, 1995; Rossion, 2008, 2009). Inhabituelle pour le système visuel expert dans la perception de l'interdépendance entre les différents éléments d'un visage à l'endroit, cette manipulation de l'orientation entrainerait alors une baisse des performances comportementales. Cette idée est renforcée par de nombreuses études, montrant par exemple que si l'encodage des visages est manipulé dans le but de favoriser un traitement analytique dès le départ (présenter séparément le contour du visage, puis les yeux, puis le nez, puis la bouche, plutôt que présenter le visage entier d'emblée), alors l'effet d'inversion disparaît (Tanaka & Farah, 1993; Farah *et al.*, 1995; Van Belle *et al.*, 2010; Tanaka *et al.*, 2019; voir aussi Leder & Carbon, 2004). Par ailleurs, l'effet d'illusion composite des visages, reflet du traitement holistique de ces stimuli visuels, ne se produit pas lorsque les visages sont présentés à l'envers (Young *et al.*, 1987; Hole, 1994; Murphy *et al.*, 2017; voir aussi Rossion, 2008). De manière intéressante, cet effet d'inversion est bien plus important pour les visages que pour d'autres objets visuels (par exemple, maisons, avions, voitures; Yin, 1969; Busigny & Rossion, 2010) (**Figure 4**), ce qui suggère

que le type de traitement cognitif mis en œuvre lors de la reconnaissance des visages serait différent de celui utilisé pour les autres objets visuels.

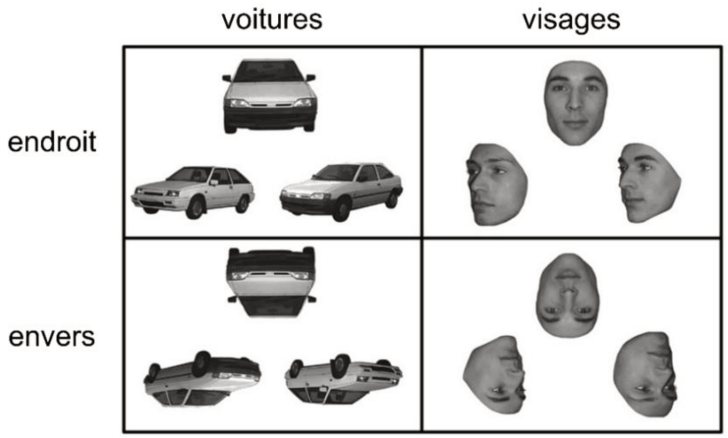


Figure 4. Illustration de l'effet d'inversion. Ici, la tâche du participant est de déterminer laquelle des deux propositions du dessous partage la même identité que l'image du dessus. L'inversion des visages rend la tâche beaucoup plus difficile, ce qui n'est pas le cas avec les voitures. Concrètement, l'effet d'inversion des visages se manifeste par une diminution du taux de bonnes réponses et une augmentation des temps de réponse pour les visages inversés par rapport aux visages présentés à l'endroit. Adapté de Busigny & Rossion (2010).

Après avoir souligné le caractère unique de la reconnaissance des visages au sein du cerveau humain et les processus cognitifs spécifiques à sa mise en œuvre, nous allons désormais nous intéresser aux bases cérébrales sous-jacentes, en décrivant par ordre chronologique les principales méthodologies utilisées jusqu'alors et leurs apports.

1.1.2. La neuropsychologie, première approche pour évaluer les troubles de reconnaissance des visages

La neuropsychologie, spécialité du domaine plus général de la psychologie, peut être définie comme la discipline s'intéressant aux rapports entre le fonctionnement du cerveau et les fonctions cognitives, émotionnelles et comportementales. Avant que l'avènement des approches en électrophysiologie et neuroimagerie fonctionnelle ne permette une étude approfondie des structures cérébrales impliquées dans la reconnaissance des visages, la neuropsychologie fut la première discipline à s'intéresser

aux cas cliniques de patients rapportant des troubles dans ce domaine, et ceci dès le XIX^{ème} siècle.

(a) Historique

Le premier cas rapporté est celui d'un homme se plaignant d'une impossibilité à reconnaître les visages (Wigan, 1844). L'auteur écrit alors : « *Il pouvait discuter avec une personne pendant une heure, mais après un intervalle d'une journée, était incapable de la reconnaître de nouveau. C'était même le cas pour ses amis avec lesquels il était engagé dans des transactions commerciales : il pensait ne les avoir jamais vus.* […] *Ce n'est qu'après avoir entendu leur voix qu'il pouvait reconnaître les hommes avec qui il avait pourtant de fréquentes discussions.* » (traduction du livre original de Wigan, 1844, p. 170). Toutefois à cette époque, la description de ce cas est très succincte et aucune information n'est donnée sur l'origine possible des troubles.

Cette observation dans la littérature fut suivie de la description d'un autre cas clinique, vingt ans plus tard, par Quaglino et Borelli en 1867, contenant cette fois plus d'informations quant à l'étiologie des troubles (Quaglino & Borelli, 1867; voir Della Sala & Young, 2003 pour une traduction de l'article italien d'origine en anglais). Quaglino et Borelli décrivent ainsi le cas du patient LL, âgé de 54 ans, examiné après un accident vasculaire cérébral impliquant probablement l'hémisphère droit et présentant depuis lors des troubles de reconnaissance des visages. On retrouve dans cet article la description suivante : « *Le patient n'était plus capable de reconnaître le visage des personnes familières.* » (traduction de l'article de Quaglino & Borelli, 1867, tel que rapporté par Della Sala & Young, 2003, p. 3). Par ailleurs, l'acuité visuelle du patient LL était amplement préservée, ce qui suggère que l'origine de ses déficits ne se trouvait pas dans les premières étapes, sensorielles, du traitement visuel mais bien à une étape ultérieure.

Le terme de « prosopagnosie » (composé du grec '*prosopon'*, visage et '*a-gnosia*', absence de reconnaissance) ne fut proposé que bien plus tard, en 1947, par Bodamer, pour désigner les troubles de reconnaissance des visages survenant à la suite d'une lésion cérébrale. Ce neurologue allemand du XX^{ème} siècle rapporte alors deux cas de prosopagnosie survenue chez des soldats après une blessure à la tête reçue au cours de la 2nde guerre mondiale (Bodamer, 1947; voir aussi Ellis & Florence, 1990). Il décrit ainsi par exemple un de ses patients : « *Il s'était fait photographier avec trois de ses camarades, mais ne pouvait plus se reconnaître par la suite sur cette photo, ne pouvant s'identifier qu'à l'aide d'un élément spécifique sur ses vêtements.* » (traduction de l'article original de Bodamer, 1947, p. 16). De manière intéressante, les patients décrits par Bodamer présentaient des lésions bilatérales au niveau du lobe occipital, suggérant une implication de ces régions cérébrales postérieures dans le traitement des visages.

On trouve aujourd'hui dans la littérature la définition de la prosopagnosie acquise comme étant une forme particulière d'agnosie visuelle se caractérisant par l'incapacité à reconnaître les visages à la suite d'une lésion cérébrale, malgré la préservation des capacités visuelles de bas niveau et des autres capacités cognitives (notamment l'efficience intellectuelle mais aussi la mémoire) (Mayer & Rossion, 2007; Rossion, 2014a). Parmi les trois types de processus mis en jeu lors du traitement des visages (décrits plus haut), la détection d'un visage dans une scène visuelle apparaît préservée chez les patients présentant une prosopagnosie (Busigny *et al.*, 2010; Rossion *et al.*, 2011; Liu-Shuang *et al.*, 2016), ce qui n'est pas le cas de la discrimination de l'identité ou de la *re*connaissance d'un visage familier. La reconnaissance des personnes reste toutefois possible au moyen d'autres éléments, comme par exemple la voix, la démarche, le type de vêtements ou de coiffure (Mayer & Rossion, 2007; Rossion, 2014a; Corrow *et al.*, 2016).

Depuis l'apparition du terme de prosopagnosie au siècle dernier, de nombreux auteurs se sont intéressés aux patients présentant ce type de troubles, saisissant l'opportunité unique d'étudier, par leur dysfonctionnement, les mécanismes fonctionnels et cérébraux impliqués dans la reconnaissance des visages, et posant ainsi les bases de nos connaissances actuelles dans ce domaine (Hécaen & Angelergues, 1962; Tzavaras *et al.*, 1970; Meadows, 1974; Damasio *et al.*, 1982; De Renzi *et al.*, 1991; Barton *et al.*, 2002; Rossion, Caldara, *et al.*, 2003; Barton, 2008a; Riddoch *et al.*, 2008; Busigny *et al.*, 2010; Susilo *et al.*, 2013; Busigny *et al.*, 2014; voir aussi Rossion, 2014a; Corrow *et al.*, 2016).

(b) Apport de la prosopagnosie dans la compréhension des bases fonctionnelles et cérébrales de la reconnaissance des visages

L'un des principaux intérêts de l'étude des patients présentant une prosopagnosie acquise repose sur la possibilité d'observer l'effet d'une lésion des régions impliquées dans la reconnaissance des visages sur la manière dont le système visuel traite ces derniers. Ainsi, alors que de nombreuses preuves renforcent l'hypothèse d'un traitement holistique des visages chez le sujet typique (voir partie 1.1.1.), les études menées auprès de patients prosopagnosiques mettent en évidence une altération de ce type de traitement (Levine & Calvanio, 1989; Sergent & Villemure, 1989; Saumier *et al.*, 2001; Busigny *et al.*, 2010; Ramon *et al.*, 2016; voir aussi Rossion, 2014a). Les effets cognitifs typiquement associés au traitement holistique, comme l'effet d'illusion composite ou l'effet d'inversion des visages, sont absents chez ces patients (Busigny *et al.*, 2010 [patient GG], 2014 [patient LR]; Busigny & Rossion, 2010 [patient PS]; Ramon *et al.*, 2010 [patient PS]). Les éléments faciaux ne sont plus perçus comme interdépendants par les patients prosopagnosiques, pour qui la perception du tout n'apparaît plus supérieure à la somme

de ses parties et reflète plutôt une analyse isolée de chaque élément facial (Boutsen & Humphreys, 2002; Van Belle *et al.*, 2010; voir aussi Rossion, 2014a).

Un bon exemple pour illustrer cette différence entre sujets typiques et patients prosopagnosiques dans leur manière d'analyser les visages vient des études s'étant intéressées au pattern de fixations oculaires. D'un côté, les sujets typiques confrontés à un visage fixent leur regard sur les éléments faciaux principaux (notamment les yeux) ou sur un point central (au milieu du nez, juste en-dessous des yeux) leur permettant un aperçu global du visage (Peterson & Eckstein, 2012; Fiset *et al.*, 2017; Royer *et al.*, 2018). De l'autre, les sujets prosopagnosiques présentent un pattern de fixations oculaires très différent, se focalisant par exemple sur la bouche (Caldara *et al.*, 2005; Bukach *et al.*, 2006; Orban de Xivry *et al.*, 2008; Van Belle *et al.*, 2011; Fiset *et al.*, 2017) ou sur d'autres éléments faciaux inhabituels comme les cheveux ou les joues (Barton *et al.*, 2007; Stephan & Caine, 2009) (**Figure 5**). Mis bout à bout, ces résultats suggèrent que les troubles de reconnaissance des visages qui définissent la prosopagnosie sont causés par l'impossibilité d'obtenir une représentation unifiée, globale des visages. Ces études montrent ainsi que l'expertise de l'Homme pour reconnaître les visages repose sur sa capacité à les percevoir comme un tout plutôt que comme un assemblage d'éléments, et renforcent l'hypothèse du traitement holistique comme étant le mode de traitement par défaut utilisé par le système visuel lors de la reconnaissance des visages.

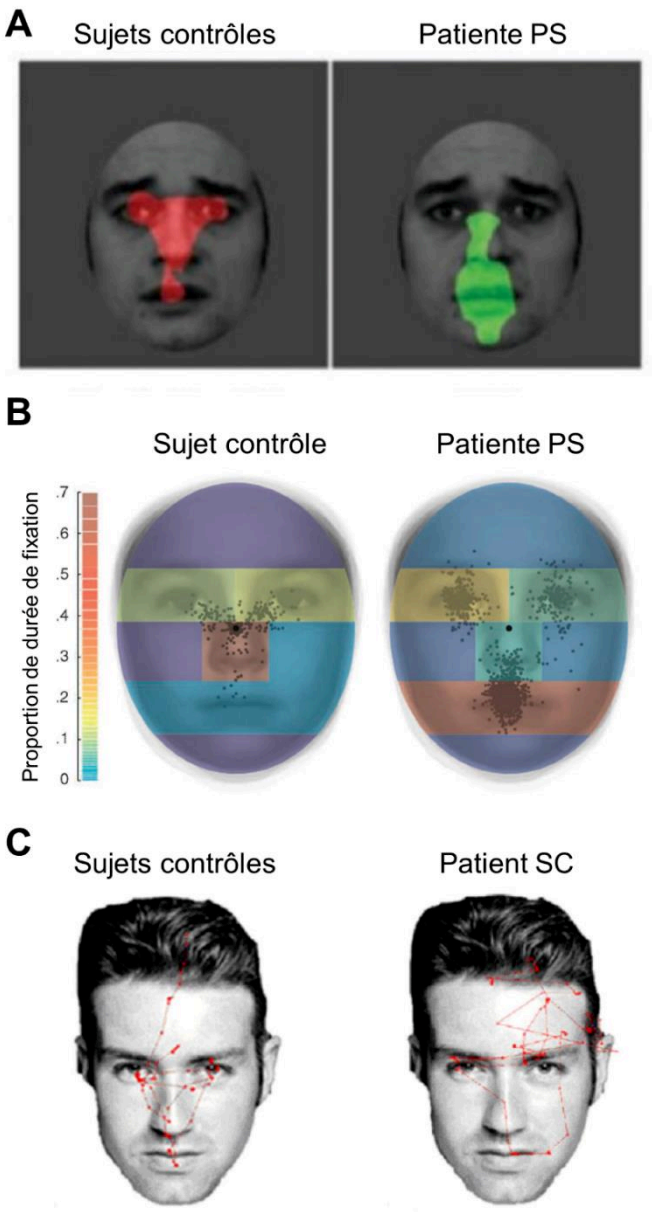


Figure 5. Pattern de fixations oculaires des sujets neurotypiques et patients prosopagnosiques lors de tâches impliquant des visages. A. A gauche, les 5% de pixels les plus fixés, en moyenne, par 12 participants contrôles lors d'une tâche de reconnaissance d'expressions faciales ; à droite, les 5% de pixels les plus fixés par la patiente prosopagnosique PS. Contrairement aux sujets contrôles, la patiente PS fixe davantage la zone de la bouche que la région des yeux. Adapté de Fiset et al. (2017). **B.** Régions les plus fixées par un sujet contrôle et la patiente PS lors d'une tâche d'identification de visages familiers. Chaque point noir représente une fixation. La couleur de chaque région du visage indique la proportion de durée de fixation allouée à cette région. Alors que le sujet contrôle fixe davantage une région centrale du visage, juste en-dessous des yeux, la patiente PS passe plus de temps à fixer la bouche des visages présentés. Adapté de Orban de Xivry et al. (2008). **C.** Exploration visuelle d'un visage inconnu lors d'une tâche de jugement de familiarité par des sujets contrôles et le patient prosopagnosique SC. Contrairement aux sujets contrôles, le patient SC porte moins d'attention aux éléments faciaux principaux comme les yeux ou la bouche et oriente davantage ses fixations oculaires sur des éléments externes comme la ligne des cheveux. Adapté de Stephan & Caine (2009).

L'autre intérêt de l'étude des patients prosopagnosiques se trouve dans les informations que nous apportent ces patients sur les bases anatomiques du système de reconnaissance des visages. La majorité des patients rapportés à ce jour présentaient une ou plusieurs lésions impliquant les régions occipito-temporales postérieures (Meadows, 1974; Damasio *et al.*, 1982; Bouvier & Engel, 2006; Barton, 2008a; Cohen *et al.*, 2019). Bien que de nombreux patients présentent des lésions bilatérales, une lésion

unilatérale droite semble toutefois à l'apparition de troubles de reconnaissance des visages (Hécaen & Angelergues, 1962; Landis *et al.*, 1986; Sergent & Signoret, 1992; De Renzi *et al.*, 1994; Barton, 2008a; Riddoch *et al.*, 2008; Busigny *et al.*, 2010). Au contraire, seuls de très rares cas de prosopagnosie survenue à la suite d'une lésion unilatérale gauche ont été rapportés (Tzavaras *et al.*, 1973; Eimer & Mccarthy, 1999; Mattson *et al.*, 2000; Barton, 2008b), la plupart impliquant des patients gauchers chez lesquels le réseau de reconnaissance des visages aurait pu se développer en suivant une organisation hémisphérique atypique (Hécaen & Sauguet, 1971; Bukowski *et al.*, 2013; Gerrits *et al.*, 2019).

De manière plus précise, l'analyse des lésions pouvant entraîner une prosopagnosie révèle une forte implication des régions du cortex ventral occipito-temporal (VOTC) (voir **Figure 6** pour une représentation de ses sous-divisions anatomiques). Parmi elles, le gyrus fusiforme (Damasio *et al.*, 1982; Barton *et al.*, 2002; Valdés-Sosa *et al.*, 2011) et le gyrus occipital inférieur (Rossion, Caldara, *et al.*, 2003; Bouvier & Engel, 2006) sont les régions les plus fréquemment mises en cause dans les cas de prosopagnosie. D'autres cas de prosopagnosie rapportés mettent également en évidence l'implication des régions temporales antérieures, suggérant l'existence d'un large réseau ventral occipito-temporal en lien avec la reconnaissance des visages (Barton, 2008a; Busigny *et al.*, 2014; voir aussi Cohen *et al.*, 2019) (voir **Figure 7** pour des exemples de lésions ayant entraîné une prosopagnosie chez trois patients).

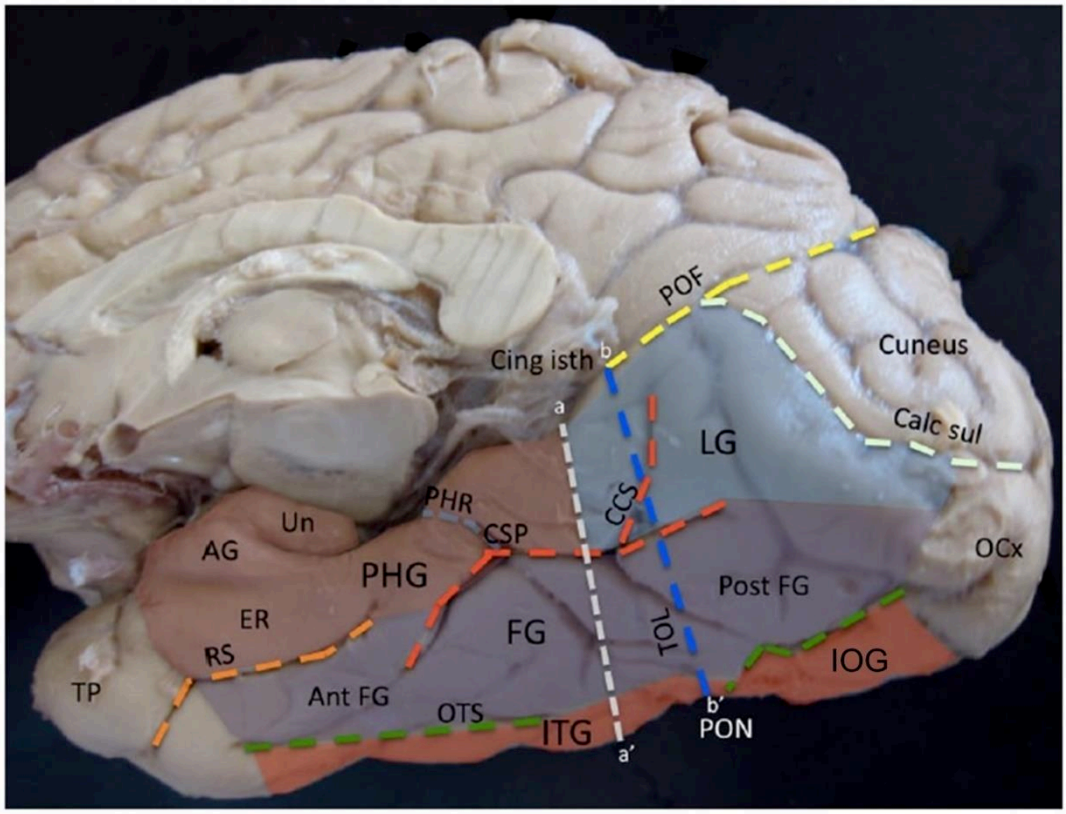


Figure 6. Représentation anatomique des régions du VOTC. Vue inféro-médiale des lobes occipital et temporal droits. La ligne a-a' permet de séparer le gyrus lingual (LG) du gyrus parahippocampique (PHG), et la partie postérieure (post FG) de la partie antérieure (ant FG) du gyrus fusiforme (FG). La ligne b-b' délimite la séparation entre le lobe temporal et le lobe occipital au niveau de l'incisure pré-occipitale (PON). Le gyrus fusiforme et ses sillons, le sillon collatéral (CSP et RS) et le sillon occipito-temporal (OTS), ainsi que le gyrus occipital inférieur (IOG) sont des régions importantes pour la reconnaissance des visages et représentent une surface importante du VOTC. AG : gyrus ambiens ; Calc sul : scissure calcarine ; CCS : sillon collatéral caudal ; Cing isth : isthme cingulaire ; CSP : sillon collatéral propre ; ER : cortex entorhinal ; ITG : gyrus temporal inférieur ; OCx : cortex occipital ; POF : sillon pariéto-occipital ; RS : sillon rhinal ; TOL : ligne occipito-temporale (b-b') ; TP : pôle temporal ; Un : uncus. Adapté de Chau et al. (2014).

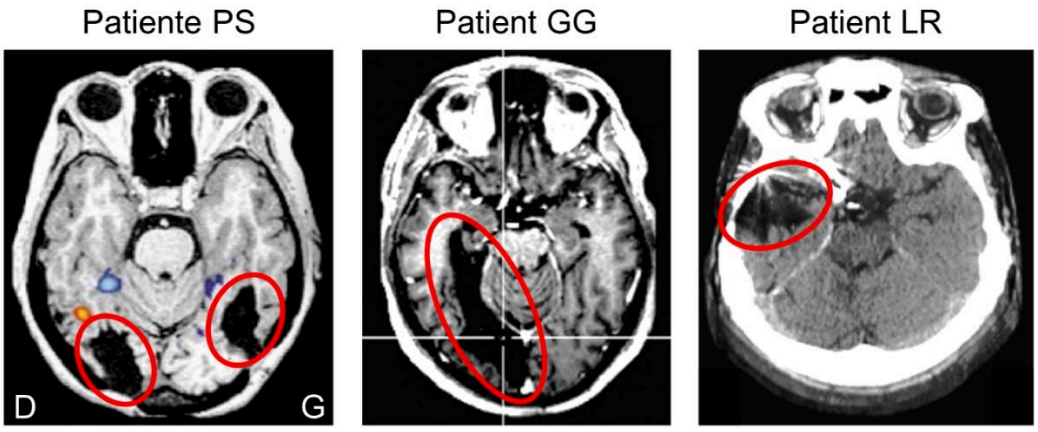


Figure 7. Exemples de lésions du VOTC à l'origine d'une prosopagnosie. Vue horizontale du cerveau de la patiente PS (traumatisme crânien), du patient GG (accident vasculaire ischémique) et du patient LR (traumatisme crânien). Les lésions sont entourées en rouge. L'importante variabilité dans la localisation des lésions pouvant donner lieu à une prosopagnosie suggère une vaste distribution du réseau de reconnaissance des visages. Adapté de Rossion et al. (2003) et Busigny et al. (2010, 2014).

Plusieurs études ont également montré que la stimulation électrique de ces régions cérébrales pouvait entrainer des troubles transitoires de reconnaissance des visages. Il a ainsi été montré qu'une stimulation électrique transcrânienne (TMS) appliquée sur la région occipitale inférieure pouvait perturber la réalisation d'une tâche de discrimination de visages inconnus (Pitcher *et al.*, 2007; Solomon-Harris *et al.*, 2013; Bona *et al.*, 2018). Par ailleurs, d'autres études ont montré qu'une stimulation électrique intracérébrale du gyrus occipital inférieur (Jonas *et al.*, 2012, 2014) ou du gyrus fusiforme antérieur (Jonas *et al.*, 2015) pouvait entrainer une prosopagnosie transitoire chez les patients testés. Ces observations renforcent l'idée d'un rôle crucial de ces régions dans le traitement des visages.

En conclusion, bien que très variable d'une personne à l'autre, la localisation des lésions observées chez les patients prosopagnosiques met en évidence l'existence d'un vaste réseau associé à la reconnaissance des visages et s'étendant des régions occipitales aux régions temporales antérieures, avec une prédominance droite.

1.1.3. Avènement des approches en électrophysiologie et neuroimagerie fonctionnelle

Comme discuté précédemment, l'étude des lésions entraînant des troubles de reconnaissance des visages montre l'implication de nombreuses aires de la voie visuelle ventrale, s'étendant des régions occipitales postérieures aux régions temporales antérieures. Toutefois, les lésions observées chez les patients prosopagnosiques varient grandement, et leur étendue, souvent large et bilatérale, permet difficilement une identification précise des régions du réseau de reconnaissance des visages et de leur rôle. Nos connaissances actuelles dans ce domaine ont donc été grandement enrichies par l'avènement relativement plus récent de l'électrophysiologie et de la neuroimagerie fonctionnelle.

(a) Electrophysiologie

L'étude de l'activité cérébrale électrique chez l'Homme prend ses sources dans la première partie du XX^{ème} siècle, lorsque Hans Berger rapporte en 1929 ses recherches sur l'enregistrement d'ondes cérébrales rythmiques via l'utilisation d'électrodes posées sur le scalp de ses sujets, donnant jour à l'électroencéphalographie (EEG). La technique des potentiels évoqués émerge peu de temps après (Davis, 1939; Davis *et al.*, 1939) et consiste à enregistrer l'activité cérébrale qui suit la présentation de stimuli sensoriels.

Dans le domaine de la reconnaissance des visages, les premières études de potentiels évoqués en EEG de scalp mettent en évidence un composant négatif répondant plus fortement à la présentation de visages qu'à celle d'autres objets visuels, et apparaissant dans une fenêtre de 100-200 ms après la présentation du stimulus (Bötzel & Grüsser, 1989; Jeffreys, 1989; Bötzel *et al.*, 1995). Appelé N170 en rapport à sa polarité négative et à son pic d'amplitude se situant aux alentours de 170 ms, ce composant

apparaît particulièrement large dans les régions occipito-temporales, avec une prédominance droite (Bentin *et al.*, 1996; voir aussi Rossion & Caharel, 2011; Rossion & Jacques, 2011; Rossion, 2014b; Gao *et al.*, 2019; Jacques *et al.*, 2019) (**Figure 8A**).

Premier composant répondant de manière préférentielle aux visages, la N170 est impliquée dans la catégorisation d'un visage en tant que tel. Ainsi, des stimuli ambigus comme les tableaux d'Arcimboldo (voir **Figure 2**), des objets ressemblant à des visages (« face-like ») ou même des émoticônes évoqueront une large N170 s'ils sont perçus comme des visages par leur observateur (Churches *et al.*, 2009, 2014; Caharel *et al.*, 2013; Gantiva *et al.*, 2019) (**Figure 8B** et **C**). Au-delà de ce rôle de détection des visages, d'autres études suggèrent également une implication de la N170 dans les processus de discrimination individuelle. En effet, alors que l'amplitude de la N170 est réduite lorsque le même visage est présenté deux fois de suite (effet de répétition ou d'adaptation), une telle modulation n'est plus observé si les deux visages présentés sont différents (suppression de l'adaptation) (Jacques *et al.*, 2007; Caharel *et al.*, 2009; voir aussi Rossion, 2014b). Ce second rôle est cependant plus débattu (voir notamment Schweinberger & Neumann, 2016).

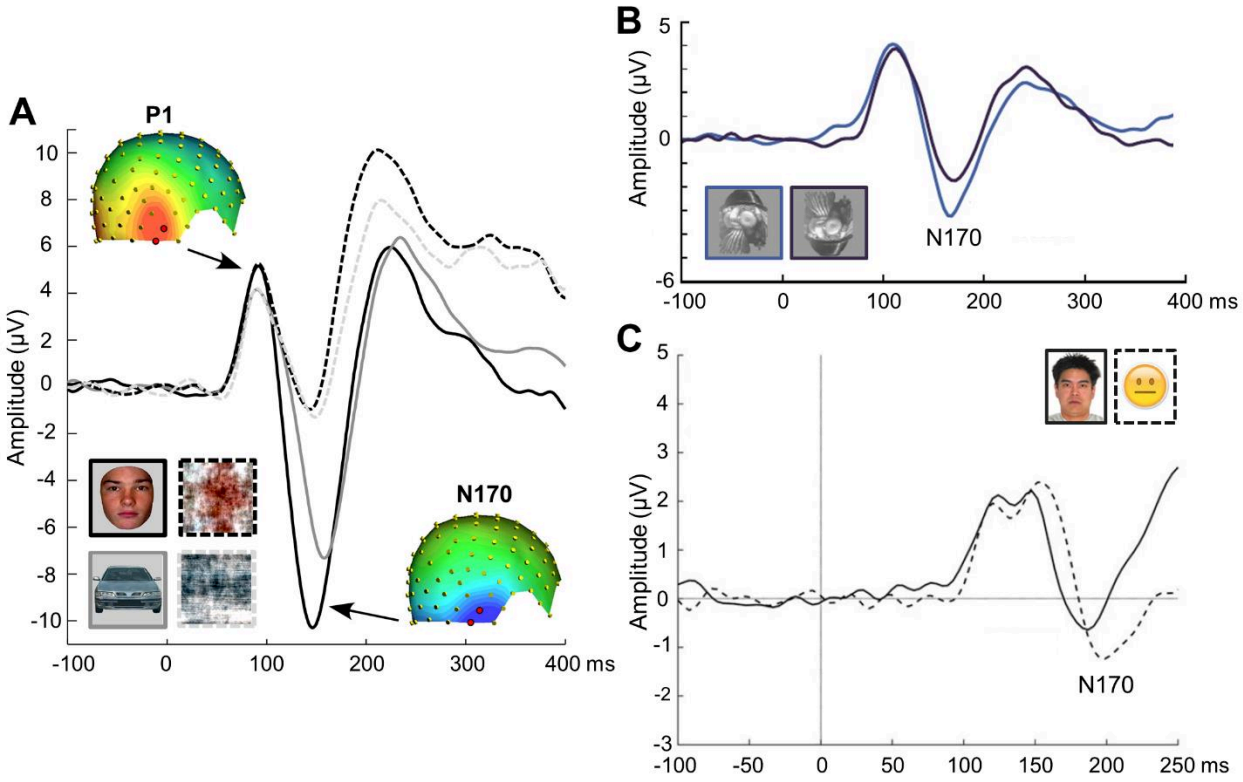


Figure 8. Réponses en potentiels évoqués observées en EEG de scalp après la présentation d'un visage ou d'autres stimuli visuels. A. Moyennage des potentiels évoqués par la présentation de quatre types d'images (visages, visages brouillés, voitures et voitures brouillées) au niveau de deux électrodes occipito-temporales droites (montrées en rouge sur la topographie) sur lesquelles l'amplitude des composants P1 et N170 est à son maximum. Le composant N170 est une large déflection négative apparaissant dans la fenêtre 100-200 ms et son amplitude est maximale face à des visages comparativement à d'autres objets visuels comme les voitures. Adapté de Rossion et Caharel (2011). **B.** Moyennage des potentiels évoqués sur les électrodes occipito-temporales droites (moyenne des réponses sur P8 et PO8) suite à la présentation d'un stimulus ambigu (L'Homme Potager du peintre Arcimboldo) perçu comme un visage (à l'endroit) ou non (à l'envers). La détection d'un visage dans cette peinture ambigüe donne lieu à une plus grande amplitude du composant N170. Adapté de Caharel et al. (2013). **C.** Moyennage des potentiels évoqués par la présentation de visages humains ou d'emojis au niveau de six électrodes occipito-temporales bilatérales (P7, P8, PO3, PO4, T7 et T8). L'amplitude du composant N170 est plus large pour les emojis que pour les visages réels, suggérant un engagement plus important des processus perceptifs dans le premier cas. Adapté de Gantiva et al. (2019).

D'autres composants plus tardifs sont associés de manière plus consensuelle à l'identification des visages, et plus précisément à la reconnaissance d'un visage en tant que familier. Plusieurs études ont ainsi mis en évidence l'existence de composants

répondant de manière différente pour les visages familiers et inconnus sur une fenêtre temporelle allant généralement de 250 à 500 ms (Bentin & Deouell, 2000; Eimer, 2000; Tanaka *et al.*, 2006; Jemel *et al.*, 2010; Gosling & Eimer, 2011; Barragan-Jason *et al.*, 2015; Andrews *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2017; Wiese, Ingram, *et al.*, 2019). Le plus souvent retrouvés dans la littérature sous le nom de N250 et N400, ces composants seraient, selon certains auteurs, respectivement associés à l'accès aux représentations perceptives stockées en mémoire à long terme et à l'activation des représentations sémantiques en lien avec l'identification d'un visage connu (Bentin & Deouell, 2000; Tanaka *et al.*, 2006; Gosling & Eimer, 2011).

Concernant l'identification précise des régions mises en jeu dans l'émergence de ces réponses en EEG de scalp, et alors que des preuves de l'existence de neurones unitaires répondant plus fortement aux visages qu'aux autres objets visuels sont observées dès les années 1970 chez le macaque (Gross *et al.*, 1972), l'accès aux données électrophysiologiques intracérébrales reste compliqué chez l'Homme, ceci pour des raisons éthiques évidentes. L'implantation d'électrodes intracrâniennes (électrocorticographie [ECoG] avec des grilles sous-durales, ou stéréo-EEG [SEEG] avec des électrodes profondes) chez des patients épileptiques dans le cadre de leur bilan pré-chirurgical apporte toutefois l'opportunité unique d'enregistrer l'activité électrophysiologique au plus près des structures cérébrales (**Figure 9**).

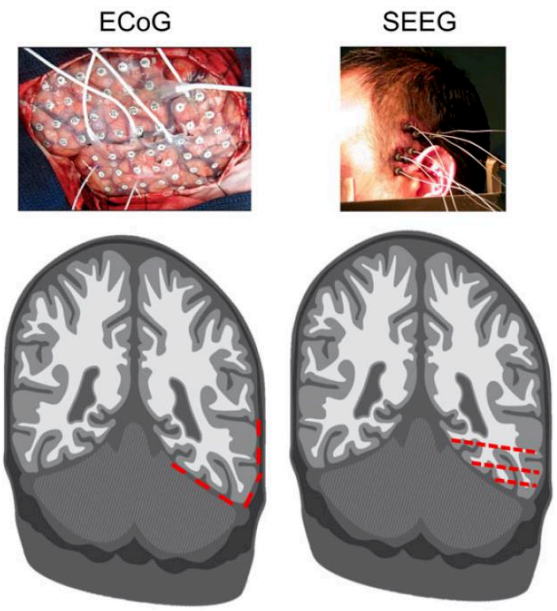


Figure 9. Deux approches chirurgicales différentes pour l'implantation d'électrodes intracrâniennes : l'électrocorticographie (ECoG) et l'électroencéphalographie stéréotaxique (SEEG). Au-dessus, photographies illustrant la disposition des électrodes chez le sujet. Dans l'ECoG, une partie du crâne est enlevé pour pouvoir appliquer une grille d'électrodes sur la surface du cortex ; dans la SEEG, les électrodes profondes sont implantées dans le cerveau en forant de petits trous dans le crâne. En-dessous, représentations schématiques de la disposition des électrodes à la surface du cortex (ECoG) ou à travers (SEEG). Les points d'enregistrement sont montrés en rouge. Adapté de Rossion, Jacques, et Jonas (2018).

Dès les années 1990, plusieurs études en EEG intracérébral mettent en évidence des réponses sélectives aux visages[1] dans les régions occipito-temporales, notamment dans le gyrus fusiforme latéral et le gyrus occipital inférieur (Allison, Ginter, *et al.*, 1994; Allison, McCarthy, *et al.*, 1994; Puce *et al.*, 1997; Allison *et al.*, 1999; Engell & McCarthy, 2011; Jonas *et al.*, 2016; Kadipasaoglu *et al.*, 2016; Axelrod *et al.*, 2019; Hagen *et al.*, 2020) (**Figure 10A** et **B**). Par ailleurs, certaines études ont montré une influence de la familiarité du visage sur l'amplitude de la réponse EEG. Elles rapportent ainsi une amplitude plus grande des composants tardifs pour les visages familiers par rapport à des visages inconnus, dans les régions temporales plus antérieures et médiales comme l'hippocampe ou l'amygdale (Seeck *et al.*, 1993; Trautner *et al.*, 2004; Dietl *et al.*, 2005; Barbeau *et al.*, 2008) (**Figure 10C**). En utilisant des microélectrodes, certains auteurs ont montré que des neurones uniques du lobe temporal médial pouvaient répondre de

[1] La notion de sélectivité pour les visages est ici définie comme s'appliquant aux neurones ou populations de neurones qui répondent plus fortement lors de la présentation de visages que lors de la présentation d'autres objets visuels. Dans la suite du manuscrit, nous parlerons donc de « réponses sélectives aux visages » dès lors que la réponse enregistrée montre une préférence pour les visages par rapport aux autres objets visuels.

manière sélective à la présentation de plusieurs photographies d'un même visage familier, mais aussi à son nom (écrit ou entendu), suggérant l'existence de représentations multimodales dans ces régions (Quian Quiroga *et al.*, 2005, 2009). Considérés de manière globale, les résultats de ces études suggèrent l'existence d'un réseau distribué de régions répondant aux visages.

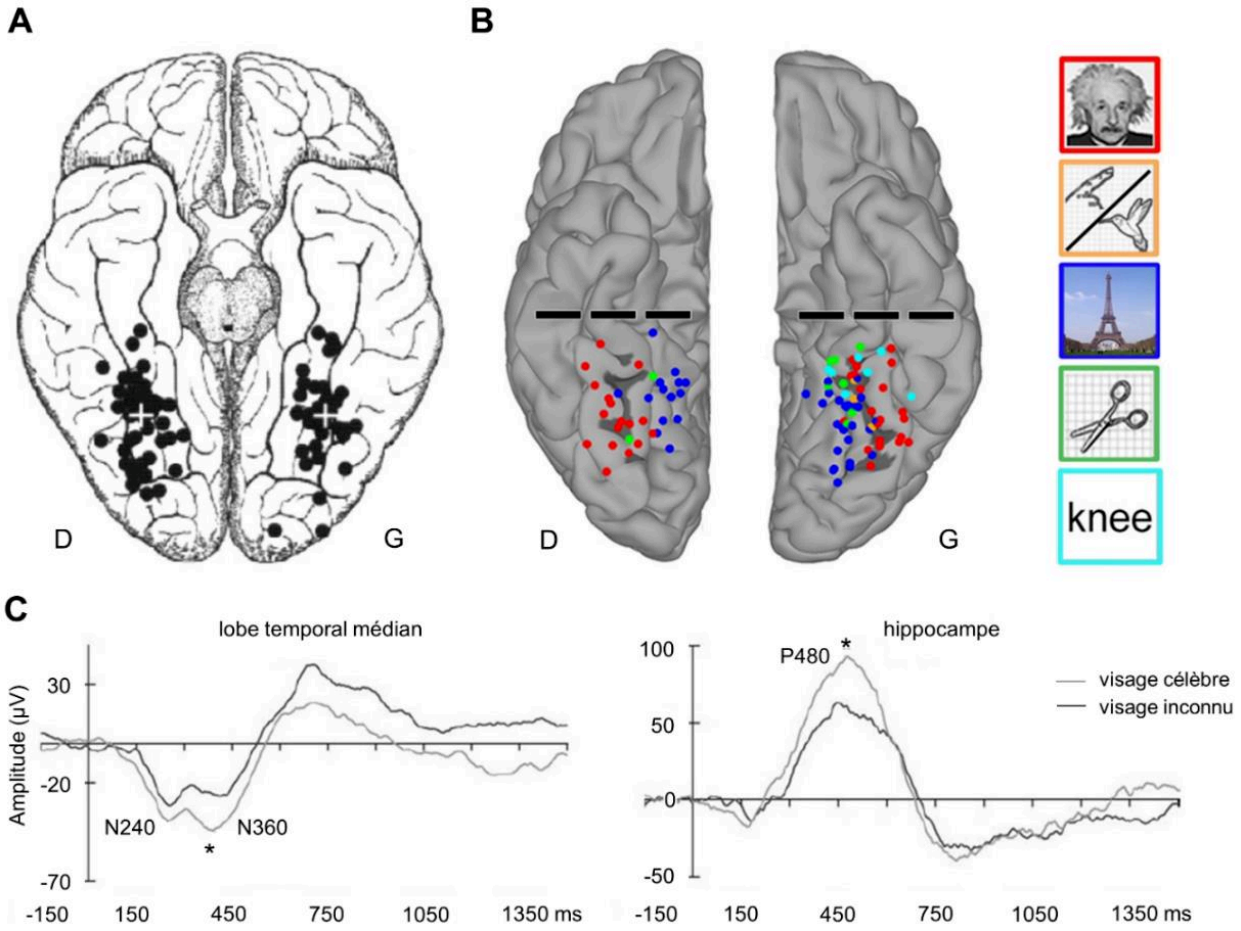


Figure 10. Enregistrements intracérébraux de réponses évoquées par des visages. A. Exemple d'électrodes intracérébrales ventrales (ECoG) montrant une réponse sélective aux visages au niveau du composant N200. Adapté de Allison et al. (1999). **B.** Distribution spatiale des réponses sélectives à cinq catégories (visages, objets visuels animés, scènes, objets et mots) obtenues en ECoG. Les réponses sélectives aux visages apparaissent généralement localisées dans le VOTC latéral, comparativement aux réponses sélectives aux scènes qui se retrouvent sur des sites médians. Adapté de Kadipasaoglu et al. (2016). **C.** Exemples de potentiels évoqués obtenus en SEEG dans le lobe temporal médial (n = 7) et l'hippocampe (n = 6) suite à la présentation de visages célèbres ou inconnus. Les astérisques montrent une différence significative d'amplitude entre la réponse évoquée par les visages célèbres et celle évoquée par les visages inconnus, à $p < 0,05$. Adapté de Barbeau et al. (2008).

(b) Neuroimagerie fonctionnelle

En 1992, Sergent et ses collaborateurs réalise la première étude de neuroimagerie fonctionnelle s'intéressant au traitement des visages et montre l'existence d'un réseau distribué répondant aux visages dans le VOTC, avec une prédominance droite. Dès le départ, cette étude en tomographie par émission de positons (TEP) révèle l'activation des régions occipitales inférieures et latérales droites, ainsi que du gyrus lingual lors d'une tâche de catégorisation de genre (homme/femme). Ces auteurs mettent également en évidence l'activation de régions bilatérales supplémentaires situées dans le gyrus fusiforme, le gyrus temporal antérieur et le pôle temporal lors d'une tâche d'identification de visages célèbres, suggérant l'implication de différentes aires cérébrales selon la familiarité du visage présenté (Sergent *et al.*, 1992). De manière intéressante, la localisation des activations observées dans cette étude coïncide avec les lésions observées chez les patients prosopagnosiques.

Par la suite, d'autres études menées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) identifient plusieurs régions fonctionnelles distinctes répondant préférentiellement aux visages dans le VOTC droit. L'OFA (pour « *occipital face area* »), située dans le gyrus occipital inférieur, et la FFA (pour « *fusiform face area* », souvent même divisée en deux sous-régions distinctes, FFA-1 et FFA-2[2]), localisée dans le gyrus fusiforme postérieur et latéral, représentent les régions sélectives aux visages de la voie ventrale les plus fréquemment rapportées et identifiées de manière fiable à travers les individus (Kanwisher *et al.*, 1997; Gauthier *et al.*, 2000; Pinsk *et al.*, 2009; Rossion, Hanseeuw, *et al.*, 2012; Lafer-Sousa *et al.*, 2016; Kanwisher, 2017; Gao *et al.*, 2018; voir aussi Haxby *et al.*, 2000; Grill-Spector & Weiner, 2014; Grill-Spector *et al.*, 2017). Plus

[2] Dans la littérature, les appellations « pFus-faces » et « mFus-faces » sont fréquemment utilisées pour désigner les aires fonctionnelles FFA-1 et FFA-2, respectivement.

récemment, certaines études ont également mis en évidence d'autres régions sélectives aux visages dans le lobe temporal antérieur (ATL), notamment dans le gyrus fusiforme antérieur (Tsao *et al.*, 2008; Rossion, Hanseeuw, *et al.*, 2012; Pyles *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2018; voir aussi Collins & Olson, 2014) (**Figure 11**). L'identification de ces régions antérieures est toutefois moins systématique à travers les études, comparativement à ce qui est observé dans les régions postérieures. Cette différence s'explique notamment par la présence d'un artefact magnétique dans cette région, dû à la proximité des canaux auditifs, réduisant ainsi drastiquement le signal enregistré en IRMf et limitant la mise en évidence d'activations fonctionnelles dans ces aires cérébrales (voir Rajimehr *et al.*, 2009; Lafer-Sousa *et al.*, 2016 pour des exemples illustrant cette baisse de signal; voir également Rossion *et al.*, 2018 pour une discussion sur ce sujet).

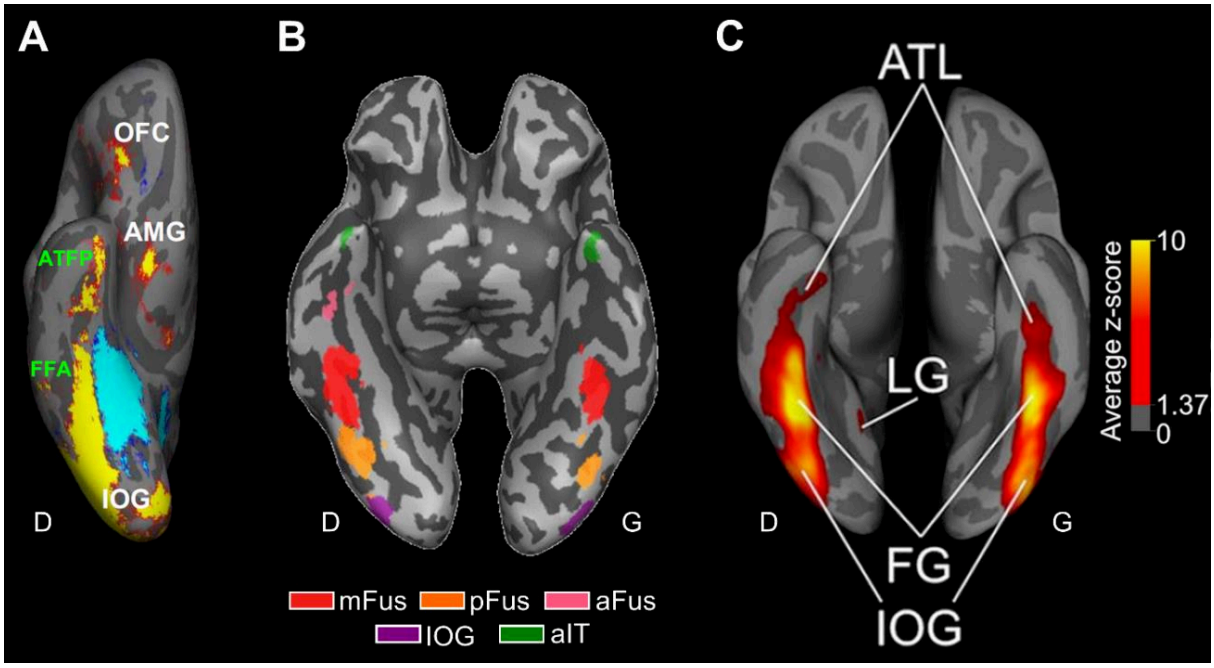


Figure 11. Activation en neuroimagerie fonctionnelle des régions sélectives aux visages dans le VOTC. A. Moyennage des activations à travers les sujets (n = 10), projetées sur une vue ventrale d'un hémisphère droit gonflé. Les régions plus activées par les visages (en rouge-jaune) que par les scènes (en bleu-cyan) sont présentes dans le gyrus occipital inférieur (IOG), le gyrus fusiforme (FFA) et les structures temporales antérieures (ATFP). AMG : amygdale ; OFC : cortex orbitofrontal. Adapté de Rajimehr et al. (2009). **B.** Régions d'intérêt identifiées en IRMf chez un individu représentatif et représentées sur un cerveau gonflé. Les régions colorées répondent davantage aux visages qu'à d'autres objets visuels et sont

réparties sur l'ensemble du cortex ventral, dans le gyrus occipital inférieur (IOG), le gyrus fusiforme postérieur, moyen et antérieur (pFus, mFus et aFus) et dans le lobe temporal inférieur et antérieur (aIT). Adapté de Pyles et al. (2013). **C.** Aires corticales sélectives aux visages, identifiées sur la moyenne du groupe en termes de z-scores (n = 12) et projetées sur un cerveau gonflé. Les régions sélectives aux visages s'étendent des régions occipitales (IOG) aux régions temporales antérieures (ATL). FG : gyrus fusiforme ; LG : gyrus lingual. Adapté de X. Gao et al. (2018).

Au-delà de cette préférence pour les visages (activation plus forte pour cette catégorie que pour d'autres catégories d'objets visuels), ces régions montrent également une sensibilité à l'identité. De manière similaire à ce qui est observé en EEG (voir partie 1.1.3. (a)), plusieurs études ont montré un effet de répétition/adaptation de l'identité d'un visage dans l'OFA et la FFA, renforçant l'idée que ces régions sont capables de discriminer des visages au niveau individuel (Eger *et al.*, 2004, 2005; Mazard *et al.*, 2006; Ewbank & Andrews, 2008; Ewbank *et al.*, 2013; Hermann *et al.*, 2017). L'origine de cet effet reste toutefois encore débattue (Mur *et al.*, 2010; Rostalski *et al.*, 2019).

Concernant la reconnaissance des visages familiers, plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle mettent en évidence une plus forte activation des régions temporales antérieures et médiales face à des visages familiers (célèbres ou connus personnellement) comparativement à des visages inconnus (Sergent *et al.*, 1992; Leveroni *et al.*, 2000; Nielson *et al.*, 2010; Sugiura *et al.*, 2011; Von Der Heide *et al.*, 2013; Collins & Olson, 2014; Chedid *et al.*, 2016; Visconti di Oleggio Castello *et al.*, 2017). L'activation de ces régions de l'ATL lors de la reconnaissance de visages connus concorde avec leur implication notoire en mémoire épisodique et sémantique. En effet, la reconnaissance d'un visage familier (célèbre ou non) met automatiquement en jeu les représentations sémantiques (nom, informations biographiques), épisodiques (souvenirs liés à la personne) et affectives associées à ce visage (Gobbini & Haxby, 2007; Ramon & Gobbini, 2018).

En conclusion, l'ensemble de ces études renforce l'idée d'un réseau largement distribué de régions impliquées dans le traitement des visages, s'étendant des régions occipitales postérieures aux régions temporales antérieures. Toutefois, le rôle précis de ces dernières, et la manière dont un visage perçu est associé aux connaissances stockées à long terme, restent encore à éclaircir. Pour cette raison, nous allons désormais nous intéresser au lien entre la reconnaissance d'un stimulus visuel (ex. un visage) et la mémoire sémantique (i.e., l'ensemble des connaissances générales [non épisodiques] que nous possédons), fonction pour laquelle les structures cérébrales ventrales, et notamment le lobe temporal antérieur, semblent également jouer un rôle essentiel.

1.2. De la reconnaissance visuelle à la mémoire sémantique : le rôle des régions temporales antérieures

La mémoire sémantique est une forme de mémoire à long terme dans laquelle sont stockées les connaissances générales d'un individu sur le monde, par opposition à la mémoire épisodique qui renvoie à ses souvenirs personnels, à des événements vécus et ancrés dans leur contexte (date, lieu,…) (Tulving, 1972). Au-delà de la perception des visages et des processus de reconnaissance visuelle, la fonction du lobe temporal (et de la voie visuelle ventrale de manière plus générale) implique également d'associer l'objet visuel perçu avec les représentations sémantiques stockées en mémoire.

1.2.1. Neuropsychologie des troubles sémantiques et leur lien avec les régions temporales antérieures

Reconnaître un visage et l'associer avec son nom, sa nationalité ou sa profession fait partie des fonctions de la mémoire sémantique. En contraste avec la prosopagnosie où seule la reconnaissance du visage est altérée, certains patients sont incapables de

reconnaître les personnes par d'autres moyens, comme des indices non-visuels (voix, nom) ou même une description de faits marquants liés à un individu (par exemple, « C'est un acteur américain qui a joué dans 'Pirates des Caraïbes' et était marié à Vanessa Paradis ») (Neuner & Schweinberger, 2000; Gainotti *et al.*, 2003; Giovanello *et al.*, 2003; Thompson *et al.*, 2004; Joubert *et al.*, 2006; Gainotti *et al.*, 2008; Busigny *et al.*, 2009; voir aussi Gainotti, 2007, 2013a). Certains auteurs parlent ainsi de trouble (multimodal) de reconnaissance des personnes (Joubert *et al.*, 2006; Gainotti, 2007, 2013a; Blank *et al.*, 2014; Rapcsak, 2019). Ce type de difficultés n'est pas lié à un trouble de la reconnaissance visuelle mais relève d'une dégradation ou d'une perte des connaissances en mémoire sémantique. Bien que des difficultés de reconnaissance des personnes puissent être trouvées de façon isolée (voir par exemple Neuner & Schweinberger, 2000; Thompson *et al.*, 2004), on les retrouve souvent au sein d'un ensemble plus large de déficits sémantiques, se traduisant par une fréquente altération des connaissances concernant d'autres catégories de stimuli (mots et objets communs, bâtiments célèbres, etc…) (Busigny *et al.*, 2009; Blank *et al.*, 2014; voir aussi Rice, Caswell, Moore, Hoffman, *et al.*, 2018; Snowden *et al.*, 2018).

Des troubles neuropsychologiques de la mémoire sémantique peuvent être présents dans plusieurs conditions neurologiques (accident vasculaire cérébral [AVC], maladie d'Alzheimer, encéphalite herpétique, épilepsie et lobectomie temporale,…) mais l'exemple le plus frappant et le plus instructif quant au rôle des régions temporales antérieures est celui du variant sémantique de l'aphasie primaire progressive (APPvs; Gorno-Tempini *et al.*, 2011), aussi retrouvé dans la littérature sous le nom de démence sémantique.

Cette pathologie neurologique dégénérative se caractérise par une détérioration progressive de la mémoire sémantique, touchant les capacités langagières (production et

compréhension) mais aussi la reconnaissance des objets du quotidien, des visages, des noms, des voix, des goûts et des odeurs, etc… (Warrington, 1975; Coccia *et al.*, 2004; Snowden *et al.*, 2004; Luzzi *et al.*, 2007; Omar *et al.*, 2013; Mendez *et al.*, 2015; Luzzi *et al.*, 2017; Snowden *et al.*, 2018; voir aussi Hodges & Patterson, 2007; Landin-Romero *et al.*, 2016). L'altération est relativement sélective, car elle concerne essentiellement les capacités en mémoire sémantique alors que les autres fonctions cognitives, notamment les capacités visuo-perceptives et la mémoire épisodique, sont relativement préservées (Warrington, 1975; Snowden *et al.*, 1989; Graham *et al.*, 2000; voir aussi Irish *et al.*, 2016). Elle est également multimodale, car elle affecte l'ensemble des connaissances sémantiques, indépendamment de leur modalité de présentation (Warrington, 1975; Hodges & Patterson, 2007; voir aussi Lambon Ralph, 2014).

Au niveau cérébral, l'APPvs est associée à une atrophie progressive de l'ATL bilatéral, notamment au niveau de sa partie ventrale et polaire, suggérant un rôle important de cette région dans la représentation des connaissances sémantiques (Mummery *et al.*, 2000; Hodges & Patterson, 2007; Rohrer *et al.*, 2009; Leyton *et al.*, 2016) (**Figure 12**).

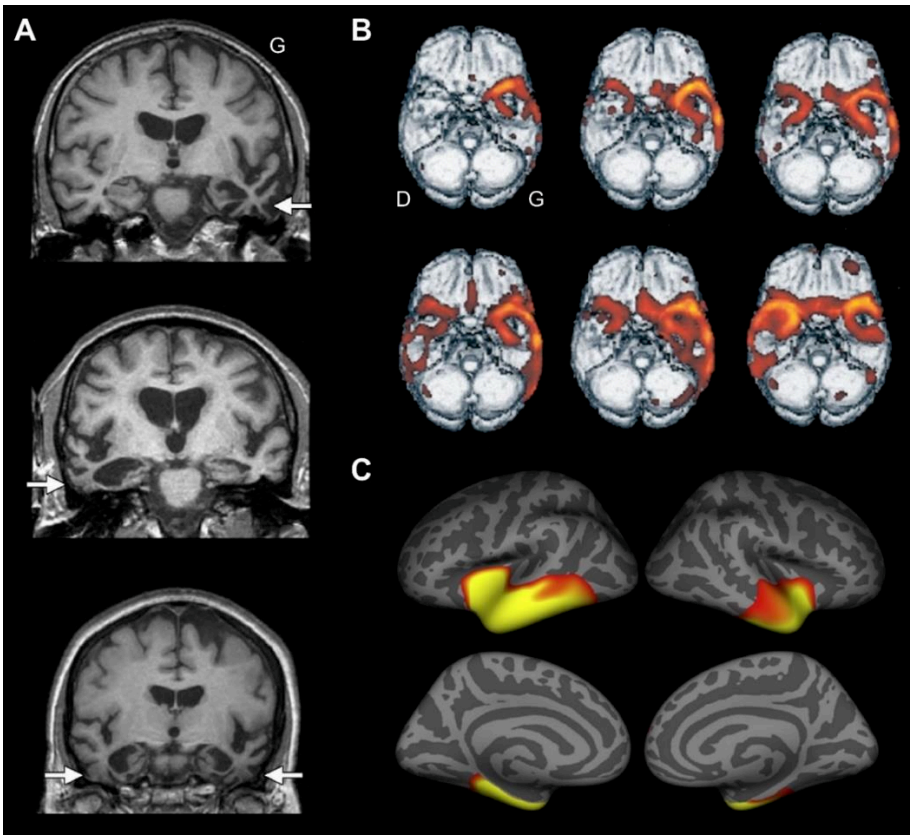


Figure 12. Illustration de l'atrophie des régions temporales antérieures dans l'APPvs. A. Coupes coronales, au niveau du lobe temporal moyen, de l'IRM de patients présentant une APPvs avec, en haut, une atrophie prédominante à gauche, au milieu, une atrophie prédominante à droite, et en bas, une atrophie bilatérale. Adapté de Ikeda et al. (2006). **B.** Vues ventrales du cerveau de six patients avec APPvs, montrant les régions dans lesquelles une différence significative est observée au niveau de la densité de matière grise, comparativement à un groupe de sujets sains appariés en âge. Les régions temporales antérieures ventrales sont majoritairement concernées. Adapté de Mummery et al. (2000). **C.** Vue gonflée d'un cerveau montrant l'atrophie corticale observée chez un groupe de patients présentant une APPvs (n = 13), comparativement à un groupe de sujets sains appariés (n = 15). Adapté de Leyton et al. (2016).

Cette atrophie est généralement bilatérale, bien que souvent asymétrique dans les stades précoces de la maladie (Hodges & Patterson, 2007; Brambati *et al.*, 2009; Snowden *et al.*, 2018; Woollams & Patterson, 2018). En conséquence, le syndrome clinique initial de l'APPvs présente des caractéristiques différentes selon l'hémisphère dans lequel l'atrophie débute. Ainsi, une atrophie prédominante à gauche est souvent caractérisée par des déficits langagiers au premier plan, avec troubles de la

compréhension et de l'expression, alors qu'une atrophie débutant à droite est davantage associée à des troubles sémantiques non-verbaux (par exemple, association sémantique basée sur des images) (Thompson *et al.*, 2003; Snowden *et al.*, 2004, 2012, 2018; Mion *et al.*, 2010; Luzzi *et al.*, 2017; Woollams & Patterson, 2018; Chen *et al.*, 2019; voir aussi Gainotti, 2012). Il est intéressant de préciser qu'un effet de la latéralité est également retrouvé au niveau des performances en reconnaissance des personnes, avec davantage de difficultés pour identifier une personne à partir de son nom ou la nommer si l'atrophie est latéralisée à gauche, et davantage de difficultés pour reconnaître une personne à partir de son visage ou de sa voix si elle est latéralisée à droite (Snowden *et al.*, 2004, 2012, 2018; Gainotti, 2007; Luzzi *et al.*, 2017). Ce point est important à retenir car la question de la latéralisation des représentations au niveau du lobe temporal antérieur est encore débattue à l'heure actuelle et sera longuement discutée dans cette thèse.

De façon intéressante, des déficits sémantiques, souvent moins sévères ou concernant plus spécifiquement certaines catégories de stimuli, peuvent également être observés dans d'autres conditions neurologiques affectant l'ATL. Plusieurs études rapportent ainsi des troubles sémantiques chez des patients présentant une lésion unilatérale de l'ATL dans le contexte d'une épilepsie temporale antérieure, d'une encéphalite herpétique ou à la suite d'un AVC ou d'une lobectomie temporale (associée à une épilepsie ou une tumeur) (Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Noppeney *et al.*, 2007; Patterson *et al.*, 2007; Lambon Ralph *et al.*, 2012; Jaimes-Bautista *et al.*, 2015; Patterson *et al.*, 2015; Drane *et al.*, 2016; Papagno *et al.*, 2017; Rice, Caswell, Moore, Hoffman, *et al.*, 2018; Visser *et al.*, 2018). Cette association systématique entre troubles sémantiques et lésions temporales antérieures renforce l'idée d'un rôle crucial de ces structures

cérébrales dans la représentation des connaissances sémantiques verbales et non-verbales.

Par ailleurs, plusieurs études ont également montré que la stimulation électrique des régions temporales antérieures pouvait perturber les performances en mémoire sémantique. Il a par exemple été démontré qu'une stimulation électrique transcrânienne répétitive (rTMS) appliquée sur le pôle temporal gauche ou droit pouvait entraîner un ralentissement significatif des temps de réponse (TR) à une tâche de dénomination ou de jugement de synonymes chez des sujets sains (Pobric *et al.*, 2007, 2009, 2010a; Lambon Ralph *et al.*, 2009; Jackson *et al.*, 2015; Woollams *et al.*, 2017). En contraste, la rTMS de ces mêmes régions ne montrait aucun effet lors de la réalisation d'une tâche de dénomination ou de jugement de nombres, ne nécessitant pas d'accès aux représentations sémantiques (Pobric *et al.*, 2007, 2009; Lambon Ralph *et al.*, 2009; Woollams *et al.*, 2017; voir aussi Jefferies, 2013). On notera cependant que les rares études ayant comparé l'effet d'une stimulation électrique dans les deux hémisphères montrent des résultats contradictoires. En effet, l'une d'elles observe un ralentissement similaire des TR lors d'une tâche d'association sémantique verbale ou non-verbale après stimulation du pôle temporal gauche ou droit, indifféremment (Pobric *et al.*, 2010b), alors que l'autre montre une amélioration des TR uniquement dans la tâche d'association non-verbale et uniquement après stimulation du pôle temporal droit (Bonnì *et al.*, 2015; mais voir aussi Woollams *et al.*, 2017). D'autres études chez des patients implantés avec des électrodes intracérébrales ont également montré qu'une stimulation électrique de la partie antérieure du gyrus fusiforme ou du gyrus temporal inférieur gauches pouvait induire des déficits transitoires lors de la réalisation de tâches sémantiques, à la fois sur les versants de la production et de la compréhension (Shimotake *et al.*, 2015).

De manière générale, ces observations renforcent l'idée d'un rôle essentiel des régions temporales antérieures ventrales et polaires au sein du réseau cérébral sous-tendant les représentations sémantiques.

1.2.2. Organisation cérébrale de la mémoire sémantique

Bien que les études s'intéressant à la localisation des lésions et à leur impact sur les performances en mémoire sémantique suggèrent un rôle crucial de l'ATL en la matière, le débat existe toujours quant à l'organisation, la nature et la latéralisation hémisphérique des représentations sémantiques. Deux grandes théories de l'organisation de la mémoire sémantique sont communément discutées à l'heure actuelle : la première suggère l'existence de représentations sémantiques spécifiques à une modalité et distinctes les unes des autres, tandis que la deuxième propose l'existence de représentations sémantiques intégratives et amodales/transmodales (voir aussi Kiefer & Pulvermüller, 2012 pour une revue complète des théories sur l'organisation de la mémoire sémantique).

D'un côté, de nombreux auteurs ont émis l'hypothèse que les connaissances sémantiques seraient représentées au sein de plusieurs systèmes sémantiques distribués au niveau cérébral et correspondant chacun à différentes modalités sensorielles (verbal vs. non-verbal) ou différentes catégories sémantiques (animaux vs. objets manufacturés) (Kiefer & Spitzer, 2001; Martin & Chao, 2001; Barsalou *et al.*, 2003; Caramazza & Mahon, 2003; Martin, 2007; Gainotti, 2011, voir aussi 2017 pour une discussion récente). Cette théorie trouve ses origines dans les études neuropsychologiques ayant démontré des déficits sémantiques spécifiques à une catégorie chez certains patients, comme par exemple une incapacité à identifier des animaux avec préservation de l'identification des objets inanimés ou inversement (Warrington & Shallice, 1984; Warrington & McCarthy,

1987; Tranel *et al.*, 1997; Caramazza & Mahon, 2003; Blundo *et al.*, 2006; voir aussi Capitani *et al.*, 2003; Gainotti *et al.*, 1995). D'autres arguments en faveur de cette théorie viennent des études en neuroimagerie fonctionnelle montrant des patterns différents d'activations cérébrales en fonction du type de stimuli sur lequel la tâche sémantique est réalisée. Certains auteurs relèvent ainsi une activation plus importante du gyrus fusiforme médian lors de la reconnaissance d'objets manufacturés, et du gyrus fusiforme latéral lors de la reconnaissance d'animaux (Chao *et al.*, 1999; Joseph, 2001; voir aussi Martin, 2007; Mahon *et al.*, 2009). D'autres encore pointent du doigt les effets de latéralité obtenus par exemple lors de tâches de reconnaissance de noms ou de visages chez les patients présentant une APPvs (voir partie 1.2.1.) ou chez les sujets sains en neuroimagerie fonctionnelle (Gorno-Tempini *et al.*, 1998; Nielson *et al.*, 2010; voir aussi Gainotti, 2013b pour une revue), et soutiennent l'idée de deux systèmes sémantiques latéralisés et dédiés au traitement sémantique des informations verbales dans l'ATL gauche, et non-verbales dans son équivalent controlatéral (Gainotti, 2011, 2015a; voir aussi Snowden *et al.*, 2018).

De l'autre côté, certains auteurs ont suggéré l'existence de représentations intégratives et amodales/transmodales qui regrouperaient l'ensemble des informations spécifiques à une modalité (venant de « spokes » distribués dans l'ensemble du cerveau) au sein d'un « hub » sémantique unique localisé dans l'ATL bilatéral (Rogers *et al.*, 2004; Patterson *et al.*, 2007; voir aussi Schapiro *et al.*, 2013; Lambon Ralph, 2014; Lambon Ralph *et al.*, 2017) (**Figure 13**). Cette théorie dite du « hub-and-spoke » est d'abord fondée sur l'observation de sévères troubles sémantiques multimodaux chez les patients avec une APPvs dont les lobes temporaux antérieurs subissent une atrophie progressive (voir 1.2.1.). L'importante contribution de l'ATL dans le traitement sémantique est également renforcée par de nombreuses études en stimulation électrique (voir 1.2.1.) et en neuroimagerie fonctionnelle. De récentes études en IRMf ont en effet démontré que

les structures temporales antérieures bilatérales, notamment ventrales comme le gyrus fusiforme et le gyrus temporal inférieur, s'activaient de la même manière face à différentes catégories sémantiques et différentes modalités (mots, images, visages, noms écrits ou entendus, etc.) (Visser, Embleton, *et al.*, 2010; Visser, Jefferies, *et al.*, 2010; Visser & Lambon Ralph, 2011; Visser *et al.*, 2012; Rice, Hoffman, *et al.*, 2015, 2018; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015). De plus, ces régions cérébrales sont idéalement situées au sein du cerveau pour recevoir les informations des spokes répondant à une modalité spécifique, comme le montre leur forte connectivité avec les régions sensori-motrices primaires et secondaires (Binney *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2017; Bajada *et al.*, 2019). Preuve de cette importante interaction entre l'ATL hub et les régions sensori-motrices spokes, une récente étude a observé que la connectivité des lobes temporaux antérieurs avec d'autres structures cérébrales était modulée selon le type de tâches à réaliser. Ainsi, lors d'une tâche montrant une association congruente entre un objet et une scène (par exemple, un frigo dans une cuisine), l'ATL augmentait sa connectivité avec les régions impliquées dans la perception des scènes comme le cortex rétrosplénial, alors que face à une tâche d'association entre un objet et une action (par exemple, un t-shirt et un fer à repasser), la connectivité de l'ATL augmentait avec les régions sensibles à la mise en œuvre d'actions, situées dans les structures fronto-pariétales (Chiou & Lambon Ralph, 2019).

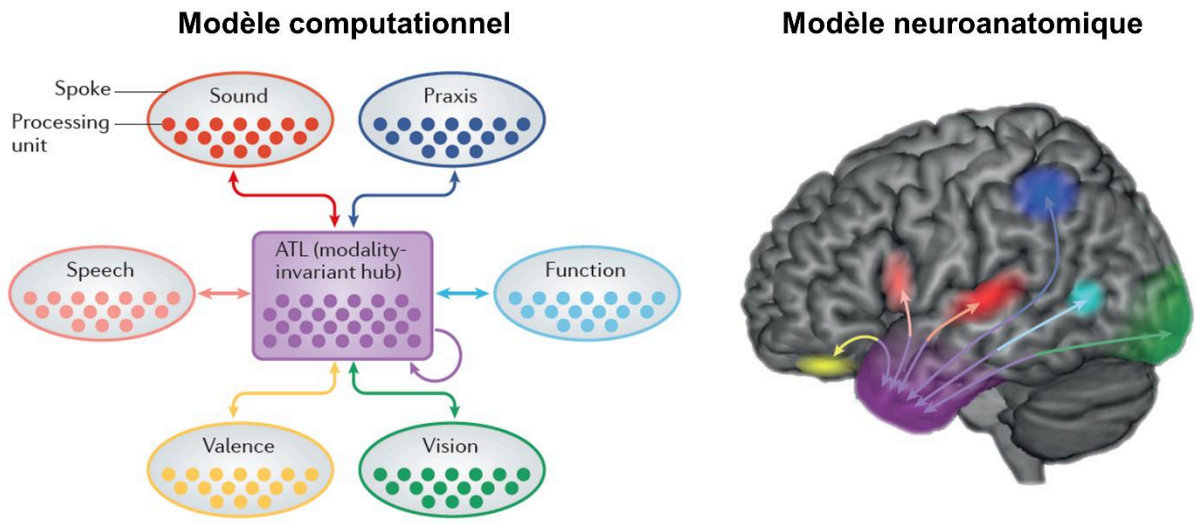


Figure 13. Formulation originelle du modèle « hub-and-spoke » telle que proposée par Rogers et al. (2004). A gauche, illustration schématique de l'architecture computationnelle du modèle, montrant les spokes spécifiques à une modalité et leur regroupement au sein d'un hub. A droite, schéma neuroanatomique représentant la localisation du hub et des spokes. Le hub est localisé au sein de l'ATL, tandis que les spokes sont distribués à travers le cerveau. Chaque spoke communique de manière bilatérale avec l'ATL grâce aux faisceaux de matière blanche. Adapté de Lambon Ralph et al. (2017).

Récemment, la conception de l'organisation du système sémantique a évolué pour se nuancer davantage. Plutôt que de rester sur une stricte dissociation entre les deux théories présentées ci-dessus, les tenants de la théorie du hub-and-spoke tendent désormais vers l'idée d'un système sémantique « graduel », dans lequel des nuances fonctionnelles sont observées selon la connectivité de l'ATL avec ses différentes sous-régions (par exemple dans ses parties ventrales vs. dorsales) ainsi qu'avec les régions spokes spécifiques à une modalité (Rice, Hoffman, *et al.*, 2015; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Binney *et al.*, 2016; Lambon Ralph *et al.*, 2017; Hoffman & Lambon Ralph, 2018). Ces auteurs reconnaissent ainsi l'hétérogénéité fonctionnelle de l'ATL, proposant un compromis entre les hypothèses postulant une totale absence de différence entre ATL gauche et droit et celles suggérant une stricte ségrégation fonctionnelle entre les deux hémisphères. Par exemple, les effets de latéralité hémisphérique déjà évoqués

auparavant et montrant un lien entre lésion de l'ATL gauche et troubles verbaux sont expliqués, dans ce cadre théorique, par la plus forte connectivité des régions de l'ATL gauche avec les aires dédiées au langage et au traitement des mots, majoritairement latéralisées à gauche chez le sujet sain (Rice, Hoffman, *et al.*, 2015; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Hoffman & Lambon Ralph, 2018).

En conclusion, et bien que l'organisation et la nature des représentations sémantiques restent encore sujettes à débat, l'implication des structures temporales antérieures ventrales ressort de manière systématique à travers la littérature. Associées aux résultats discutés dans la partie précédente sur le rôle des régions temporales antérieures dans la reconnaissance des visages familiers (voir 1.1.3.), ces observations suggèrent un rôle crucial mais méconnu de l'ATL dans la représentation des connaissances stockées en mémoire sémantique.

1.3. Objectifs de la thèse

Ainsi que nous l'avons vu plus haut, la nature, la localisation et la latéralisation des processus de reconnaissance visuelle et de mise en lien d'un stimulus visuel avec les représentations sémantiques associées restent encore méconnus. Le but de ce travail de thèse est de mieux comprendre ces mécanismes ayant lieu au sein de la voie visuelle ventrale, et notamment de clarifier la contribution des structures temporales postérieures et antérieures, gauches et droites, dans leur mise en œuvre. Nous mettrons plus particulièrement l'accent sur l'ATL ventral, région encore sous-estimée par la méthodologie très populaire de l'IRMf, afin de confirmer ou infirmer les données de la littérature lui attribuant un rôle dans la reconnaissance des visages ainsi que dans la

mémoire sémantique, d'étudier de potentielles différences de localisation anatomique de ces deux fonctions selon l'axe postéro-antérieur, et de déterminer dans quelle mesure la latéralisation de ses réponses est spécifique au type de stimuli présenté.

Pour cela, cette thèse s'appuie sur l'utilisation de la neuropsychologie et de la stimulation visuelle périodique (FPVS) couplée à des enregistrements en EEG de scalp ou intracérébral (SEEG) chez des sujets neurotypiques ou des participants épileptiques. Jusqu'à présent, les recherches utilisant l'approche FPVS se sont principalement concentrées sur l'étude des deux premiers aspects de la reconnaissance des visages (voir partie 1.1.), c'est-à-dire leur détection dans l'environnement et leur discrimination les uns par rapport aux autres, essentiellement en ayant recours à des visages inconnus (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016; Rossion *et al.*, 2015). La présente thèse étend cette approche à l'étude de la reconnaissance des visages familiers (ici, célèbres) et leur mise en lien avec les connaissances stockées en mémoire sémantique. Elle s'intéresse également à la mise en lien d'autres objets visuels (mots de catégories sémantiques différentes) avec leurs représentations sémantiques, afin d'étudier l'organisation fonctionnelle de celles-ci au sein de la voie visuelle ventrale.

1.4. Notre approche

Cette thèse repose principalement sur la combinaison de deux techniques originales : la FPVS et les enregistrements en EEG intracérébral dans l'épilepsie du lobe temporal. Nous discuterons d'abord du principe de l'approche FPVS et de ses avantages pour étudier les processus qui nous intéressent. Nous aborderons ensuite l'intérêt de l'épilepsie du lobe temporal comme modèle du fonctionnement cérébral, et plus précisément l'apport de la SEEG pour mieux comprendre la relation entre processus cognitifs et régions cérébrales.

1.4.1. La stimulation visuelle périodique rapide (FPVS)

L'approche FPVS se fonde sur un principe observé dès les débuts de l'EEG par Adrian & Matthews (1934) : la présentation périodique de flashs lumineux à une certaine fréquence (par exemple, 10 Hz) entraîne une synchronisation de l'activité cérébrale enregistrée en EEG sur cette même fréquence (**Figure 14**). Autrement dit, l'activité cérébrale se synchronise sur la fréquence de présentation d'un stimulus visuel périodique. Ces réponses EEG, souvent retrouvées sous le nom de potentiels évoqués visuels constants (« *steady-state visual evoked potentials* » ou SSVEP), sont visibles dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier (Regan, 1966, 1989; voir aussi Norcia *et al.*, 2015 pour une revue). Ainsi, la présentation périodique de stimuli visuels à une fréquence de 10 stimuli par seconde entraînera une réponse électrophysiologique observable sur le spectre fréquentiel à exactement 10 Hz.

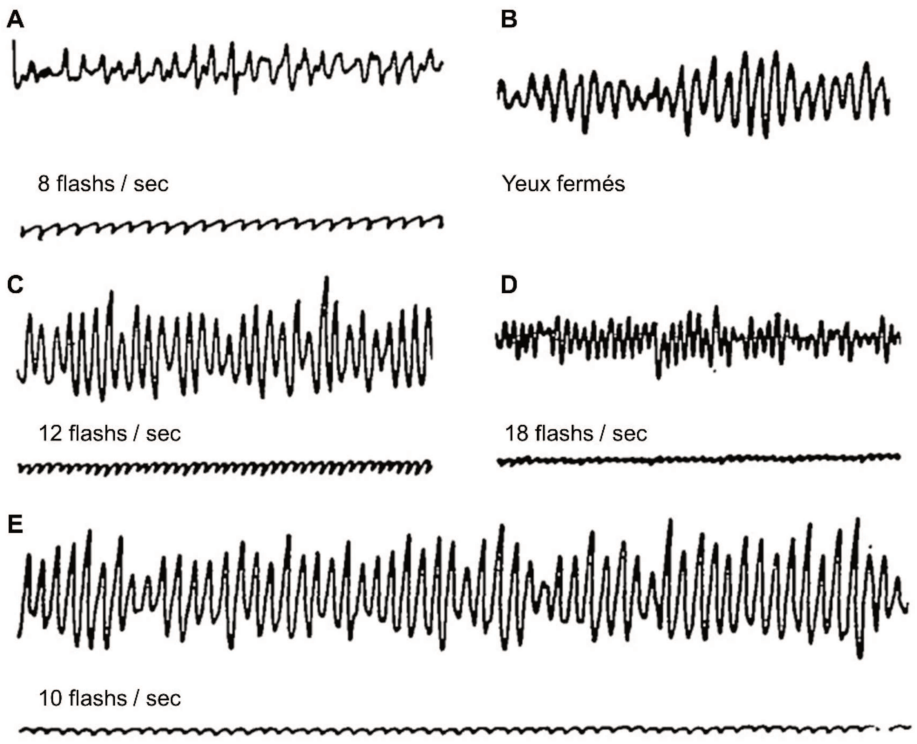


Figure 14. Exemples de synchronisation de l'activité cérébrale sur différentes fréquences de présentation de flashs lumineux. A. Présentation à 8 Hz. **B.** Rythme EEG naturel enregistré lorsque le participant a les yeux fermés. **C.** Présentation à 12 Hz. **D.** Présentation à 18 Hz. **E.** Présentation à 10 Hz. Adapté de Adrian & Matthews (1934).

Initialement utilisé pour l'étude des processus visuels de bas niveau ou attentionnels (voir Norcia *et al.*, 2015 pour une revue), l'enregistrement de SSVEP a récemment été adapté à l'étude de processus visuels de plus haut niveau, et notamment à la discrimination de visages. Pour la suite, nous parlerons de FPVS et non pas de SSVEP, pour faire référence à notre type d'approche plutôt qu'au type de réponses enregistrées (voir Retter & Rossion, 2016 pour une discussion sur l'emploi du terme SSVEP, peu adapté pour désigner le type de réponses rapporté dans nos études)[3].

L'une des premières études à avoir posé les bases des paradigmes FPVS présentés dans cette thèse est celle de Rossion et Boremanse (2011) (voir aussi Rossion, Prieto, *et al.*, 2012). Dans cette étude, les auteurs ont contrasté la réponse périodique générée par la présentation de visages différents à celle générée par la présentation de visages identiques (**Figure 15A**), tous apparaissant à une fréquence de 3,5 Hz. Leurs résultats ont montré une forte réponse à 3,5 Hz dans les deux cas, mais avec une importante différence d'amplitude entre les deux conditions, pouvant s'expliquer par un effet de suppression de l'adaptation face aux visages différents, signe que les participants étaient capables de discriminer les différentes identités faciales.

[3] A noter que le terme de « frequency-tagging », bien que souvent retrouvé dans la littérature en lien avec notre approche, est à la base principalement utilisé pour faire référence aux études dans lesquelles différents stimuli sont présentés à différentes fréquences (Norcia *et al.*, 2015), ce qui n'est pas le cas dans nos études.

Par la suite, ce paradigme a été repris pour identifier la fréquence la plus adaptée à l'émergence de ce type d'effet (Alonso-Prieto *et al.*, 2013). Les auteurs ont ainsi testé ces deux conditions à 14 fréquences différentes (de 1 à 16,66 Hz) et montré que la différence d'amplitude entre visages identiques et différents n'était significative qu'entre 4 et 8,33 Hz, avec une différence maximale à 5,88 Hz (**Figure 15B**). Ces résultats ont permis d'établir la base des paradigmes s'intéressant au traitement des visages, en démontrant qu'un rythme d'environ 6 stimuli par seconde (toutes les 170 ms) était le plus apte à permettre au cerveau de discriminer les identités faciales.

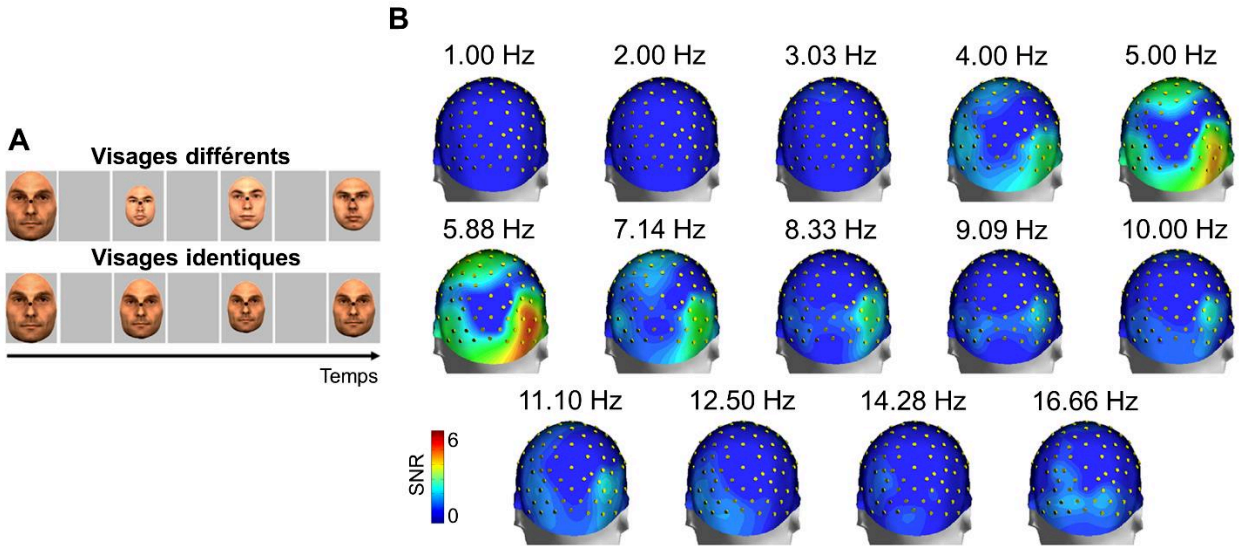


Figure 15. A. Paradigme de stimulation. Deux conditions sont contrastées : dans l'une, les visages présentés sont tous différents, dans l'autre, les visages sont identiques. La taille des stimuli varie de manière aléatoire à chaque cycle. **B.** Topographies du rapport signal sur bruit (signal-to-noise ratio, SNR) différentiel (visages différents – visages identiques) pour chaque fréquence de stimulation. Adapté de Alonso-Prieto et al. (2013).

Bien que fondatrices de l'approche FPVS, ces études présentaient toutefois une limite notable : elles reposaient toutes sur la comparaison entre deux conditions séparées, et donc sur une réponse différentielle entre « différent » et « identique ». Or, ce type d'approche peut être problématique dans la mesure où il repose sur l'hypothèse que les

conditions de passation (niveau attentionnel, bruit environnant, etc.) sont identiques dans les deux conditions (Liu-Shuang *et al.*, 2014; Rossion, 2014c). Pour pallier cela, l'équipe du Dr Rossion a eu l'idée d'étudier le processus de discrimination entre deux types de stimuli au sein d'une seule et même séquence périodique : c'est l'émergence des paradigmes « oddball », désormais la norme dans les études en FPVS menées aujourd'hui.

Le principe est le suivant : si le cerveau est capable de discriminer les stimuli de base (ex. présentés à 6 Hz) des stimuli oddball (ex. présentés 1 fois sur 5, c'est-à-dire à 6 Hz / 5 = 1,2 Hz), il répondra à deux périodicités différentes (1,2 et 6 Hz). Au contraire, si le cerveau n'est pas capable de repérer le changement périodique, alors seule une réponse à la fréquence de base (6 Hz) sera présente. L'un des paradigmes standards de cette technique consiste à présenter des visages identiques à la fréquence de 6 Hz (i.e., 6 visages par seconde) pendant environ une minute, avec un changement d'identité du visage tous les cinq stimuli (**Figure 16A**) (Liu-Shuang *et al.*, 2014). Si le cerveau est capable de discriminer le changement d'identité, alors on observera une réponse électrophysiologique exactement à 6 Hz / 5 = 1,2 Hz, et ses harmoniques (multiples de 1,2 Hz) dans le domaine fréquentiel (**Figure 16B**). En présentant chaque visage pendant un temps limité (166 ms entre les stimuli) au sein d'une suite de visages, cette technique permet de mesurer la discrimination individuelle avec des contraintes temporelles strictes : l'exploration visuelle n'est pas possible, chaque visage étant masqué par le précédent et le suivant. Ce type de présentation visuelle permet ainsi au visage d'être individualisé en un seul coup d'œil, une durée suffisante pour la reconnaissance individuelle d'un visage (Hsiao & Cottrell, 2008; Alonso-Prieto *et al.*, 2013).

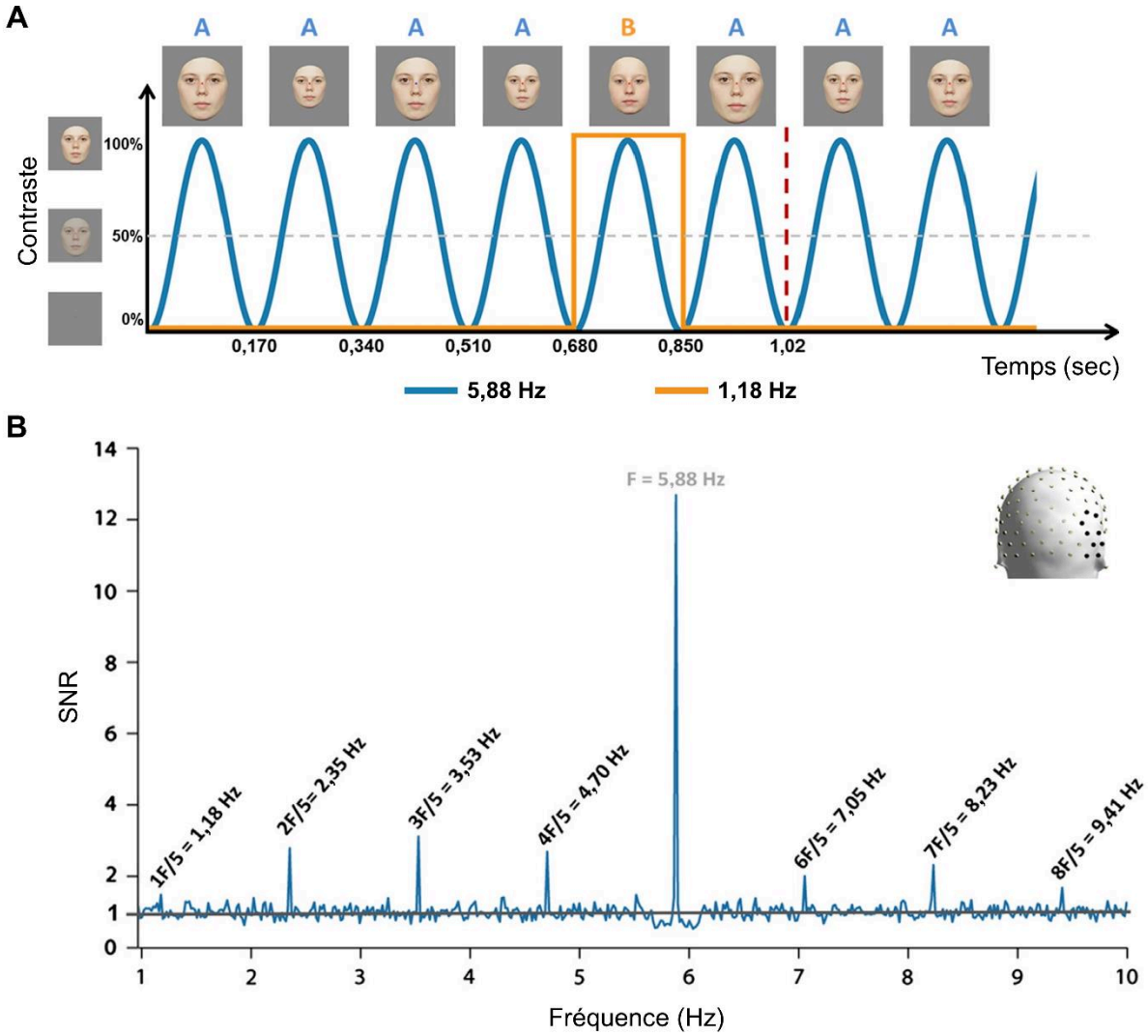


Figure 16. Paradigme FPVS étudiant la discrimination individuelle de visages inconnus. A. Illustration schématique du paradigme FPVS avec modulation sinusoïdale de contraste à 5,88 Hz, et changement d'identité faciale tous les 5 stimuli (5,88 Hz / 5 = 1,18 Hz). Les visages à la fréquence de base (5,88 Hz) sont les mêmes (visages A), mais des visages différents (visages B) apparaissent à un intervalle régulier, tous les 5 stimuli (fréquence oddball, 1,18 Hz). **B.** Spectre fréquentiel des réponses EEG observées au niveau de la région occipito-temporale droite (moyenne des électrodes représentées en noir sur la tête en 3D montrée dans le coin supérieur droit) (n = 12 participants). L'axe y représente le rapport signal sur bruit (signal-to-noise ratio, SNR). Une réponse significative est observée à la fréquence générale de présentation des visages (5,88 Hz), montrant la synchronisation de l'activité cérébrale sur la fréquence de présentation visuelle. Des réponses significatives sont également observées à la fréquence de changement d'identité (1,18 Hz) et ses harmoniques (2,35 Hz, 3,53 Hz, etc…), reflétant la capacité du cerveau humain à discriminer deux identités faciales différentes. Adapté de Liu-Shuang et al. (2014).

Comparativement aux potentiels évoqués classiques, l'approche FPVS présente de nombreux avantages : (1) elle est hautement sensible : des réponses significatives peuvent être observées chez chaque sujet individuellement en seulement quelques minutes ; (2) elle est objective : la réponse d'intérêt est restreinte à la fréquence déterminée par l'expérimentateur ; et (3) la discrimination est mesurée implicitement : les participants ne sont pas conscients de ce qui est mesuré et réalise une tâche sans rapport avec le processus étudié (i.e., détecter des changements aléatoires de la couleur d'une croix de fixation) (Liu-Shuang *et al.*, 2014; Rossion *et al.*, 2015; voir aussi Rossion, 2014c pour une revue). Ce dernier point représente également un avantage non négligeable en comparaison avec la neuropsychologie. En effet, alors que les résultats aux tests comportementaux dépendent de nombreux facteurs (attention, motivation, compréhension des consignes, etc.), la tâche orthogonale des paradigmes en FPVS est extrêmement simple à comprendre et à réaliser. De plus, la mesure du nombre de détections correctes du changement de couleur et des TR à cette tâche permet rapidement de s'assurer que le sujet était bien attentif à la présentation visuelle.

Au cours des dernières années, l'approche FPVS a mené à la publication de nombreux articles en EEG de scalp ou intracérébral dans le domaine de la catégorisation des visages, des expressions faciales, des mots ou des objets (de Heering & Rossion, 2015; Lochy *et al.*, 2015, 2018; Rossion *et al.*, 2015; Jonas *et al.*, 2016; Retter & Rossion, 2016; Dzhelyova *et al.*, 2017; Stothart *et al.*, 2017; Gao *et al.*, 2018; Keyser *et al.*, 2018; Quek *et al.*, 2018; Poncet *et al.*, 2019; Van der Donck *et al.*, 2019; Hagen *et al.*, 2020), de la discrimination individuelle de visages inconnus (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016; Xu *et al.*, 2017; Hagen & Tanaka, 2019; Vettori *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2019; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020; Rossion *et al.*, 2020), ou encore de la reconnaissance d'objets ou de visages

familiers (Zimmermann *et al.*, 2019; Campbell *et al.*, 2020; Stothart *et al.*, 2020; Verosky *et al.*, 2020; Yan *et al.*, 2020). Les nombreux avantages de cette méthode en font un outil idéal pour étudier les réponses électrophysiologiques de discrimination d'un type de stimuli par rapport à d'autres, dans de nombreux domaines cognitifs et chez différentes populations (enfants, adultes, sujets âgés, populations cliniques).

Dans cette thèse, nous présenterons l'utilisation de l'approche FPVS chez des patients présentant une épilepsie focale et implantés avec des électrodes intracérébrales comme méthode pour identifier les régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance visuelle et la mémoire sémantique.

1.4.2. Apports de l'épilepsie du lobe temporal

L'épilepsie du lobe temporal est la forme d'épilepsie focale la plus fréquemment rencontrée, représentant 60 à 80% des patients avec une épilepsie partielle (Ladino *et al.*, 2014). Ce type d'épilepsie affecte généralement les régions temporales antérieures et médiales, comme le pôle temporal, l'amygdale, l'hippocampe, le cortex rhinal et le cortex temporal ventral antérieur (incluant la partie entière des gyri fusiforme et temporal inférieur) (Maillard *et al.*, 2004; Kahane & Bartolomei, 2010). Chez la majorité des patients, les médicaments antiépileptiques permettront de prévenir le retour des crises, mais environ un tiers des cas présente une pharmaco-résistance (inefficacité des médicaments antiépileptiques essayés sur une période d'au moins un an) (Ladino *et al.*, 2014; Asadi-Pooya *et al.*, 2017; voir aussi Kwan & Brodie, 2010 pour une définition plus complète de la pharmaco-résistance). Dans ce cas, le traitement consiste à identifier et délimiter la zone d'origine des crises (le plus souvent non visible en IRM) afin de procéder à une exérèse chirurgicale. A cette fin, l'implantation d'électrodes intracérébrales (ici,

SEEG) peut être envisagée pour circonscrire le foyer épileptogène et préparer la chirurgie (Talairach & Bancaud, 1973).

La SEEG a l'intérêt notable de permettre un enregistrement de l'activité au sein des sillons et des structures profondes, alors que l'ECoG se limite à l'application de grilles d'électrodes sur la surface corticale, uniquement accessibles par un volet crânien (voir **Figure 9**). De plus, les contacts des électrodes SEEG sont de petite taille (2 mm) et distribuées tout le long de l'électrode (avec un espacement de 1,5 mm), donnant accès à un enregistrement focal des différentes structures cérébrales traversées par l'électrode. Enfin, il est possible avec cette technique d'appliquer des stimulations électriques corticales focales entre deux contacts adjacents en envoyant un courant de faible intensité (en général, entre 0,8 et 1,2 mA). Grâce à cela, il est possible d'étudier l'effet d'une perturbation transitoire des groupes neuronaux à proximité sur une fonction cognitive donnée.

L'étude des mécanismes de reconnaissance visuelle dans l'épilepsie du lobe temporal présente plusieurs avantages considérables : 1) l'atteinte focale spécifique à ce type d'épilepsie permet d'étudier le rôle des structures antérieures (concernées par le foyer épileptogène) et postérieures (préservées) au sein du lobe temporal ; et 2) l'implantation d'électrodes intracérébrales (SEEG) chez ces patients apporte l'opportunité unique d'enregistrer l'activité cérébrale à l'échelle des groupes de neurones et d'accéder directement aux réponses électrophysiologiques des structures cérébrales situées sur tout le trajet de l'électrode (du point d'entrée à la surface corticale jusqu'aux structures profondes comme l'hippocampe).

2. EVALUATION NEUROPSYCHOLOGIQUE DE LA RECONNAISSANCE DES VISAGES DANS L'EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL

Cette partie fait l'objet d'un article publié dans Neuropsychologia (voir ci-dessous).

Introduction

Comme discuté dans la partie précédente, l'épilepsie du lobe temporal, notamment dans sa partie antérieure et médiale (par la suite désignée par l'acronyme MTLE, pour mesial temporal lobe epilepsy), est le type d'épilepsie focale le plus fréquemment concerné par une procédure de chirurgie résective. C'est également le type d'épilepsie le plus fréquemment sujet à une procédure d'implantation d'électrodes intracérébrales (SEEG) afin de déterminer la localisation précise du foyer épileptogène. Pour cette raison, il est important de bien comprendre le profil neuropsychologique de cette population et d'évaluer l'impact de l'épilepsie sur les fonctions de reconnaissance visuelle.

Plusieurs études ont mis en évidence des difficultés de reconnaissance des visages célèbres chez les patients MTLE (Seidenberg *et al.*, 2002; Viskontas *et al.*, 2002; Glosser *et al.*, 2003; Griffith *et al.*, 2006). La latéralité de l'épilepsie semble également jouer un rôle, avec davantage de difficultés de dénomination de visages célèbres quand le foyer épileptogène est à gauche, et davantage de difficultés en reconnaissance explicite, c'est-à-dire pour juger de la familiarité d'un visage ou donner des informations sémantiques à partir d'un visage, lorsque le foyer épileptogène est à droite (Drane *et al.*, 2008, 2013). D'autres études ont également montré des difficultés d'encodage et de reconnaissance explicite de visages inconnus dans cette population (Milner, 1968; Chiaravalloti & Glosser, 2004). Toutefois, il est difficile de savoir dans quelle mesure ces

difficultés de reconnaissance des visages dans la MTLE peuvent ou non être attribuées à un dysfonctionnement des capacités de discrimination individuelle des visages, cette fonction ayant généralement été peu évaluée chez cette population.

Dans cette étude (Volfart, Jonas, Maillard, Busigny, *et al.*, 2020), nous avons testé 42 patients MTLE (17 avec épilepsie gauche ; 25 avec épilepsie droite) et 42 sujets contrôles (appariés en âge, genre, niveau d'études et latéralité manuelle) avec une batterie de tâches comportementales évaluant la discrimination individuelle de visages et d'autres objets visuels, ainsi que la détection de visages, la reconnaissance de visages célèbres et l'apprentissage de stimuli visuels inconnus. Nous avons répliqué les résultats de précédentes études en montrant que les deux groupes de patients MTLE présentaient des difficultés de dénomination et de reconnaissance de visages célèbres, ainsi que des difficultés d'apprentissage de visages inconnus et d'autres objets visuels. Les deux groupes de patients MTLE présentaient cependant des performances typiques en discrimination individuelle de visages inconnus, avec aucune différence entre patients et contrôles sur le pourcentage de bonnes réponses aux deux tâches les plus fréquemment utilisées pour évaluer cette fonction, que sont la tâche de reconnaissance faciale de Benton (BFRT) et la tâche de mémoire des visages de Cambridge (CFMT). De plus, les deux groupes de patients MTLE montraient un profil de réponse similaire à celui des sujets contrôles (analyse item par item des réponses au BFRT), suggérant une absence de différence qualitative dans leur manière de traiter les visages inconnus. On notera la présence d'un ralentissement général des TR chez les patients avec une épilepsie latéralisée à droite, mais qui n'était pas spécifique aux visages.

Nos résultats montrent ainsi des performances largement préservées en discrimination individuelle de visages chez les patients MTLE, suggérant que l'origine de leurs déficits en reconnaissance des visages célèbres et en apprentissage de visages

inconnus est liée à une perturbation de leurs capacités en mémoire sémantique et épisodique, en lien avec la localisation de leur foyer épileptogène dans les structures temporales antérieures et médiales.

Contents lists available at ScienceDirect

Neuropsychologia

journal homepage: http://ees.elsevier.com

Typical visual unfamiliar face individuation in left and right mesial temporal epilepsy

Angélique Volfart [a,b], Jacques Jonas [a,c], Louis Maillard [a,c], Thomas Busigny [b], Bruno Rossion [a,b,c,1,*], Hélène Brissart [a,c,1]

[a] Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000, Nancy, France
[b] Université Catholique de Louvain, Institute of Research in Psychological Science, Louvain-La-Neuve, Belgium
[c] Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurologie, F-54000, Nancy, France

ARTICLE INFO

Keywords
Mesial temporal lobe epilepsy
Face individuation
Neuropsychology; Anterior temporal lobe

ABSTRACT

Patients with chronic mesial temporal lobe epilepsy have difficulties at identifying familiar faces as well as at explicit old/new face recognition tasks. However, the extent to which these difficulties can be attributed to visual individuation of faces, independently of general explicit learning and semantic memory processes, is unknown. We tested 42 mesial temporal lobe epilepsy patients divided into two groups according to the side of epilepsy (left and right) and 42 matched controls on an extensive series of individuation tasks of unfamiliar faces and control visual stimuli, as well as on face detection, famous face recognition and naming, and face and non-face learning. Overall, both patient groups had difficulties at identifying and naming famous faces, and at explicitly learning face and non-face images. However, there was no group difference in accuracy between patients and controls at the two most widely used neuropsychological tests assessing visual individuation of unfamiliar faces (Benton Facial Recognition Test and Cambridge Face Memory Test). While patients with right mesial temporal lobe epilepsy were slowed down at all tasks, this effect was not specific to faces or even high-level stimuli. Importantly, both groups showed the same profile of response as typical participants across various stimulus manipulations, showing no evidence of qualitative processing impairments. Overall, these results point to largely preserved visual face individuation processes in patients with mesial temporal lobe epilepsy, with semantic and episodic memory difficulties being consistent with the localization of the neural structures involved in their epilepsy (anterior temporal cortex and hippocampus). These observations have implications for the prediction of neuropsychological outcomes in the case of surgery and support the validity of intracranial electroencephalographic recordings performed in this population to understand neural mechanisms of human face individuation, notably through intracranial electrophysiological recordings and stimulations.

List of abbreviations

BFRT-c	Benton Facial Recognition Test computerized
CFMT	Cambridge Face Memory Test
iEEG	intracranial electroencephalography
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FRI	face recognition index
HR	head rotation
LD	lighting direction
MTLE	mesial temporal lobe epilepsy
NAI	name access index
NC	normal controls
RT	response times
SEEG	stereotaxic electroencephalography
VOTC	ventral occipito-temporal cortex
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale

1. Introduction

Face identity recognition is critical for social interactions in the human species and constitutes one of the most impressive functions of the adult human brain. Unfortunately, face identity recognition is also frequently affected in a variety of neurological conditions, e.g. following acquired brain damage (BentonVan Allen, 1972; Valentine et al., 2006; Barton, 2008), surgery for temporal glioma (Papagno et al., 2017), Alzheimer's disease (Tippett et al., 2003; Pal et al., 2019), fronto-temporal semantic dementia (Luzzi et al., 2017; Pozueta et al., 2019), or temporal lobe epilepsy (Seidenberg et al., 2002; Drane et al., 2013).

* Corresponding author. Université de Lorraine, CNRS, CRAN - University Hospital of Nancy, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France
E-mail address: bruno.rossion@univ-lorraine.fr (B. Rossion)
[1] Equal contribution.

https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107583
Received 23 April 2020; Received in revised form 7 July 2020; Accepted 5 August 2020
Available online xxx
0028-3932/© 2020.

UNCORRECTED PROOF

Recognizing the identity of familiar people based on their faces requires first and foremost to decode the idiosyncratic visual features of these faces (i.e. face individuation). Efficient face individuation is often required when we first encounter people or when they have not yet been encoded in long-term memory, i.e. when they are unfamiliar. Since most human societies are characterized by the presence of numerous individuals and a tendency to change the number of individuals over time, visual individuation of *unfamiliar* faces occurs frequently and is key to our social interactions (Rossion, 2018).

In neurotypical individuals, the neural basis of visual face individuation has been primarily investigated with functional MRI (fMRI). In particular, fMRI-adaptation studies have found face individuation effects in pre-defined face-selective regions of the posterior ventral occipito-temporal cortex (VOTC) such as the inferior occipital gyrus ("Occipital Face Area") and the middle fusiform gyrus ("Fusiform Face Area") (Gauthier et al., 2000; Schiltz et al., 2006; Davies-Thompson et al., 2009; Ewbank et al., 2013; Fox et al., 2013; Hermann et al., 2017; Hughes et al., 2019; Rostalski et al., 2019). These studies usually use pictures of unfamiliar faces to rule out the automatic involvement of affective and semantic memory processes, as well as name retrieval. In contrast, the processing of familiar (i.e. famous and personally familiar) faces has been consistently shown to involve more anterior regions of the VOTC, such as the anterior and medial temporal regions (Sergent et al., 1992; Gorno-Tempini et al., 1998; Leveroni et al., 2000; Gorno-Tempini and Price, 2001; Elfgren et al., 2006; Gobbini and Haxby, 2007; Natu and O'Toole, 2011; Sugiura et al., 2011; Von Der Heide et al., 2013; Duchaine and Yovel, 2015; Ramon et al., 2015, Rice et al., 2018b), in line with episodic, semantic and emotional contents evoked by familiar faces (Brambati et al., 2010; Sugiura et al., 2011; Ross and Olson, 2012).

Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is the most frequent focal epilepsy referred for epilepsy surgery (Schuele and Lüders, 2008; Spencer and Huh, 2008; Tatum, 2012; see also Ladino et al., 2014). Intracranial electroencephalographic (iEEG) recordings have shown that MTLE frequently affects the temporal pole, the amygdala, the head and body of the hippocampus, the rhinal cortex, and the ventral anterior temporal cortex (including the anterior parts of the fusiform and inferior temporal gyri) (Maillard et al., 2004). These structures are typically involved in anterior temporal lobectomy, one of the most frequent surgical procedure in refractory MTLE (Brotis et al., 2019). Several studies have shown that patients with MTLE are impaired at recognizing familiar faces (Seidenberg et al., 2002; Viskontas et al., 2002; Glosser et al., 2003; Griffith et al., 2006). More precisely, left-sided MTLE has been more consistently related to difficulties at *naming* famous faces, while right-sided MTLE has been frequently linked to difficulties at *judging familiarity*, or providing *semantic* information about a face (Gainotti, 2007; Drane et al., 2008, 2013). A similar pattern of famous face identification difficulties has also been found in MTLE patients following ATL resection (Glosser et al., 2003; Drane et al., 2008, 2013; Lambon Ralph et al., 2012, Rice et al., 2018a). Additionally, these patients exhibit difficulties at explicitly encoding and subsequently recognizing pictures of unfamiliar faces, regardless of the epileptogenic focus side (Milner, 1968; Chiaravalloti and Glosser, 2004).

The extent to which famous face recognition difficulties in MTLE can be attributed to the process of visual individuation of faces, independently of general explicit learning and semantic memory processes, remains unknown. Clarifying this issue is important both for clinical and fundamental research. From a clinical standpoint, a comprehensive view of the neuropsychological performance of epileptic patients before epilepsy surgery is critical to predict the neurocognitive outcome after surgery (Potter et al., 2009; Sherman et al., 2011; Helmstaedter, 2013). Indeed, post-operative cognitive outcome depends, among other variables, on the relationship between the location of the epileptogenic zone (i.e. the region to be resected to cure the patient) and the pre-operative neuropsychological profile. According to the model of functional adequacy, the postoperative decline is expected to be high when there is adequacy between the brain region planned to be resected and high pre-operative performance on the cognitive functions supported by this region (Chelune, 1995; Helmstaedter, 2004). At the level of fundamental research, there is increasing evidence for limitations of animal models, in particular the macaque brain, to understand the neural mechanisms of human face (identity) recognition (Rossion and Taubert, 2019; Griffin, 2020). In this context, iEEG recordings of face processing in human epileptic patients may become increasingly informative (e.g. Allison et al., 1999; Davidesco et al., 2014; Jonas et al., 2016; see Rossion et al., 2018 for review). Therefore, a comprehensive view of face recognition performance in these patients is needed to validate the results obtained with iEEG recordings. This issue of potential deficits in visual individuation of faces in MTLE patients remains unsolved, mainly because very few studies have assessed face individuation with unfamiliar faces in these patients (Hermann et al., 1997; Seidenberg et al., 1998; Glosser et al., 2003; Chiaravalloti and Glosser, 2004; Griffith et al., 2006), and these studies have used only a single test (most often the Benton Facial Recognition Test, BFRT, Benton and Van Allen, 1968). While these studies found that both left and right MTLE patients performed in the normal range at this test, with sometimes a trend towards higher scores for left MTLE patients, they never recorded response times (RT) at this task, an important variable to consider in individual face matching tasks (Delvenne et al., 2004; Rossion and Michel, 2018).

In the present study, we went well beyond the state-of-the-art by testing 42 MTLE patients and their matched controls on a series of individuation tasks with unfamiliar faces and control visual stimuli and by reporting both accuracy and response times. The entire cohort of participants was also tested with a face detection task, face and non-face explicit learning tasks, and a famous face recognition and naming task, in order to provide a comprehensive overview of their face recognition performance.

2. Materials and methods

2.1. Participants

Forty-three consecutive pre-surgical patients with refractory MTLE were prospectively enrolled between 2013 and 2017 at the University Hospital of Nancy. The inclusion criteria were: (1) age above 18 years; (2) left or right MTLE as assessed by non-invasive examinations (structural MRI, EEG-video, positron emission tomography, single photon emission computed tomography) for all patients and stereotaxic-EEG (SEEG) for 24 out of 42 patients (when non-invasive examinations were inconclusive about the location of the epileptogenic focus); (3) normal basic visual functions (as measured by the Visual Object and Space Perception battery).

Among the 43 patients screened, one patient was later excluded because of insufficient data about the location of the epileptic focus. Therefore, 42 patients were included in the subsequent analyses (21 males, 21 females; mean age 37.05 ± 11.68). Thirty-nine patients were right-handed (93%) and three patients were left-handed (7%) as measured by the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). All but 2 (left) MTLE patients had their intellectual efficiency assessed through the WAIS-R or WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale) and showed a normal IQ (>70). All patients gave written informed consent and the study (ATENA-F, trial N°2013-A00515-40, ClinicalTrials.gov identifier NCT02888925) was approved by the local ethical committee (CPP Est III, 13.05.02).

UNCORRECTED PROOF

Two groups of patients were distinguished according to the lateralization of the epileptogenic focus: a left MTLE group (17 patients, 9 females; mean age 36.41 ± 12.49) and a right MTLE group (25 patients, 12 females; mean age 37.48 ± 11.34). The side of the epileptogenic focus was assessed by non-invasive examinations (structural MRI, EEG-video, positron emission tomography, single photon emission computed tomography) and, when available, SEEG recordings (24/42 patients). The two patient groups were not statistically different on gender, age at inclusion, handedness, educational level, age at epilepsy onset, duration of epilepsy, number of antiepileptic drugs, structural status of the hippocampus (presence or not of hippocampal sclerosis), or total IQ (Table 1). However, left MTLE patients were significantly faster in processing speed (as measured by the Coding test from the WAIS) than right MTLE patients (Table 1).

Patients were matched individually to normal controls (NC) on age range (±5 years), gender, handedness, and level of education (<12, 12 to 14 or > 14 academic years). Of these 42 NC, 37 were included in the present protocol (ATENA-F, N° 2013-A00515-40) and 5 were controls from a previous single-case study (Jonas et al., 2018) who were tested with the same tasks as in the present study. We constituted two NC groups: the left NC group matched to left MTLE patients (17 controls, 9 females; mean age 35.88 ± 12.44), and the right NC group matched to right MTLE patients (25 controls, 12 females; mean age 37.12 ± 11.92). None of the control participants had a history of neurological or psychiatric disease, drug or alcohol abuse, nor did they have cognitive complaints. All NC gave written consent before their inclusion and received financial compensation for their participation in the study.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of MTLE patients. Values are shown as mean ± standard deviation or as the number of patients per category. Independent t-tests, Mann-Whitney U and chi-square's results are shown. Statistical comparisons in bold are significant at $p < .05$.

Characteristics		Left MTLE (n = 17)	Right MTLE (n = 25)	Statistical comparisons
Gender (N)	Male	8	13	$\chi = 0.099$, $p = .753$ $V_{Cramer} = 0.049$
	Female	9	12	
Age at inclusion (years)		36.41 ± 12.49	37.48 ± 11.34	$t = -0.288$, $p = .775$ $d_{Cohen} = 0.135$
Handedness (N left/right)		2/15	1/24	$\chi = 0.920$, $p = .338$ $V_{Cramer} = 0.148$
Educational Level (N)	< 12 academic years	7	13	$\chi = 2.293$, $p = .318$ $V_{Cramer} = 0.234$
	12-14 academic years	3	7	
	> 14 academic years	7	5	
Age at epilepsy onset (years)		19.88 ± 16.65	14.56 ± 9.95	$U = 181$, $p = .419$ $d_{Cohen} = 0.251$
Duration of epilepsy (years)		16.53 ± 12.8	22.92 ± 13.94	$U = 157$, $p = .155$ $d_{Cohen} = 0.450$
Number of anti-epileptic drugs (N)		2.18 ± 1.13	2.28 ± 0.89	$U = 185.5$, $p = .440$ $d_{Cohen} = 0.215$
Presence of hippocampal sclerosis (N yes/no)		7/10	13/12	$\chi = 0.475$, $p = .491$ $V_{Cramer} = 0.106$
Total IQ		100.13 ± 17.87	90.28 ± 11.39	$U = 126$, $p = .085$ $d_{Cohen} = 0.565$
Processing speed (percentile Coding test)		48.2 ± 32.1	27.4 ± 23.17	**$U = 117$, $p = .047$ $d_{Cohen} = 0.816$**

2.2. Neuropsychological tests

2.2.1. General procedure

Participants were assessed with a set of seven behavioral experiments. The order of administration was the same for each participant: (1) the electronic version of the Benton Face Recognition Test-computerized (BFRT-c); (2) Old/New face recognition task; (3) Old/New recognition task with birds; (4) Face and car delayed matching task with upright and inverted orientations; (5) Mooney face test; (6) Famous face identification test (CELEB); and (7) Cambridge Face Memory Test (CFMT). Testing lasted for approximately 2 h.

The behavioral tasks were created and tested using E-prime 1.1, except for the CFMT test, running in Java, and the CELEB task running with its own software (https://www.ipsp.ucl.ac.be/recherche/projets/Celeb/setup.exe). Participants were seated in front of a computer screen, at a distance of about 50 cm. In all tests but the BFRT-c and CELEB, participants had to respond by pressing a button on the keyboard. In the BFRT-c, participants had to respond by clicking with the mouse on on-screen images. In the CELEB, the experimenter was responsible for pressing a button on the keyboard when the participant correctly named the famous face and for writing down semantic information when the name was not automatically retrieved by the participant.

2.2.2. Face detection

Mooney face test. This test assesses the ability to categorize a visual stimulus as a "face" without being able to rely on local features (i.e. requiring to perceive the stimulus as a global configuration; Moore and Cavanagh, 1998; Rossion et al., 2011). The stimuli and procedure were the same as those used in experiment 16 of Busigny et al. (2010).

Stimuli. Eighty Mooney faces (two-tone, thresholded, black and white) were selected from the dataset created by Schurger and colleagues (http://www.princeton.edu/artofscience/gallery/view.php%3Fid=77.html) and based on Mooney's original stimuli (Mooney, 1957). When a Mooney face is presented upside-down, the face is usually not perceived.

Procedure. Mooney faces were individually presented upright and upside-down in the middle of the screen. They were randomly displayed in two blocks of 80 trials. The subject had to decide whether the image depicted a face or not. We considered a correct response when participants pressed the button "yes" for upright Mooney faces (80 trials), and "no" for upside-down Mooney faces (80 trials). Every response was followed by the apparition of a central cross (300 ms) and a gray screen (300 ms).

One control participant (matched with a left MTLE patient) was not tested with this task because of technical issues.

2.2.3. Face and non-face individuation

Benton Facial Recognition Test-computerized (BFRT-c). This test, developed by Benton and Van Allen, 1968, is the oldest unfa-

UNCORRECTED PROOF

miliar face matching test in neuropsychology, used in numerous clinical and experimental studies. It requires to match simultaneously presented pictures of unfamiliar faces, against distractor faces. It was performed in a computerized version (Rossion and Michel, 2018).

Stimuli. As in the original test, stimuli were grayscale male or female face photographs with neutral expressions and unfamiliar to the participants.

Procedure. A full-front target was always presented in the upper part of the screen with six probes organized in two rows below it. Participants were instructed to match as fast as possible the face at the top of the screen to the face(s) presented among distractors The experiment was composed of 22 trials split into two parts (6 trials in Part 1 and 16 in Part 2). In Part 1, targets and probes were all full-front stimuli taken under the same lighting conditions, and participants were instructed to match the target face with the same identical face presented among five distractors. In Part 2, targets were full-front while probes were pictures taken under different lighting conditions (8 items, lighting direction or LD items) and head orientations (8 items, head rotation or HR items) and participants were instructed to match the target face to 3 different exemplars of the same face among 3 distractors. Each trial was separated from the following one by a blank interval of 500 ms. Accuracy was scored on a total of 54, and the total time taken by participants to complete the test was measured in seconds (Rossion and Michel, 2018).

Cambridge Face Memory Test (CFMT). The CFMT was originally developed by Duchaine and Nakayama (2006) to evaluate face identity recognition difficulties of developmental origin and has become one of the most widely used tests in the literature. It requires to explicitly encode pictures of six individual faces that have to be matched to pictures of the same individuals, against distractor faces. The stimuli and procedure used here were the same as those used in Duchaine and Nakayama (2006).

Stimuli. The stimuli were 52 faces of young men with cropped hair and neutral expressions taken under different viewpoints and lightings. Six individuals were designated as targets (with 12 images for each target face) while the other 46 individuals were used as distractors.

Procedure. The CFMT starts with a brief practice (3 trials) followed by a learning step in which participants are asked to learn six unfamiliar target faces. Each target face is first presented under three different viewpoints and participants have to subsequently recognize it among two distractors (6 target faces x 3 trials each, i.e. 18 trials). In this first step, target faces in the forced-choice task are identical to the studied items. In a second step, participants are asked to perform the same task with novel images of the target faces in which viewpoints and lighting conditions are different from the learning step (30 trials). In the last step, participants have to perform the task while Gaussian noise is added on target and distractor faces to obscure facial features (24 trials). Total accuracy on the CFMT is scored on 72. Note that three right MTLE patients were not tested with this task because of time constraints.

Face and car delayed matching task with upright and inverted orientations. This task also requires matching individual face and non-face items against a distractor, across orientation changes, and with a brief delay between the presentation of the stimuli to match. The stimuli and procedure are identical to experiment 4 in Busigny and Rossion (2010).

Stimuli. One full-front and one 3/4 profile grayscale photographs of 36 individuals (18 females) and 36 cars were used. The target picture was always a full-front picture, and the probe a left 3/4 profile picture.

Procedure. Each trial began with a white screen (1000 ms), followed by the target (2000 ms) and a blank interval (1000 ms). After this interval, two 3/4 profile probes were presented. Participants were instructed to find the probe that corresponded to the previously shown target. Each trial was presented both at upright and upside-down orientations. In total, the experiment consisted of 144 trials (36 per condition and orientation). As in Busigny and Rossion (2010), an index of inversion effect was computed to quantify the performance decrease related to inversion by combining both accuracy and correct response times. This was done by first calculating the inverse efficiency, i.e. the average response times of the correct trials divided by accuracy in each condition (face upright, face inverted, car upright and car inverted). The index of inversion effect for faces and cars was then calculated using the following formula: (Inverse efficiency Upright - Inverse efficiency Inverted)/(Inverse efficiency Upright + Inverse efficiency Inverted).

2.2.4. Old/New individual recognition tasks with face and non-face items

These tasks evaluate the ability to encode a series of individual faces or birds in a separate test, and then to recognize these items against distractors in a subsequent recognition stage.

Old/New faces. The stimuli and procedure was identical to experiment 3 in Busigny et al. (2010).

Stimuli. Stimuli were 60 color uncropped unfamiliar face pictures (30 females, 30 males). Thirty faces were selected as targets, while the 30 other faces were used as distractors (matched with the target in gender, hairstyle, and skin color).

Procedure. Participants were first presented with each of the 30 target faces for 4 seconds and were asked to explicitly learn them. Next, in a forced-choice recognition task, participants were presented with 30 pairs of faces (= 30 trials). For each pair, one face had been learned during the first step while the other face was a similar-looking distractor. Participants were instructed to select the learned face.

Old/New birds. The procedure was the same as for the Old/New faces test except that faces were replaced by images of birds. Birds' images were presented in grayscale to avoid simple matching based on color differences (color varying substantially across birds in the original images). Distractor items were matched with the target in general appearance, all pairs depicting birds from the same bird family, thus making it difficult to rely on a verbal strategy to retrieve the target item.

2.2.5. Famous face recognition and naming

CELEB test. This test assesses (French) famous face identification through naming, retrieval of semantic knowledge, and multiple-choice face-to-name matching (Busigny et al., 2014). An advantage of this test is that it provides two indexes evaluating famous face identification and naming independently. The same procedure as in Busigny et al. (2014) was used.

Stimuli. Sixty photographs of famous faces without external facial cues were presented. They were mostly from the French-speaking community (singers, actors, politicians, etc.). Stimuli were displayed on a black background in the middle of the screen.

Procedure. Each famous face was displayed for 30 seconds and the participant had to name the person (naming step). If naming was correct, the next face was presented; if not, the subject performed 2 additional steps on this face (description and designation steps). First, the subject had 30 additional seconds to give as much information as possible, i.e. occupation, age, nationality, etc. (description step). Second, after these 30 seconds, the participant was provided with a multiple-choice and asked to find the correct name among four distractors (designation step). A face was considered to be correctly identified if the participant correctly named the face (naming step) or if the face was well-described *and* correctly-designated. At the end of the task, a final step was performed for all faces that were not correctly identified (knowledge step). Here, the experimenter provided the correct name and asked the participants if they know this person. If the person was not known, it was removed from the calculation of indexes.

Scores and indexes. Three scores were computed. The denomination score was the number of correctly-named faces. The recogni-

tion score represented the total of recognized faces, i.e. the number of correctly-named faces plus the number of faces correctly-described *and* correctly-designated. The knowledge score was the total of famous faces that were really known to participants. Based on these three scores, two indexes were computed. The Facial Recognition Index (FRI), representing the ability to recognize famous people from their face, corresponded to the recognition score divided by the knowledge score (multiplied by 100). The Name Access Index (NAI), representing the ability to retrieve a proper name based on a face, corresponded to the denomination score divided by the recognition score (multiplied by 100) (Busigny et al., 2014). Response times were recorded for the naming step only (correctly-named faces).

2.3. Statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the SPSS software (IBM SPSS Statistics, Version 20.0; Armonk, NY: IBM Corp.). All tests were two-sided, and the alpha-level was set at $p < .05$. Analyses were carried out using chi-square tests for categorical variables and two independent samples t-tests or non-parametric Mann-Whitney U-tests for continuous variables, depending on whether the data were or were not normally distributed (as assessed by the Shapiro-Wilk test). Estimation of effect size is reported using Cramer's V for categorical variables and Cohen's d for continuous variables.

3. Results

3.1. Group level

The results are summarized in Fig. 1. All data and statistical results are available in Table 2. The following analysis focuses on the comparison of accuracy and correct RT between left and right MTLE patients and their respective NC (Fig. 1, Table 2). Direct comparisons between right and left MTLE patients are also reported (Fig. 1, Table 2).

3.1.1. Face detection

Left and right MTLE patients did not differ in accuracy rates from their respective NC groups at the Mooney face test. Whereas left MTLE patients were not different from their NC in RT, right MTLE patients showed significantly longer RT.

3.1.2. Unfamiliar face and non-face individuation

Left and right MTLE patients did not differ in accuracy at the BFRT-c and CFMT from their respective NC groups. At the delayed matching task with pictures of cars, both patient groups showed normal accuracy performance compared to their NC group. For faces, left MTLE patients performed in the normal range in accuracy. Right MTLE patients had a slightly (i.e. 4%) but significantly lower accuracy at matching upright faces only. However, there was no interaction with stimulus inversion, both patient groups showing normal face inversion indexes.

Right MTLE patients were significantly slower than their NC group on all measures (BFRT-c; delayed matching task with faces and cars, both orientations). In contrast, left MTLE patients were only slower on the delayed matching task with inverted cars. Interestingly, in both patient groups, RT on the BFRT-c correlated with the Coding test of the WAIS assessing visuospatial processing speed ($r = -0.56$, $p = .02$, and $r = -0.51$, $p = .01$, for left and right MTLE groups respectively) (Tables 3 and 4).

3.1.3. Old/New recognition tasks

Both patient groups had lower accuracy than their NC on the old/new tasks, both with face and bird stimuli. Right MTLE patients were also significantly slower than their NC on these two tasks while left MTLE were unimpaired (Table 2).

3.1.4. Famous face recognition and naming

Right MTLE patients showed lower performance than their NC in identifying famous people from their face (FRI, CELEB test) but had no difficulty in naming those that they could identify (NAI, CELEB test). In contrast, left MTLE patients did not differ in identifying famous people from their face but showed lower performance than their NC in naming famous faces. Right and left MTLE did not differ from their respective NC groups in RT on naming (correctly-named famous faces).

3.2. Interim summary

The latter finding that left MTLE patients had difficulties at naming famous faces, while right MTLE patients were impaired at identifying famous persons from their face, is consistent with previous studies (Drane et al., 2008, 2013). Moreover, both left and right MTLE patients were impaired at explicitly learning face and bird images, in line with visual episodic memory deficits in MTLE (Chiaravalloti and Glosser, 2004; Helmstaedter, 2013). However, a novel aspect of the present study is that left and right MTLE patients had no difficulties at individuating pictures of unfamiliar faces (BRFT-c, CFMT, face matching), at least when accuracy only is considered. Right MTLE performed more slowly than NC in all tasks (except at naming famous faces in the CELEB test, after identification). This slowing down was not specific to faces since it was always found for both face and non-face items, without any evidence of a more severe effect for faces. Moreover, right MTLE patients were also significantly slower than the left MTLE patients at the general Coding test.

3.3. Interindividual variability in unfamiliar face and non-face individuation tasks

Although no clear difference was found between patients and controls in unfamiliar face individuation tasks at the group level, there was an increase of interindividual variability in patients as compared to their NC for some of these tasks (BFRT-c, face and car delayed matching task and CFMT), as shown by Levene's tests. Left and right MTLE patients had more variable accuracy on the delayed matching task with upright cars than their respective NC ($F = 4.175$, $p = .049$, and $F = 4.879$, $p = .032$, respectively). Right MTLE patients also had more variable response times on the BFRT-c ($F = 8.793$, $p = .005$), delayed matching with upright and inverted cars ($F = 7.659$, $p = .008$, and $F = 7.056$, $p = .011$, respectively) and with inverted faces ($F = 5.551$, $p = .023$).

To further understand the nature of this interindividual variability in unfamiliar face and non-face individuation tasks (BFRT-c, CFMT, face and car delayed matching task), we correlated the patients' performance (accuracy and RT) on these tasks with their demographic and clinical characteristics (all correlations are found in Tables 3 and 4 for left and right MTLE patients respectively). Note that in the following analysis, we did not correct our statistical threshold for multiple comparisons ($6 \times 13 = 78$ comparisons for each patient group) because this led to a highly conservative threshold (FDR-corrected). This analysis should be interpreted with caution because of the weak statistical power due to the small sample of subjects, especially in the left MTLE group. However, we report confidence intervals for each correlation in Tables 3 and 4. In right MTLE patients, duration of epilepsy was significantly and negatively correlated with accuracy at the BFRT-c and delayed matching with upright faces and cars, and inverted cars (Tables 3 and 4). In left MTLE patients, no correlation was found between epilepsy duration and any of these individuation tasks. Total IQ was positively correlated with several scores in both left (delayed matching with faces) and right (BFRT-c, delayed matching with upright faces and inverted cars, face inversion index, CFMT) MTLE patients, in-

UNCORRECTED PROOF

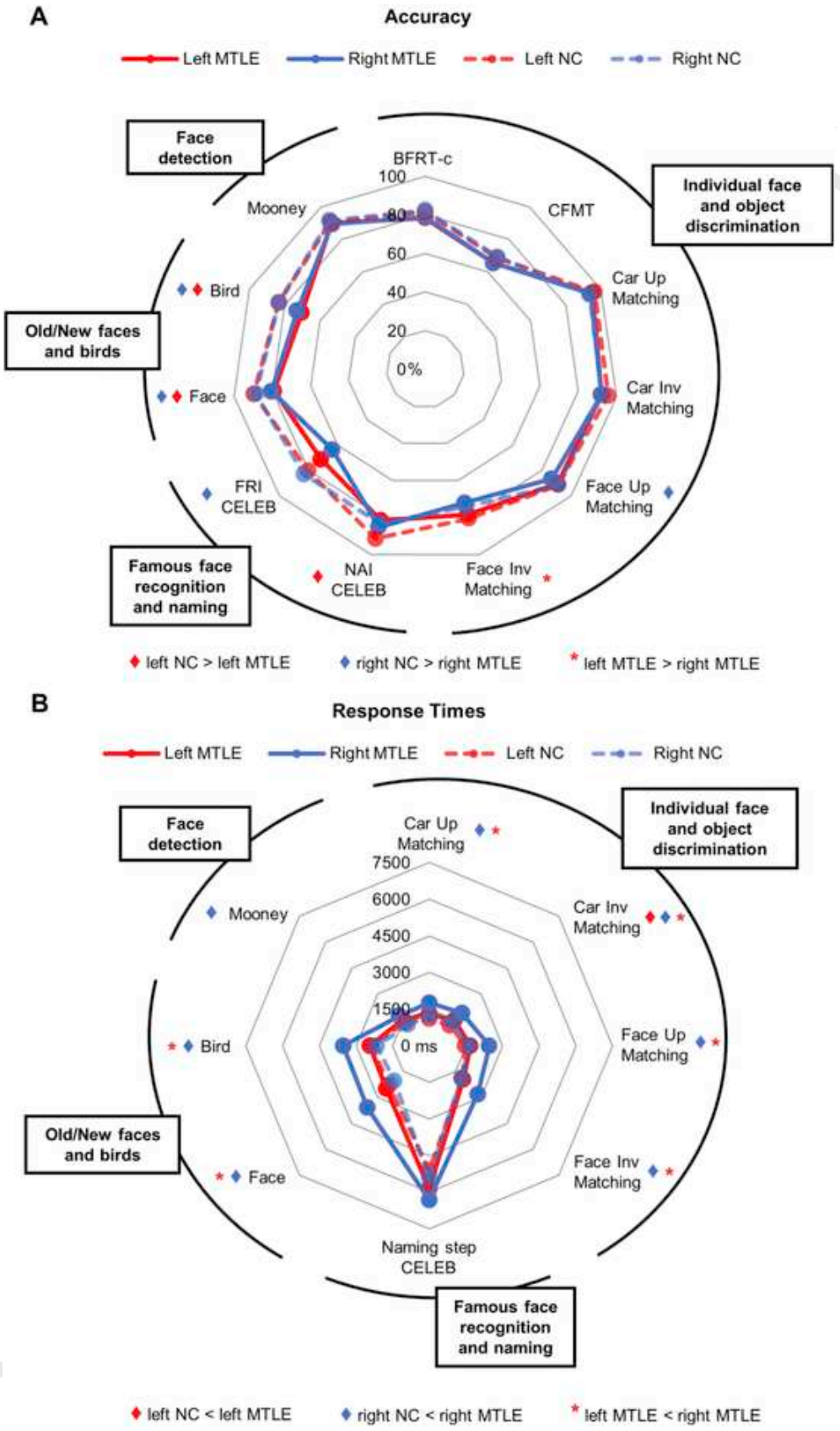


Fig. 1. Accuracy and correct RT of patients and NC in the face and object recognition tasks. Significant differences between patient groups and their respective NC groups, and between left and right patient groups on independent t-tests or Mann-Whitney U tests ($p < .05$) are noted with diamonds and asterisks, respectively. A. Accuracy is reported in percent-

ages. BFRT-c and CFMT total scores were converted in percentages for visual purposes. B. RT are reported in milliseconds. BFRT-c is not represented because response times were measured in seconds.

Table 2
Performance of patients and controls on face and non-face recognition tasks. Values are shown as mean ± standard deviation. Independent t-tests' or Mann-Whitney U's results, as well as effect sizes (Cohen's d), are shown for each comparison between left MTLE/left NC groups and right MTLE/right NC groups. Significant values at $p < .05$ (two-tailed) are shown in bold. Acc = accuracy, RT = response times, Up = upright, Inv = inverted.

Cognitive tasks			Left MTLE (n = 17)	Left NC (n = 17)	Comparison MTLE/NC	Right MTLE (n = 25)	Right NC (n = 25)	Comparison MTLE/NC	Comparison left/right MTLE
Mooney Face Test		Acc (%)	90.08 ± 4.7	90.76 ± 5.8	U = 116.5, p = .482 d_{Cohen} = 0.246	89.27 ± 7.1	91.64 ± 4.7	U = 246.5, p = .200 d_{Cohen} = 0.368	U = 212.5, p = 1 d_{Cohen} = 0
		RT (ms)	1528 ± 749	1364 ± 913	U = 99, p = .183 d_{Cohen} = 0.477	1728 ± 725	1232 ± 671	**U = 176, p = .008** d_{Cohen} = 0.808	U = 164.5, p = .219 d_{Cohen} = 0.387
BFRT-c		Acc (/54)	42.35 ± 2.4	44.06 ± 2.9	t = −1.821, p = .078 d_{Cohen} = 0.624	42.64 ± 4.8	44.56 ± 3.4	t = −1.631, p = .110 d_{Cohen} = 0.461	t = −0.255, p = .800 d_{Cohen} = 0.080
		RT (s)	275 ± 81	243 ± 80	t = 1.176, p = .248 d_{Cohen} = 0.403	397 ± 255	246 ± 82	**U = 176, p = .008** d_{Cohen} = 0.808	U = 148.5, p = .101 d_{Cohen} = 0.523
Delayed Matching Task	Cars	Acc Up (%)	95.09 ± 8.0	96.55 ± 3.3	U = 131.5, p = .637 d_{Cohen} = 0.154	94.34 ± 3.9	93.55 ± 7.9	U = 278.5, p = .501 d_{Cohen} = 0.187	U = 146.5, p = .082 d_{Cohen} = 0.541
		Acc Inv (%)	92.15 ± 9.4	95.58 ± 4.0	U = 113.5, p = .276 d_{Cohen} = 0.373	92.32 ± 6.3	92.55 ± 10.2	U = 256.5, p = .267 d_{Cohen} = 0.311	U = 200.5, p = .755 d_{Cohen} = 0.095
		RT Up (ms)	1305 ± 528	1096 ± 227	U = 118, p = .361 d_{Cohen} = 0.317	1756 ± 785	1238 ± 279	**U = 151, p = .002** d_{Cohen} = 0.989	**U = 97, p = .003** d_{Cohen} = 1.027
		RT Inv (ms)	1469 ± 563	1188 ± 258	**U = 77, p = .020** d_{Cohen} = 0.870	1887 ± 799	1360 ± 298	**U = 159, p = .003** d_{Cohen} = 0.929	**U = 117, p = .014** d_{Cohen} = 0.816
		Index	8.39 ± 5.5	4.68 ± 3.8	**t = 2.277, p = .030** d_{Cohen} = 0.781	5.49 ± 4.3	5.42 ± 4.7	t = 0.057, p = .955 d_{Cohen} = 0.016	t = 1.900, p = .065 d_{Cohen} = 0.597
	Faces	Acc Up (%)	90.51 ± 8.3	91.32 ± 5.3	U = 139, p = .848 d_{Cohen} = 0.065	86.79 ± 7.5	91.32 ± 7.9	**U = 193, p = .02** d_{Cohen} = 0.694	U = 145.5, p = .084 d_{Cohen} = 0.549
		Acc Inv (%)	78.43 ± 10.7	80.55 ± 6.9	t = −0.687, p = .497 d_{Cohen} = 0.236	72.10 ± 9.0	74.22 ± 8.6	t = −0.843, p = .403 d_{Cohen} = 0.238	**t = 2.064, p = .046** d_{Cohen} = 0.649
		RT Up (ms)	1682 ± 605	1475 ± 550	U = 110, p = .235 d_{Cohen} = 0.416	2463 ± 2298	1649 ± 480	**U = 178, p = .009** d_{Cohen} = 0.794	**U = 124, p = .023** d_{Cohen} = 0.747
		RT Inv (ms)	1958 ± 715	1909 ± 713	U = 133, p = .692 d_{Cohen} = 0.136	2814 ± 2324	1856 ± 394	**U = 174, p = .007** d_{Cohen} = 0.144	**U = 119, p = .017** d_{Cohen} = 0.796
		Index	14.34 ± 6.2	15.35 ± 10.7	t = −0.336, p = .740 d_{Cohen} = 0.115	16.44 ± 9.9	16.53 ± 10.1	t = −0.031, p = .975 d_{Cohen} = 0.009	t = −0.846, p = .403 d_{Cohen} = 0.266
CELEB		FRI (%)	71.27 ± 20.2	80.29 ± 19.1	U = 102, p = .143 d_{Cohen} = 0.519	63.65 ± 24.3	83.15 ± 17.2	**U = 150.5, p = .002** d_{Cohen} = 0.993	t = 1.065, p = .293 d_{Cohen} = 0.335
		NAI (%)	81.65 ± 18.0	91.41 ± 5.7	**U = 85.5, p = .042** d_{Cohen} = 0.744	85.20 ± 9.1	83.31 ± 13.4	U = 311, p = .977 d_{Cohen} = 0.008	U = 205, p = .847 d_{Cohen} = 0.059

UNCORRECTED PROOF

Table 2 (*Continued*)

Cognitive tasks			Left MTLE (n = 17)	Left NC (n = 17)	Comparison MTLE/NC	Right MTLE (n = 25)	Right NC (n = 25)	Comparison MTLE/NC	Comparison left/right MTLE
		RT (ms)	5848 ± 2809	5117 ± 1148	U = 136, p = .770 d_{Cohen} = 0.101	6321 ± 2447	5409 ± 1992	t = 1.444, p = .155 d_{Cohen} = 0.408	U = 177, p = .363 d_{Cohen} = 0.284
CFMT	Intro	Acc (/18)	17.00 ± 1.8	17.76 ± 0.6	U = 122.5, p = .308 d_{Cohen} = 0.262	16.90 ± 2.1	17.44 ± 1.1	U = 232, p = .289 d_{Cohen} = 0.270	U = 167, p = .516 d_{Cohen} = 0.366
	No Noise	Acc (/30)	18.24 ± 4.4	19.18 ± 4.4	t = −0.621, p = .539 d_{Cohen} = 0.213	17.95 ± 5.4	18.96 ± 5.0	t = −0.661, p = .512 d_{Cohen} = 0.193	t = 0.173, p = .863 d_{Cohen} = 0.056
	Noise	Acc (/24)	11.94 ± 4.1	12.35 ± 4.0	t = −0.294, p = .771 d_{Cohen} = 0.101	12.20 ± 4.7	13.40 ± 4.2	t = −0.905, p = .370 d_{Cohen} = 0.264	t = −0.200, p = .843 d_{Cohen} = 0.064
	Total	Acc (/72)	47.18 ± 9.1	49.41 ± 8.0	t = −0.759, p = .453 d_{Cohen} = 0.260	47.10 ± 10.9	49.80 ± 8.8	t = −0.945, p = .350 d_{Cohen} = 0.276	t = 0.026, p = .979 d_{Cohen} = 0.008
Old/New Tasks	Faces	Acc (%)	79.12 ± 11.5	89.66 ± 7.2	**t = -3.206, p = .003** d_{Cohen} = 1.099	80.40 ± 10.8	88.54 ± 8.3	**U = 170.5, p = .005** d_{Cohen} = 0.846	U = 197.5, p = .699 d_{Cohen} = 0.119
		RT (ms)	2484 ± 1184	2325 ± 900	U = 142, p = .931 d_{Cohen} = 0.030	3583 ± 2114	2034 ± 549	**U = 131, p < .001** d_{Cohen} = 1.149	**U = 128, p = .030** d_{Cohen} = 0.709
	Birds	Acc (%)	70.39 ± 8.2	83.34 ± 6.5	**t = -5.099, p < .001** d_{Cohen} = 1.749	72.92 ± 8.4	83.37 ± 9.1	**t = -4.208, p < .001** d_{Cohen} = 1.190	t = −0.964, p = .341 d_{Cohen} = 0.303
		RT (ms)	2433 ± 710	2374 ± 1029	U = 119, p = .380 d_{Cohen} = 0.305	3514 ± 1715	2152 ± 606	**U = 108, p < .001** d_{Cohen} = 1.356	**U = 108, p = .007** d_{Cohen} = 0.907

dicating that patients with a lower IQ also had lower performance on these tasks.

There were also significant negative correlations of RT in the BFRT-c with total IQ and the Coding test in both left and right MTLE patients. A significant positive correlation was also found between age at inclusion and BFRT-c RT in right MTLE patients only (Table 4), indicating that older patients had longer RT. RT in the delayed matching task with faces and cars were not correlated with IQ or processing speed, except for the RT at matching upright faces which were correlated with processing speed in left MTLE patients only.

3.4. Do MTLE patients differ qualitatively from normal controls?

Although no clear difference was found between patients and controls in unfamiliar face individuation tasks at the group level (i.e. at a quantitative level), we explored the possibility that they differ qualitatively (i.e. accuracy or RT pattern across items). We therefore performed an item-by-item analysis on the second part of the BFRT-c (matching the target with its 3 corresponding probes). We focused on the BRFT-c for two main reasons: (1) normative data from 307 participants are available with this test, including mean accuracy and RT for each item (Rossion and Michel, 2018); (2) the BFRT-c is characterized by a large variability in difficulty across items (Rossion and Michel, 2018).

In the normative study of the test (Rossion and Michel, 2018), mean accuracy scores and RT across 307 typical participants were computed for each of the 16 items of the second part of the BFRT-c, ranking the items from the easiest to the most difficult. Here, we followed the same procedure as in Rossion and Michel (2018) and considered the mean accuracy score and mean RT for each item of this second part (n = 16) in both patient and NC groups. Consistent with the results observed in Rossion and Michel (2018) (these results are shown in Figs. 2A and 3A), items with changes in head rotation (HR items) showed higher accuracy scores and lower RT than items with changes in lighting direction (LD items) in both left and right MTLE patients and in their NC (Fig. 2B and C for accuracy; Fig. 3B and C for RT). To statistically assess that the difference between LD and HR items was the same across patients and their matched NC, we calculated two indexes reflecting the difference in accuracy or response times between these two types of items for each participant. We subtracted the mean accuracy score of LD items from the mean accuracy score of HR items and divided it by the mean accuracy of all items. We followed the same principle with RT, but subtracted the mean RT of HR items from the mean RT of LD items, to obtain a positive index. We then compared the accuracy and RT difference indexes of the patients and their NC. No difference was found between the right MTLE patients and their NC (accuracy: t = -0.780, p = .439; RT: t = 1.298, p = .202), or between the left MTLE patients and their NC (accuracy: t = -0.454, p = .653; RT: t = -0.554, p = .584). The same comparison performed between MTLE patients and the 307 participants of the normative data did not reveal any difference between groups (accuracy indexes: t = -0.390, p = .697 and t = 1.350, p = .189 for the comparison of the normative data with left and right MTLE patients, respectively; RT indexes: t = 1.445, p = .149 and t = -0.414, p = .682 for left and right MTLE patients, respectively).

UNCORRECTED PROOF

Table 3
Correlations in left MTLE patients. Correlations of clinical and demographic variables with the accuracy scores and response times at the face and non-face individuation tasks in left MTLE patients. Pearson r and associated p-values are displayed, as well as 95% confidence intervals. Values in bold are significant at $p < .05$ (not corrected for multiple comparisons). Acc = accuracy, RT = response times, $CI_{95\%}$ = 95% confidence intervals.

Correlations in left MTLE patients			Age at inclusion	Age at epilepsy onset	Epilepsy duration	Number of antiepileptic drugs	Total IQ	Processing speed (percentile Coding test)
BFRT-c		Acc	r = 0.169, p = .517 $CI_{95\%}$ = -0.339/0.601	r = -0.023, p = .930 $CI_{95\%}$ = -0.498/0.463	r = 0.195, p = .453 $CI_{95\%}$ = -0.315/0.618	r = 0.315, p = .218 $CI_{95\%}$ = -0.195/0.691	r = -0.261, p = .312 $CI_{95\%}$ = -0.682/0.290	r = 0.003, p = .991 $CI_{95\%}$ = -0.510/0.514
		RT	r = 0.051, p = .846 $CI_{95\%}$ = -0.440/0.519	r = 0.273, p = .289 $CI_{95\%}$ = -0.239/0.666	r = -0.305, p = .234 $CI_{95\%}$ = -0.685/0.206	r = -0.046, p = .861 $CI_{95\%}$ = -0.515/0.444	r = -0.497, p = .042 $CI_{95\%}$ = -0.804/0.020	r = -0.557, p = .020 $CI_{95\%}$ = -0.832/-0.062
Delayed Matching Task	Cars	Acc Up	**r = -0.544, p = .024 $CI_{95\%}$ = -0.812/-0.086**	**r = -0.751, p = .0005 $CI_{95\%}$ = -0.905/-0.423**	r = 0.446, p = .073 $CI_{95\%}$ = -0.044/0.763	r = 0.331, p = .194 $CI_{95\%}$ = -0.178/-0.009	r = 0.341, p = .180 $CI_{95\%}$ = -0.207/0.726	r = 0.202, p = .437 $CI_{95\%}$ = -0.346/0.647
		Acc Inv	**r = -0.488, p = .047 $CI_{95\%}$ = -0.785/-0.009**	**r = -0.577, p = .015 $CI_{95\%}$ = -0.828/-0.133**	r = 0.274, p = .287 $CI_{95\%}$ = -0.238/0.667	r = 0.220, p = .396 $CI_{95\%}$ = -0.291/0.634	r = 0.358 p = .158 $CI_{95\%}$ = -0.189/0.735	r = 0.257, p = .319 $CI_{95\%}$ = -0.294/0.680
		RT Up	**r = 0.531, p = .028 $CI_{95\%}$ = 0.068/0.806**	r = 0.455, p = .066 $CI_{95\%}$ = -0.033/0.768	r = -0.074, p = .778 $CI_{95\%}$ = -0.536/0.422	r = -0.368, p = .146 $CI_{95\%}$ = -0.721/0.137	r = -0.037, p = .888 $CI_{95\%}$ =-0.539/0.484	r = -0.306, p = .232 $CI_{95\%}$ = -0.707/0.245
		RT Inv	r = 0.431, p = .084 $CI_{95\%}$ = -0.063/0.755	r = 0.287, p = .264 $CI_{95\%}$ = -0.225/0.674	r = 0.048, p = .855 $CI_{95\%}$ = - 0.443/ 0.517	r = 0.351, p = .167 $CI_{95\%}$ = -0.156/0.711	r = -0.030, p = .909 $CI_{95\%}$ = -0.534/0.490	r = -0.315, p = .218 $CI_{95\%}$ = -0.712/0.235
		Index	**r = -0.560, p = .019 $CI_{95\%}$ = -0.820/-0.108**	**r = -0.612, p = .009 $CI_{95\%}$ = -0.844/-0.186**	r = 0.250, p = .333 $CI_{95\%}$ = -0.262/0.652	r = 0.058, p = .825 $CI_{95\%}$ = -0.435/0.524	r = -0.142, p = .587 $CI_{95\%}$ = -0.610/0.399	r = -0.165, p = .527 $CI_{95\%}$ = -0.624/0.379
	Faces	Acc Up	r = -0.127, p = .627 $CI_{95\%}$ = -0.573/0.377	r = -0.125, p = .633 $CI_{95\%}$ = -0.571/0.378	r = 0.039, p = .882 $CI_{95\%}$ = -0.450/0.510	r = -0.104, p = .691 $CI_{95\%}$ = -0.557/0.396	**r = 0.492, p = .045 $CI_{95\%}$ = -0.027/ 0.802**	**r = 0.598, p = .011 $CI_{95\%}$ = 0.123/0.850**
		Acc Inv	r = -0.120, p = .646 $CI_{95\%}$ = -0.568/0.383	r = -0.159, p = .542 $CI_{95\%}$ = -0.594/0.348	r = 0.090, p = .731 $CI_{95\%}$ = -0.408/0.547	r = 0.004, p = .988 $CI_{95\%}$ = -0.477/0.484	**r = 0.545, p = .024 $CI_{95\%}$ = 0.045/0.826**	**r = 0.650, p = .005 $CI_{95\%}$ = 0.206/0.872**
		RT Up	r = 0.199, p = .444 $CI_{95\%}$ = -0.311/0.620	r = 0.295, p = .250 $CI_{95\%}$ = -0.216/0.679	r = -0.189, p = .467 $CI_{95\%}$ = -0.614/0.321	r = -0.232, p = .370 $CI_{95\%}$ = -0.641/0.280	r = -0.291, p = .257 $CI_{95\%}$ = -0.699/0.260	**r = -0.545, p = .024 $CI_{95\%}$ = -0.826/-0.045**
		RT Inv	r = 0.119, p = .649 $CI_{95\%}$ = -0.383/0.567	r = 0.263, p = .308 $CI_{95\%}$ = -0.249/0.660	r = -0.225, p = .385 $CI_{95\%}$ = -0.637/0.287	r = -0.273, p = .289 $CI_{95\%}$ = -0.666/0.239	r = -0.186, p = .475 $CI_{95\%}$ = -0.637/0.361	r = -0.331, p = .194 $CI_{95\%}$ = -0.721/0.218
		Index	r = -0.100, p = .702 $CI_{95\%}$ = -0.554/0.400	r = -0.069, p = .792 $CI_{95\%}$ = -0.532/0.426	r = -0.008, p = .975 $CI_{95\%}$ = -0.487/0.474	r = -0.260, p = .313 $CI_{95\%}$ = -0.658/0.252	r = -0.133, p = .611 $CI_{95\%}$ = -0.604/0.407	r = 0.088, p = .737 $CI_{95\%}$ = -0.444/0.574
CFMT Total		Acc	r = -0.172, p = .509 $CI_{95\%}$ = -0.603/0.336	r = -0.329, p = .197 $CI_{95\%}$ = -0.699/0.180	r = 0.260 p = .313 $CI_{95\%}$ = -0.252/0.658	r = -0.131, p = .616 $CI_{95\%}$ = -0.575/0.373	r = 0.206, p = .428 $CI_{95\%}$ = -0.342/0.650	r = 0.370, p = .144 $CI_{95\%}$ = -0.175/0.742

UNCORRECTED PROOF

Table 4
Correlations in right MTLE patients. Correlations of clinical and demographic variables with the accuracy scores and response times at the face and non-face individuation tasks in right MTLE patients. Pearson r and associated p-values are displayed, as well as 95% confidence intervals. Values in bold are significant at $p < .05$ (not corrected for multiple comparisons). Acc = accuracy, RT = response times, $CI_{95\%}$ = 95% confidence intervals.

Correlations in right MTLE patients			Age at inclusion	Age at epilepsy onset	Epilepsy duration	Number of antiepileptic drugs	Total IQ	Processing speed (percentile Coding test)
BFRT-c		Acc	r = -0.274, p = .185 $CI_{95\%}$ = -0.604/0.136	r = 0.285, p = .167 $CI_{95\%}$ = -0.124/0.611	r = -0.425, p = .034 $CI_{95\%}$ = -0.702/-0.036	r = 0.034, p = .872 $CI_{95\%}$ = -0.366/0.423	r = 0.454, p = .023 $CI_{95\%}$ = 0.072/0.720	r = 0.163, p = .436 $CI_{95\%}$ = -0.248/0.524
		RT	r = 0.476, p = .016 $CI_{95\%}$ = 0.099/0.733	r = 0.070, p = .739 $CI_{95\%}$ = -0.334/0.453	r = 0.340, p = .096 $CI_{95\%}$ = -0.064/0.648	r = 0.294, p = .154 $CI_{95\%}$ = -0.114/0.617	r = -0.478, p = .016 $CI_{95\%}$ = -0.734/-0.102	r = -0.512, p = .009 $CI_{95\%}$ = -0.754/-0.146
Delayed Matching Task	Cars	Acc Up	**r = -0.563, p = .003 $CI_{95\%}$ = -0.784/-0.216**	r = 0.159, p = .448 $CI_{95\%}$ = -0.252/0.521	**r = -0.569, p = .003 $CI_{95\%}$ = -0.787/-0.224**	r = 0.140, p = .504 $CI_{95\%}$ = -0.270/0.507	r = 0.197, p = .345 $CI_{95\%}$ = -0.215/0.549	r = -0.077, p = .714 $CI_{95\%}$ = -0.458/0.328
		Acc Inv	**r = -0.537, p = .006 $CI_{95\%}$ = -0.769/-0.180**	r = 0.277, p = .180 $CI_{95\%}$ = -0.133/0.606	**r = -0.636, p = .0006 $CI_{95\%}$ = -0.824/-0.322**	r = -0.345, p = .091 $CI_{95\%}$ = -0.651/0.058	**r = 0.400, p = .047 $CI_{95\%}$ = 0.006/0.687**	r = 0.309, p = .133 $CI_{95\%}$ = -0.098/0.627
		RT Up	**r = 0.650, p = .0004 $CI_{95\%}$ = 0.343/0.831**	r = -0.017, p = .936 $CI_{95\%}$ = -0.409/0.381	**r = 0.543, p = .005 $CI_{95\%}$ = 0.188/0.772**	r = 0.339, p = .097 $CI_{95\%}$ = -0.065/0.647	r = -0.256, p = .217 $CI_{95\%}$ = -0.763/-0.165	r = -0.382, p = .059 $CI_{95\%}$ = -0.675/0.015
		RT Inv	**r = 0.669, p = .0002 $CI_{95\%}$ = 0.372/0.842**	r = 0.005, p = .981 $CI_{95\%}$ = -0.391/0.399	**r = 0.544, p = .005 $CI_{95\%}$ = 0.190/0.773**	r = 0.313, p = .128 $CI_{95\%}$ = -0.094/0.630	r = -0.232, p = .256 $CI_{95\%}$ = -0.574/0.180	r = -0.385, p = .057 $CI_{95\%}$ = -0.677/0.012
		Index	r = 0.042, p = .842 $CI_{95\%}$ = -0.359/0.430	r = -0.152, p = .468 $CI_{95\%}$ = -0.516/0.259	r = 0.150, p = .474 $CI_{95\%}$ = -0.260/0.515	r = 0.066, p = .754 $CI_{95\%}$ = -0.338/0.449	r = -0.141, p = .501 $CI_{95\%}$ = -0.508/0.269	r = -0.153, p = .465 $CI_{95\%}$ = -0.517/0.258
	Faces	Acc Up	r = -0.328, p = .109 $CI_{95\%}$ = -0.640/0.077	r = 0.225, p = .279 $CI_{95\%}$ = -0.187/0.569	**r = -0.429, p = .032 $CI_{95\%}$ = -0.705/-0.041**	r = -0.185, p = .376 $CI_{95\%}$ = -0.541/0.227	**r = 0.668, p = .0003 $CI_{95\%}$ = 0.371/0.841**	**r = 0.413, p = .040 $CI_{95\%}$ = 0.021/0.695**
		Acc Inv	r = -0.260, p = .209 $CI_{95\%}$ = -0.594/0.151	r = 0.173, p = .408 $CI_{95\%}$ = -0.238/0.532	r = -0.333, p = .104 $CI_{95\%}$ = -0.643/0.071	r = -0.241, p = .546 $CI_{95\%}$ = -0.581/0.170	r = -0.016, p = .939 $CI_{95\%}$ = -0.408/0.381	r = 0.036, p = .864 $CI_{95\%}$ = -0.364/0.425
		RT Up	r = 0.382, p = .059 $CI_{95\%}$ = -0.015/0.675	r = 0.042, p = .842 $CI_{95\%}$ = -0.359/0.430	r = 0.281, p = .174 $CI_{95\%}$ = -0.128/0.608	r = 0.083, p = .693 $CI_{95\%}$ = -0.323/0.463	r = -0.238, p = .252 $CI_{95\%}$ = -0.579/0.173	r = -0.319, p = .120 $CI_{95\%}$ = -0.634/0.087
		RT Inv	**r = 0.432, p = .031 $CI_{95\%}$ = 0.044/0.706**	r = 0.051, p = .809 $CI_{95\%}$ = -0.351/0.437	r = 0.315, p = .125 $CI_{95\%}$ = -0.091/0.631	r = 0.185, p = .376 $CI_{95\%}$ = -0.227/0.541	r = -0.226, p = .277 $CI_{95\%}$ = -0.570/0.186	r = -0.326, p = .112 $CI_{95\%}$ = -0.639/0.079
		Index	r = -0.003, p = .989 $CI_{95\%}$ = -0.398/0.393	r = 0.065, p = .757 $CI_{95\%}$ = -0.339/0.449	r = 0.049, p = .816 $CI_{95\%}$ = -0.353/0.436	r = 0.244, p = .240 $CI_{95\%}$ = -0.167/0.583	**r = 0.408, p = .043 $CI_{95\%}$ = 0.015/0.692**	r = 0.234, p = .260 $CI_{95\%}$ = -0.177/0.576
CFMT Total		Acc	r = -0.181, p = .386 $CI_{95\%}$ = -0.560/0.260	r = -0.016, p = .939 $CI_{95\%}$ = -0.435/0.408	r = -0.141, p = .501 $CI_{95\%}$ = -0.531/0.298	r = -0.194, p = .353 $CI_{95\%}$ = -0.569/0.248	**r = 0.413, p = .040 $CI_{95\%}$ = -0.010/ 0.711**	r = 0.307, p = .135 $CI_{95\%}$ = -0.132/0.645

UNCORRECTED PROOF

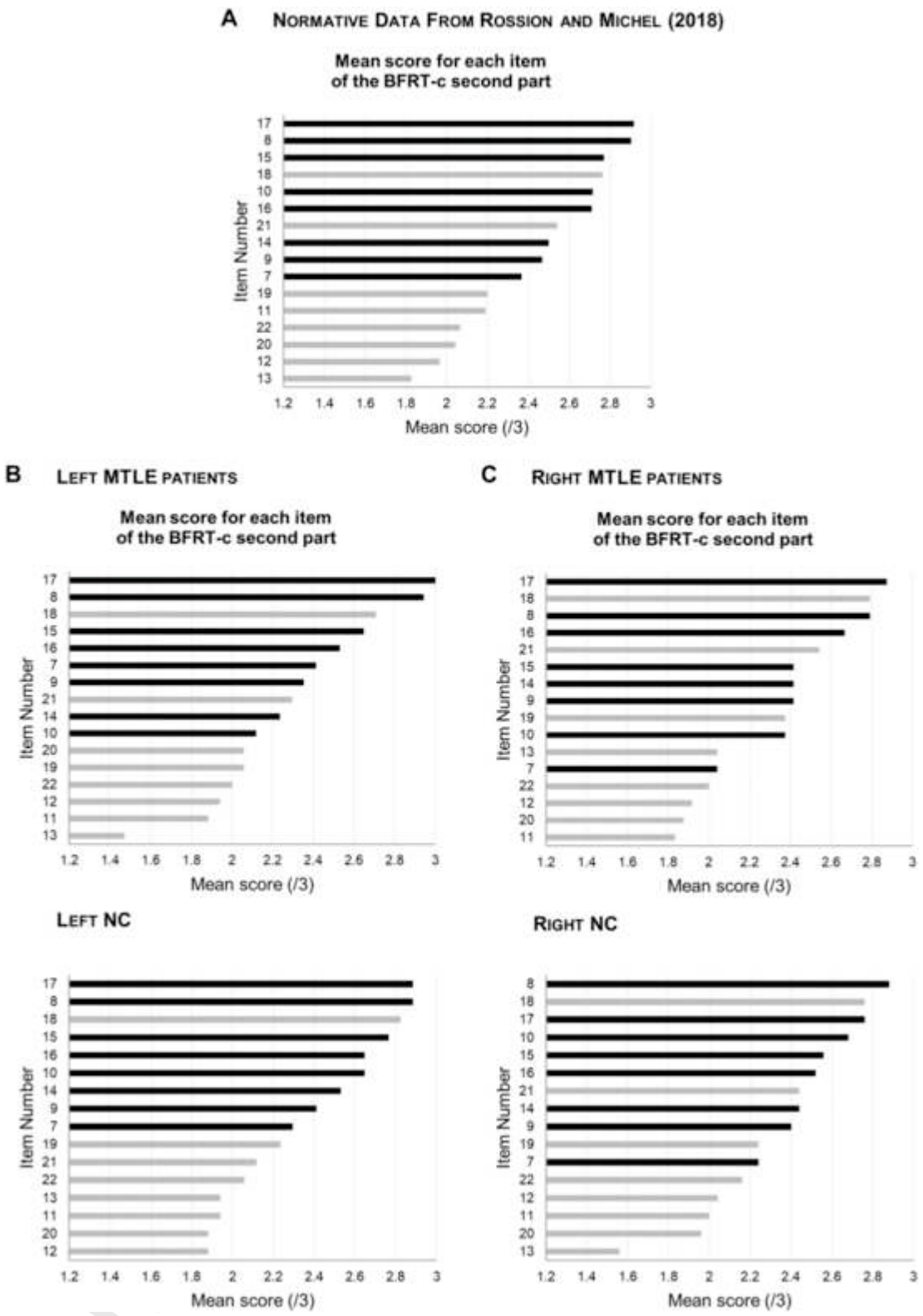


Fig. 2. Mean accuracy scores per item of the second part of the BFRT-c. Items are ordered from the highest to the lowest score. Light gray represents LD items, dark gray represents HR items. **A.** Normative data on 307 young adult participants from Rossion and Michel (2018). **B.** Mean accuracy scores per item in the left MTLE patients and their matched NC. **C.** Mean accuracy scores per item in the right MTLE patients and in their matched NC.

Moreover, mean accuracy scores correlated negatively with mean RT in both left and right MTLE patients ($r = -0.760$, $p < .001$, and $r = -0.793$, $p < .001$, respectively), as well as in left and right NC ($r = -0.864$, $p < .001$, and $r = -0.880$, $p < .001$, respectively), indicating that items with the highest accuracy scores were also the ones with the shortest response times (see Figs. 2 and 3), as found in normative data (Rossion and Michel, 2018).

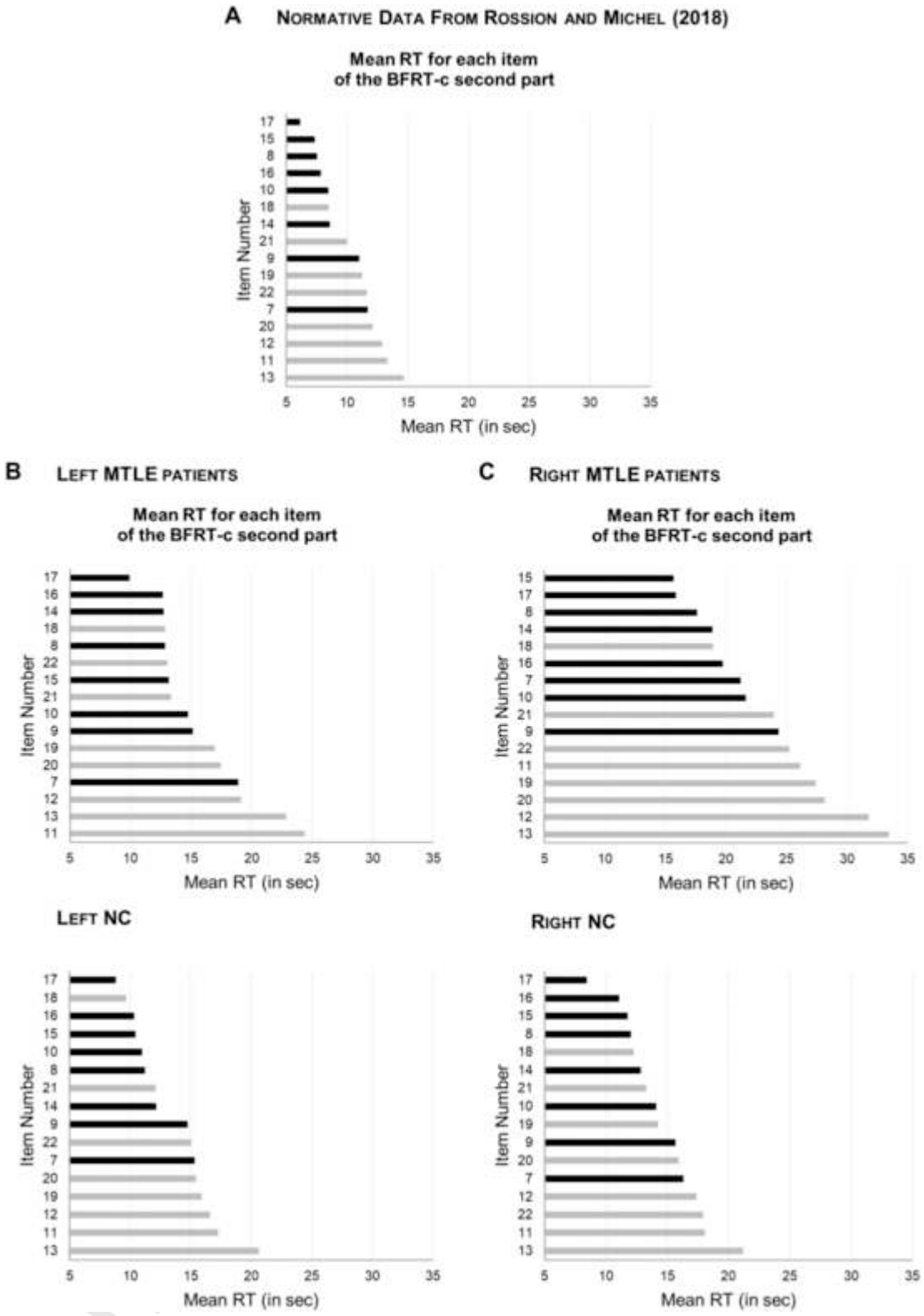


Fig. 3. Mean response times per item of the second part of the BFRT-c. Items are shown from the fastest to the slowest RT. Light gray represents LD items, dark gray represents HR items. **A.** Normative data on 307 young adult participants from Rossion and Michel (2018). **B.** Mean RT per item in the left MTLE patients and their matched NC. **C.** Mean RT per item in the right MTLE patients and in their matched NC.

Finally, we calculated the inverse efficiency of each item for both patient and NC groups to take into consideration speed-accuracy trade-offs. This was done by dividing the RT by mean accuracy for each item in each group (Townsend and Ashby, 1978, 1983; see also Bruyer and Brysbaert, 2011). There was a strong positive correlation across items between patients and NC, for both left and right MTLE patients ($r = 0.91$, $p < .001$ and $r = 0.90$, $p < .001$, respectively), indicating that items that were better succeeded (high accuracy and low RT)

in NC were also those that were better succeeded in MTLE patients (Fig. 4A and B). Results of both MTLE patient groups were also similar to the results of the large normative sample of 307 younger participants (Rossion and Michel, 2018) as shown by strong positive correlations between inverse efficiency scores of left MTLE and normative data ($r = 0.90$, $p < .001$), and right MTLE and normative data ($r = 0.97$, $p < .001$) (Fig. 4C). Altogether, these results show that MTLE patients do not differ qualitatively from normal controls at unfamiliar face individuation.

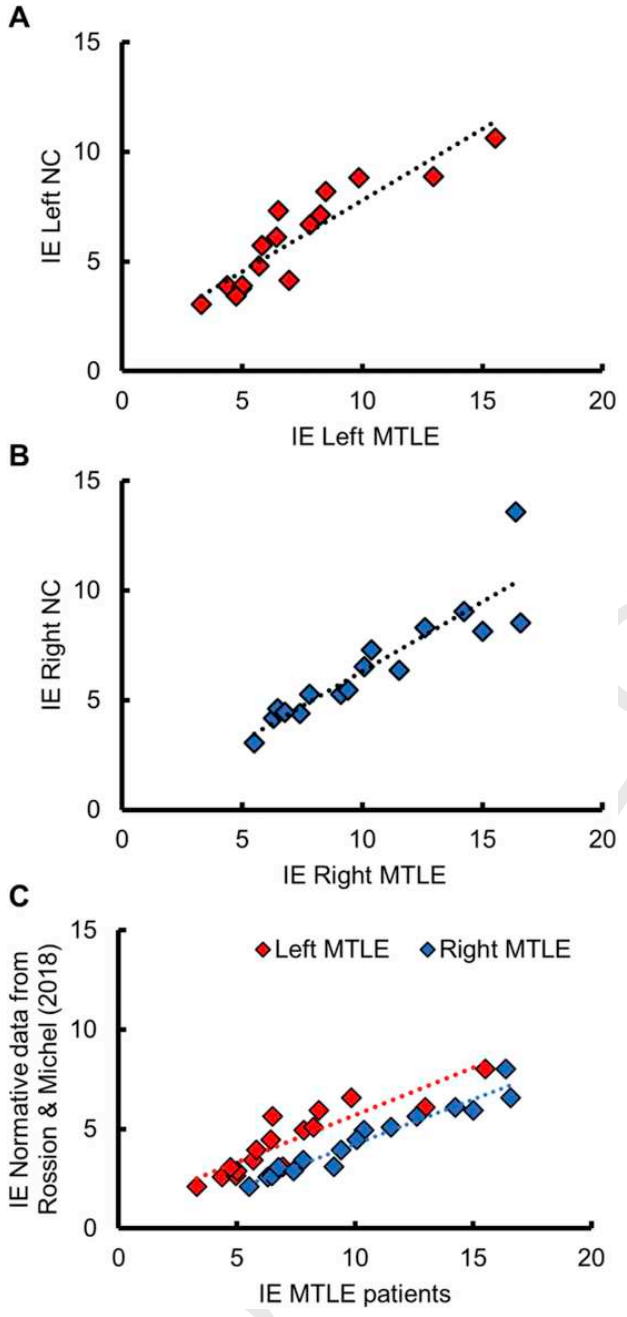


Fig. 4. Correlations of inverse efficiency scores for each item of the second part of the BFRT-c. Each data point represents one of the 16 items of the second part of the BFRT-c. **A.** Correlation between inverse efficiency scores of left MTLE and their respective NC. **B.** Correlation between inverse efficiency scores of right MTLE and their respective NC. **C.** Correlation between inverse efficiency scores of left and right MTLE and inverse efficiency scores of 307 neurotypical participants from the normative data in Rossion and Michel (2018). IE = inverse efficiency.

4. Discussion

The present study is the first to systematically assess a range of face and non-face recognition abilities in patients presenting with left or right MTLE. Our main findings are that: (1) MTLE patients present with famous face identification and learning difficulties, in line with previous evidence (Chiaravalloti and Glosser, 2004; Drane et al., 2008, 2013); (2) despite this, left and right MTLE patient groups do not differ on accuracy scores at unfamiliar face individuation tasks compared to their respective NC groups; (3) MTLE patients do not differ qualitatively from NC at unfamiliar face individuation; and (4) right MTLE patients show a general increase of RT in all tasks, suggesting a slowdown at explicit behavioral tasks for visual material, unspecific to unfamiliar face individuation.

4.1. Unfamiliar face individuation is preserved in MTLE patients

The most important and original finding of our study is that at the group level both left and right MTLE patients do not differ in accuracy compared to their NC on unfamiliar face and non-face individuation tasks (BFRT-c, CFMT, and delayed face and car matching task). Importantly, there was no difference in accuracy between patient and NC groups on the two most widely used neuropsychological tests to investigate face recognition in the scientific literature, i.e. the BFRT and CFMT (Benton et al., 1983; Duchaine and Nakayama, 2006). Only a significant 4% decrease in accuracy at matching upright faces was found in right MTLE patients at the delayed matching task. However: (1) this decrease, even if it is significant, remains very small (91.32% of correct responses in right NC compared to 86.79% in right MTLE patients), (2) it may be due to the nature of a task that, contrary to the BFRT-c, requires to hold individual face representations in memory for 1000 ms, and (3) total IQ might play a role in this small decrease, knowing that we found a strong positive correlation between IQ and accuracy at matching upright faces in right MTLE patients and that these patients had a mean IQ 10 points lower than left MTLE patients (even though the difference was not significant).

Although patient and NC groups did not differ on accuracy scores at the group level, some of the scores were correlated across individuals with clinical and demographic characteristics (Tables 3 and 4). In right MTLE patients, both the upright face matching and the BFRT-c accuracy scores were negatively correlated with epilepsy duration, suggesting that a slightly lower performance at these two face individuation tasks in some individuals could be associated with a longer epilepsy duration. More generally, total IQ was positively correlated with several scores in both left (delayed matching with upright and inverted faces) and right (BFRT-c, delayed matching with upright faces and inverted cars, face inversion index, CFMT) MTLE patients, suggesting that their performance may be related to difficulties to understand the instructions of explicit behavioral tasks.

4.2. MTLE patients do not differ qualitatively from normal controls

In the delayed face and car matching task, MTLE patients showed a classical face inversion effect (i.e. lower accuracy and higher RT for inverted faces compared to upright faces) with the same magnitude as their NC (similar index of face inversion effect between MTLE patients and their NC). Face inversion is known to dramatically affect behavioral individuation of faces in neurotypical human adults (Yin, 1969; Freire et al., 2000; see Rossion, 2008 for review) and this effect is abolished in brain-damaged prosopagnosic patients (as reviewed in Busigny and Rossion, 2010). A preserved face inversion effect in left and right MTLE patients therefore provides strong evidence that this clinical population is not qualitatively impaired at unfamiliar face indi-

viduation. Moreover, the magnitude of the face inversion effect was higher than for non-face stimuli, as is also observed in neurotypical human adults (Busigny and Rossion, 2010; Rossion and Curran, 2010).

We further explored potential qualitative differences using the BFRT-c data. The normative study of Rossion and Michel (2018) showed higher accuracy and lower RT on HR items than on LD items. However, the well-known prosopagnosic patient PS, although she achieved a borderline score of 39/54 (Busigny and Rossion, 2010), showed almost no advantage for HR items compared to LD items at the BFRT-c (Liu-Shuang et al., 2016; Rossion and Michel, 2018). Importantly, the same profile as in normative data was found here in left and right MTLE as well as in their respective NC. Moreover, items that were better performed (high accuracy and low RT) by MTLE patients were also those that were better performed by their respective NC and by the normative population (N = 307, Rossion and Michel, 2018).

4.3. Semantic and episodic memory in MTLE patients

As in previous studies, we found that MTLE patients had lower performance at famous face recognition compared to normal controls (Seidenberg et al., 2002; Viskontas et al., 2002; Glosser et al., 2003; Griffith et al., 2006). Specifically, left MTLE patients were impaired at naming famous faces while right MTLE patients were impaired at explicitly recognizing famous faces (i.e. both by naming and providing semantic information from a face), consistently with previous studies (Drane et al., 2008, 2013). Since the very same patients were not impaired at individuating unfamiliar faces, their famous face recognition deficit does not appear to be due to visual face individuation, but rather to semantic memory impairment. This hypothesis is consistent with the functions of the ventral anterior and polar temporal cortex, which is affected in MTLE (Maillard et al., 2004). Numerous neuroimaging and lesion studies have provided evidence for a strong involvement of the bilateral ventral anterior temporal cortex and temporal pole in semantic processing (Rice et al., 2015, Rice et al., 2018b; Hoffman and Lambon Ralph, 2018*b*). In particular, lesion studies (in patients after surgical resection of the anterior temporal lobe or presenting with a neurodegenerative disease such as semantic dementia) found relative differences in semantic performance depending on the side of the lesion (Snowden et al., 2004, 2012; Butler et al., 2009, Rice et al., 2018a). Damage to the left ventral anterior and polar temporal regions has been shown to cause relatively more difficulties with verbal semantic processing (as naming) while damage to the right ventral anterior and polar temporal regions leads to more relative difficulties with non-verbal semantics (as recognizing famous faces). The differential involvement of left and right anterior temporal lobes in semantics is consistent with our results showing greater difficulties at naming famous faces in left MTLE patients and greater difficulties at explicitly recognizing famous faces in right MTLE patients.

Interestingly, we also found that both left and right MTLE patients had lower performance (around 10% less in accuracy compared to NC) at explicitly encoding and retrieving visual items. This decrease in performance affected both face and non-face (birds) items, showing that this impairment was not specific to faces. These results are consistent with well-known visual episodic memory deficits in this population (Helmstaedter, 2013; Brissart et al., 2018; Ono et al., 2019), related to dysfunctions of the hippocampus and rhinal cortex, which are always affected (to a greater or lesser extent) in MTLE. Moreover, the fact that both left and right MTLE patients present with visual learning difficulties is consistent with the view that there is no strict relationship between the lateralization of the epileptogenic focus and the performance at memorizing visual information (Lee et al., 2002; Saling, 2009).

4.4. Response times increase in right MTLE patients

Right MTLE patients showed a general increase of RT in virtually all tasks that were tested in the present study. RT is an important variable to consider in individual face matching tasks, as it may reveal impairments beyond accuracy measures, for instance in patients with prosopagnosia (Davidoff and Landis, 1990; Farah, 1990; Delvenne et al., 2004). However, and importantly, RT increases in right MTLE patients in the present study were not specific to the type of stimuli (increase in RT for face and non-face items) or to the task (increase in RT for detection, individuation, and learning tasks). Right MTLE patients were also slowed down compared to left MTLE patients at a simple visuospatial task, evaluating general processing speed. Specifically for the BFRT-c, the performance on the Coding test was negatively correlated with the RT at this task, suggesting that the slowing down of right MTLE patients at the BFRT-c was partly related to a general slowing down in visuospatial processing speed rather than to difficulties at individuating unfamiliar faces. This is supported by the fact that the Coding test was not correlated with the RT on other face or non-face individuation tasks that require less visuospatial processing compared to the BFRT-c (2 images to explore in the delayed matching task, 3 in the CFMT, as compared to 6 in the BFRT-c).

Overall, our observations suggest that the general increase of RT in right MTLE patients does not reflect impairment at unfamiliar face individuation *per se* but rather a general slowdown at all visual tasks, related to the right hemispheric lateralization of epilepsy. Cerebral asymmetry in RT in brain-damaged populations has been previously demonstrated (see Benton, 1986). A plausible explanation for this asymmetry relies on the more prominent role of the right hemisphere in sustaining visuospatial attention. According to this hypothesis, the right hemisphere has a crucial role in maintaining directed attention towards a task (Heilman and Van Den Abell, 1979; Mesulam, 1981; Whitehead, 1991; Thiebaut de Schotten et al., 2011), and right-lateralized damage is thus more susceptible to cause attentional deficits (Mesulam, 1981). Consistently, early studies have shown that patients with right-lateralized lesions had increased RT on simple visual reaction tasks (e.g., pressing a button when a light appeared) compared to patients with left-lateralized lesions (Arrigoni and De Renzi, 1964; De Renzi and Faglioni, 1965; see Benton, 1986).

Another possibility to explain the slower RT of right MTLE patients is related to intellectual efficiency. Although the difference was not significant, right MTLE patients exhibited on average a 10 points lower total IQ than left MTLE patients, which could be of importance when understanding instructions of the tasks and responding appropriately to them. This is in line with numerous studies showing a strong association between processing speed and intellectual efficiency and indicating that lower IQ scores are associated with longer response times during simple reaction tasks or choice reaction tasks (Deary et al., 2001; Schweizer, 2001; Jensen, 2006; Sheppard and Vernon, 2008; see also Frischkorn et al., 2019). Hence, the general slowing-down observed in our population of right MTLE patients could be related to an alteration of visuospatial attentional networks or to more general cognitive factors (i.e. as measured by the IQ score; see Table 4) rather than visual face individuation processing *per se*.

A promising avenue to clarify this issue with MTLE patients in future studies is the use of implicit measures of face individuation, as provided by EEG frequency tagging (Norcia et al., 2015). In particular, sensitive and objective measures of unfamiliar face individuation can be obtained in a few minutes of testing with an oddball paradigm (Liu-Shuang et al., 2014; reviewed in Rossion et al., 2020) showing high test-retest reliability (Dzhelyova et al., 2019) and specific sensitivity to severe impairment in face identity recognition (i.e. prosopagnosia, Liu-Shuang et al., 2016). If the slowing down of

right MTLE patients is not specific to visual individuation of faces *per se*, this population should present with typical frequency-tagged EEG responses in this paradigm.

4.5. The validity of iEEG recordings to understand visual face recognition

Over the last decade, iEEG recordings (either with subdural electrodes in electrocorticography, or with depth intracerebral electrodes in SEEG) in patients with epilepsy have become increasingly used to understand the neural basis of face recognition, and in particular the mechanisms of visual face individuation (Allison et al., 1999; Davidesco et al., 2014; Engell and McCarthy, 2014; Ghuman et al., 2014; Jonas et al., 2016; Kadipasaoglu et al., 2016; Hagen et al., 2020; Jacques et al., 2020; Rangarajan et al., 2020). Since iEEG recordings are performed in patients with drug-resistant epilepsy and MTLE is the most frequent focal epilepsy referred for epilepsy surgery (Schuele and Lüders, 2008; Spencer and Huh, 2008; see also Ladino et al., 2014), MTLE patients are the most included patients in iEEG studies. Therefore, it is legitimate to ask whether iEEG recordings in epileptic patients provide a valid model to understand normal face recognition (Rossion et al., 2018). Several sources of evidence provide support for the validity of human iEEG to inform about normal visual face individuation. For example, despite mixed evidence of general decreases of neuroimaging signal in some regions (Riley et al., 2015), MTLE patients appear to show a typical localization of posterior cortical face-selective activations in fMRI (Jacques et al., 2016; Weiner et al., 2016). Moreover, in this population, the largest face-selective responses in iEEG are found in the lateral section of the right middle fusiform gyrus (Jonas et al., 2016; Hagen et al., 2020), as in typical brains in fMRI (Kanwisher et al., 1997). The present behavioral study significantly adds to these sources of evidence by showing that left and right MTLE patients have normal quantitative and qualitative performance at individuating unfamiliar faces, suggesting that these patients present with a typical neurofunctional organization of face individuation.

Funding

This work was supported by the University Hospital of Nancy [CPRC 2012] and a grant of the Université de Lorraine to AV [MESRI doctoral grant].

Declarations of interest

None.

Uncited reference

BentonVan Allen, 1972

CRediT authorship contribution statement

Angélique Volfart: Data curation, Formal analysis, Methodology, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Jacques Jonas:** Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Louis Maillard:** Funding acquisition, Investigation, Writing - original draft. **Thomas Busigny:** Conceptualization, Methodology. **Bruno Rossion:** Conceptualization, Funding acquisition, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Hélène Brissart:** Conceptualization, Data curation, Supervision, Writing - original draft.

CRediT authorship contribution statement

Angélique Volfart: Data curation, Formal analysis, Methodology, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Jacques Jonas:** Conceptualization, Funding acquisition, Investigation, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Louis Maillard:** Funding acquisition, Investigation, Writing - original draft. **Thomas Busigny:** Conceptualization, Methodology. **Bruno Rossion:** Conceptualization, Funding acquisition, Supervision, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Hélène Brissart:** Conceptualization, Data curation, Supervision, Writing - original draft.

Acknowlegdments

We thank Julie Gamper, Mylène Romilly, Marion Beringer, Clémentine Castro, Hélène Romary, Natacha Forthoffer for their help in data collection, and Justine David for her help with the item-by-item analysis.

References

Allison, T, Puce, A, Spencer, D D, McCarthy, G, 1999. Electrophysiological studies of human face perception. I: potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. Cerebr. Cortex 9, 415–430.

Arrigoni, G, De Renzi, E, 1964. Constructional apraxia and hemispheric locus of lesion. Cortex 1, 170–197.

Barton, J J S, 2008. Structure and function in acquired prosopagnosia: lessons from a series of 10 patients with brain damage. J. Neuropsychol. 2, 197–225.

Benton, A, 1986. Reaction time in brain disease: some reflections. Cortex 22, 129–140.

Benton, A L, Sivan, A B, Hamsher, K, Varney, N R, Spreen, O, 1983. Benton Facial Recognition: Stimulus and Multiple Choice Pictures. Psychological Assessment Resources Inc. Lutz, FL.

Benton, A L, Van Allen, M W, 1968. Impairment in facial recognition in patients with cerebral disease. Cortex 4 (4), 344–358.

Benton, A L, Van Allen, M W, 1972. Prosopagnosia and facial discrimination. J. Neurol. Sci. 15, 167–172.

Brambati, S M, Benoit, S, Monetta, L, Belleville, S, Joubert, S, 2010. The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. Neuroimage 53, 674–681.

Brissart, H, Volfart, A, Forthoffer, N, 2018. Les troubles cognitifs des patients épileptiques. Neuropsychologie des épilepsies de l'adulte: Approche clinique et pratique. De Boeck Supérieur, pp. 32–59.

Brotis, A G, Giannis, T, Kapsalaki, E, Dardiotis, E, Fountas, K N, 2019. Complications after anterior temporal lobectomy for medically intractable epilepsy: a systematic review and meta-analysis. Stereotact. Funct. Neurosurg. 97, 69–82.

Bruyer, R, Brysbaert, M, 2011. Combining speed and accuracy in cognitive psychology: is the inverse efficiency score (IES) a better dependent variable than the mean reaction time (RT) and the percentage of errors (PE)? Psychol. Belg. 51, 5–13.

Busigny, T, Joubert, S, Felician, O, Ceccaldi, M, Rossion, B, 2010. Holistic perception of the individual face is specific and necessary: evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. Neuropsychologia 48, 4057–4092.

Busigny, T, Prairial, C, Nootens, J, Kindt, V, Engels, S, Verplancke, S, et al., 2014. CELEB : une batterie d'évaluation de la reconnaissance des visages célèbres et de l'accès aux noms propres. Rev. Neuropsychol. 6, 69–81.

Busigny, T, Rossion, B, 2010. Acquired prosopagnosia abolishes the face inversion effect. Cortex 46, 965–981.

Butler, C R, Brambati, S M, Miller, B L, Gorno-Tempini, M-L, 2009. The neural correlates of verbal and nonverbal semantic processing deficits in neurodegenerative disease. Cognit. Behav. Neurol. 22, 73–80.

Chelune, G J, 1995. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. Arch. Clin. Neuropsychol. 10, 413–432.

Chiaravalloti, N D, Glosser, G, 2004. Memory for faces dissociates from memory for location following anterior temporal lobectomy. Brain Cognit. 54, 35–42.

Davidesco, I, Zion-Golumbic, E, Bickel, S, Harel, M, Groppe, D M, Keller, C J, et al., 2014. Exemplar selectivity reflects perceptual similarities in the human fusiform cortex. Cerebr. Cortex 24, 1879–1893.

Davidoff, J, Landis, T, 1990. Recognition of unfamiliar faces in prosopagnosia. Neuropsychologia 28, 1143–1161.

Davies-Thompson, J, Gouws, A, Andrews, T J, 2009. An image-dependent representation of familiar and unfamiliar faces in the human ventral stream. Neuropsychologia 47, 1627–1635.

De Renzi, E, Faglioni, P, 1965. The comparative efficiency of intelligence and vigilance tests in detecting hemispheric cerebral damage. Cortex 1, 410–433.

Deary, I J, Der, G, Ford, G, 2001. Reaction times and intelligence differences: a population-based cohort study. Intelligence 29, 389–399.

Delvenne, J-F, Seron, X, Coyette, F, Rossion, B, 2004. Evidence for perceptual deficits in associative visual (prosop)agnosia: a single-case study. Neuropsychologia 42, 597–612.

Drane, D L, Ojemann, G A, Aylward, E, Ojemann, J G, Johnson, L C, Silbergeld, D L, et al., 2008. Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. Neuropsychologia 46, 1242–1255.

UNCORRECTED PROOF

Drane, D L, Ojemann, J G, Phatak, V, Loring, D W, Gross, R E, Hebb, A O, et al., 2013. Famous face identification in temporal lobe epilepsy: support for a multimodal integration model of semantic memory. Cortex 49, 1648–1667.
Duchaine, B, Yovel, G, 2015. A revised neural framework for face processing. Annu Rev Vis Sci 1, 393–416.
Duchaine, B C, Nakayama, K, 2006. The Cambridge Face Memory Test: results for neurologically intact individuals and an investigation of its validity using inverted face stimuli and prosopagnosic participants. Neuropsychologia 44, 576–585.
Dzhelyova, M, Jacques, C, Dormal, G, Michel, C, Schiltz, C, Rossion, B, 2019. High test-retest reliability of a neural index of rapid automatic discrimination of unfamiliar individual faces. Vis. Cognit. 27, 127–141.
Elfgren, C, van Westen, D, Passant, U, Larsson, E-M, Mannfolk, P, Fransson, P, 2006. fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. Neuroimage 30, 609–616.
Engell, A D, McCarthy, G, 2014. Face, eye, and body selective responses in fusiform gyrus and adjacent cortex: an intracranial EEG study. Front. Hum. Neurosci. 8, 642.
Ewbank, M P, Henson, R N, Rowe, J B, Stoyanova, R S, Calder, A J, 2013. Different neural mechanisms within occipitotemporal cortex underlie repetition suppression across same and different-size faces. Cerebr. Cortex 23, 1073–1084.
Farah, M J, 1990. Visual Agnosia: Disorders of Object Recognition and what They Tell Us about Normal Vision. MIT Press, Cambridge, Massachusetts.
Fox, C J, Iaria, G, Duchaine, B C, Barton, J J S, 2013. Residual fMRI sensitivity for identity changes in acquired prosopagnosia. Front. Psychol. 4, 756.
Freire, A, Lee, K, Symons, L A, 2000. The face-inversion effect as a deficit in the encoding of configural information: direct evidence. Perception 29, 159–170.
Frischkorn, G T, Schubert, A-L, Hagemann, D, 2019. Processing speed, working memory, and executive functions: independent or inter-related predictors of general intelligence. Intelligence 75, 95–110.
Gainotti, G, 2007. Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. Neuropsychologia 45, 1591–1607.
Gauthier, I, Tarr, M J, Moylan, J, Skudlarski, P, Gore, J C, Anderson, A W, 2000. The fusiform 'face area' is part of a network that processes faces at the individual level. J. Cognit. Neurosci. 12, 495–504.
Ghuman, A S, Brunet, N M, Li, Y, Konecky, R O, Pyles, J A, Walls, S A, et al., 2014. Dynamic encoding of face information in the human fusiform gyrus. Nat. Commun. 5, 5672.
Glosser, G, Salvucci, A E, Chiaravalloti, N D, 2003. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. Neurology 61, 81–86.
Gobbini, M I, Haxby, J V, 2007. Neural systems for recognition of familiar faces. Neuropsychologia 45, 32–41.
Gorno-Tempini, M L, Price, C J, 2001. Identification of famous faces and buildings: a functional neuroimaging study of semantically unique items. Brain 124, 2087–2097.
Gorno-Tempini, M L, Price, C J, Josephs, O, Vandenberghe, R, Cappa, S F, Kapur, N, et al., 1998. The neural systems sustaining face and proper-name processing. Brain 121, 2103–2118.
Griffin, J W, 2020. Quantifying the face inversion effect in nonhuman primates: a phylogenetic meta-analysis. Anim. Cognit. 23, 237–249.
Griffith, H R, Richardson, E, Pyzalski, R W, Bell, B, Dow, C, Hermann, B P, et al., 2006. Memory for famous faces and the temporal pole: functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. Epilepsy Behav. 9, 173–180.
Hagen, S, Jacques, C, Maillard, L G, Colnat-Coulbois, S, Rossion, B, Jonas, J, 2020. Spatially dissociated intracerebral maps for face- and house-selective activity in the human ventral occipito-temporal cortex. Cerebr. Cortex 30 (7), 4026–4043.
Heilman, K M, Van Den Abell, T, 1979. Right hemispheric dominance for mediating cerebral activation. Neuropsychologia 17, 315–321.
Helmstaedter, C, 2004. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. Epilepsy Behav. 5, 45–55.
Helmstaedter, C, 2013. Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. Epileptic Disord. 15, 221–239.
Hermann, B P, Seidenberg, M, Schoenfeld, J, Davies, K, 1997. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. Arch. Neurol. 54, 369–376.
Hermann, P, Grotheer, M, Kovács, G, Vidnyánszky, Z, 2017. The relationship between repetition suppression and face perception. Brain Imaging Behav 11, 1018–1028.
Hoffman, P, Lambon Ralph, M A, 2018. From percept to concept in the ventral temporal lobes: graded hemispheric specialisation based on stimulus and task. Cortex 101, 107–118.
Hughes, B L, Camp, N P, Gomez, J, Natu, V S, Grill-Spector, K, Eberhardt, J L, 2019. Neural adaptation to faces reveals racial outgroup homogeneity effects in early perception. Proc. Natl. Acad. Sci. Unit. States Am. 116, 14532–14537.
Jacques, C, Rossion, B, Volfart, A, Brissart, H, Colnat-Coulbois, S, Maillard, L, Jonas, J, 2020. The neural basis of rapid unfamiliar face individuation with human intracerebral recordings. Neuroimage 221, 117174.
Jacques, C, Witthoft, N, Weiner, K S, Foster, B L, Rangarajan, V, Hermes, D, et al., 2016. Corresponding ECoG and fMRI category-selective signals in human ventral temporal cortex. Neuropsychologia 83, 14–28.
Jensen, A R, 2006. Clocking the Mind: Mental Chronometry and Individual Differences. Elsevier.
Jonas, J, Brissart, H, Hossu, G, Colnat-Coulbois, S, Vignal, J-P, Rossion, B, et al., 2018. A face identity hallucination (palinopsia) generated by intracerebral stimulation of the face-selective right lateral fusiform cortex. Cortex 99, 296–310.
Jonas, J, Jacques, C, Liu-Shuang, J, Brissart, H, Colnat-Coulbois, S, Maillard, L, et al., 2016. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, 4088–4097.
Kadipasaoglu, C M, Conner, C R, Whaley, M L, Baboyan, V G, Tandon, N, 2016. Category-selectivity in human visual cortex follows cortical topology: a grouped icEEG study. PloS One 11, e0157109.
Kanwisher, N, McDermott, J, Chun, M M, 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J. Neurosci. 17, 4302–4311.
Ladino, L D, Moien-Afshari, F, Téllez-Zenteno, J F, 2014. A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. In: neurological Disorders. Clinical Methods. iConcept Press 1–35.
Lambon Ralph, M A, Ehsan, S, Baker, G A, Rogers, T T, 2012. Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. Brain 135, 242–258.
Lee, T M C, Yip, J T H, Jones-Gotman, M, 2002. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. Epilepsia 43, 283–291.
Leveroni, C L, Seidenberg, M, Mayer, A R, Mead, L A, Binder, J R, Rao, S M, 2000. Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. J. Neurosci. 20, 878–886.
Liu-Shuang, J, Norcia, A M, Rossion, B, 2014. An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. Neuropsychologia 52, 57–72.
Liu-Shuang, J, Torfs, K, Rossion, B, 2016. An objective electrophysiological marker of face individualisation impairment in acquired prosopagnosia with fast periodic visual stimulation. Neuropsychologia 83, 100–113.
Luzzi, S, Baldinelli, S, Ranaldi, V, Fabi, K, Cafazzo, V, Fringuelli, F, et al., 2017. Famous faces and voices: differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. Neuropsychologia 94, 118–128.
Maillard, L, Vignal, J-P, Gavaret, M, Guye, M, Biraben, A, McGonigal, A, et al., 2004. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. Epilepsia 45, 1590–1599.
Mesulam, M-M, 1981. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann. Neurol. 10, 309–325.
Milner, B, 1968. Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. Neuropsychologia 6, 191–209.
Mooney, C M, 1957. Age in the development of closure ability in children. Can. J. Psychol. 11, 219–226.
Moore, C, Cavanagh, P, 1998. Recovery of 3D volume from 2-tone images of novel objects. Cognition 67, 45–71.
Natu, V, O'Toole, A J, 2011. The neural processing of familiar and unfamiliar faces: a review and synopsis: neural correlates of familiar and unfamiliar face perception. Br. J. Psychol. 102, 726–747.
Norcia, A M, Appelbaum, L G, Ales, J M, Cottereau, B R, Rossion, B, 2015. The steady-state visual evoked potential in vision research: a review. J. Vis. 15, 4.
Oldfield, R C, 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9, 97–113.
Ono, S E, de Carvalho Neto, A, Joaquim, M J M, dos Santos, G R, de Paola, L, Silvado, C E S, 2019. Mesial temporal lobe epilepsy: revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits. Epilepsy Behav. 100, 106516.
Pal, S, Sengupta, P, Ghosal, M, Pal, A, Acharya, R, Biswas, D, 2019. Storage, degradation, and new connectivity of face-related semantic memory in Alzheimer's Disease. Ann. Indian Acad. Neurol. 22, 170–174.
Papagno, C, Mattavelli, G, Casarotti, A, Bello, L, Gainotti, G, 2017. Defective recognition and naming of famous people from voice in patients with unilateral temporal lobe tumours. Neuropsychologia 116, 194–204.
Potter, J L, Schefft, B K, Beebe, D W, Howe, S R, Yeh, H, Privitera, M D, 2009. Presurgical neuropsychological testing predicts cognitive and seizure outcomes after anterior temporal lobectomy. Epilepsy Behav. 16, 246–253.
Pozueta, A, Lage, C, García-Martínez, M, Kazimierczak, M, Bravo, M, López-García, S, et al., 2019. Cognitive and behavioral profiles of left and right semantic dementia: differential diagnosis with behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 72, 1129–1144.
Ramon, M, Vizioli, L, Liu-Shuang, J, Rossion, B, 2015. Neural microgenesis of personally familiar face recognition. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 112, 4835–4844.
Rangarajan, V, Jacques, C, Knight, R T, Weiner, K S, Grill-Spector, K, 2020. Diverse temporal dynamics of repetition suppression revealed by intracranial recordings in human ventral temporal cortex. Cerebr. Cortex bhaa173.
Rice, G E, Caswell, H, Moore, P, Hoffman, P, Lambon Ralph, M A, 2018. The roles of left versus right anterior temporal lobes in semantic memory: a neuropsychological comparison of postsurgical temporal lobe epilepsy patients. Cerebr. Cortex 28 (4), 1487–1501.
Rice, G E, Hoffman, P, Binney, R J, Lambon Ralph, M A, 2018. Concrete versus abstract forms of social concept: an fMRI comparison of knowledge about people versus social terms. Philos Trans R Soc B Biol Sci 373, 20170136.
Rice, G E, Lambon Ralph, M A, Hoffman, P, 2015. The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. Cerebr. Cortex 25, 4374–4391.
Riley, J D, Fling, B W, Cramer, S C, Lin, J J, 2015. Altered organization of face-processing networks in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 56, 762–771.
Ross, L A, Olson, I R, 2012. What's unique about unique entities? An fMRI investigation of the semantics of famous faces and landmarks. Cerebr. Cortex 22 (9), 2005–2015.
Rossion, B, 2008. Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. Acta Psychol. 128, 274–289.
Rossion, B, 2018. Humans are visual experts at unfamiliar face recognition. Trends Cognit. Sci. 22, 471–472.
Rossion, B, Curran, T, 2010. Visual expertise with pictures of cars correlates with RT magnitude of the car inversion effect. Perception 39, 173–183.
Rossion, B, Dricot, L, Goebel, R, Busigny, T, 2011. Holistic face categorization in higher-level cortical visual areas of the normal and prosopagnosic brain: towards a non-hierarchical view of face perception. Front. Hum. Neurosci. 4, 225.
Rossion, B, Jacques, C, Jonas, J, 2018. Mapping face categorization in the human ventral occipitotemporal cortex with direct neural intracranial recordings. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1426 (1), 5–24.

UNCORRECTED PROOF

Rossion, B, Michel, C, 2018. Normative accuracy and response time data for the computerized Benton Facial Recognition Test (BFRT-c). Behav. Res. Methods 50, 2442–2460.
Rossion, B, Retter, T, Liu-Shuang, J, 2020. Understanding human individuation of unfamiliar faces with oddball fast periodic visual stimulation and electroencephalography. Eur JNeurosci. doi:10.1111/ejn.14865.
Rossion, B, Taubert, J, 2019. What can we learn about human individual face recognition from experimental studies in monkeys? Vis. Res. 157, 142–158.
Rostalski, S-M, Amado, C, Kovács, G, Feuerriegel, D, 2019. Measures of repetition suppression in the Fusiform Face Area are inflated by co-occurring effects of statistically learned visual associations. bioRxiv 803163.
Saling, M M, 2009. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. Brain 132, 570–582.
Schiltz, C, Sorger, B, Caldara, R, Ahmed, F, Mayer, E, Goebel, R, et al., 2006. Impaired face discrimination in acquired prosopagnosia is associated with abnormal response to individual faces in the right middle fusiform gyrus. Cerebr. Cortex 16, 574–586.
Schuele, S U, Lüders, H O, 2008. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. Lancet Neurol. 7, 514–524.
Schweizer, K, 2001. Preattentive processing and cognitive ability. Intelligence 29, 169–186.
Seidenberg, M, Griffith, R, Sabsevitz, D, Moran, M, Haltiner, A, Bell, B, et al., 2002. Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia 40, 446–456.
Seidenberg, M, Hermann, B, Wyler, A R, Davies, K, Dohan, F C, Leveroni, C, 1998. Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychology 12, 303–316.
Sergent, J, Ohta, S, MacDonald, B, 1992. Functional neuroanatomy of face and object processing: a positron emission tomography study. Brain 115, 15–36.
Sheppard, L D, Vernon, P A, 2008. Intelligence and speed of information-processing: a review of 50 years of research. Pers. Indiv. Differ. 44, 535–551.
Sherman, E M S, Wiebe, S, Fay-McClymont, T B, Tellez-Zenteno, J, Metcalfe, A, Hernandez-Ronquillo, L, et al., 2011. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. Epilepsia 52, 857–869.
Snowden, J S, Thompson, J C, Neary, D, 2004. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. Brain 127, 860–872.
Snowden, J S, Thompson, J C, Neary, D, 2012. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. Behav. Neurol. 25, 35–44.
Spencer, S, Huh, L, 2008. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. Lancet Neurol. 7, 525–537.
Sugiura, M, Mano, Y, Sasaki, A, Sadato, N, 2011. Beyond the memory mechanism: person-selective and nonselective processes in recognition of personally familiar faces. J. Cognit. Neurosci. 23, 699–715.
Tatum, W O, 2012. Mesial temporal lobe epilepsy. J. Clin. Neurophysiol. 29, 10.
Thiebaut de Schotten, M, Dell'Acqua, F, Forkel, S J, Simmons, A, Vergani, F, Murphy, D G M, et al., 2011. A lateralized brain network for visuospatial attention. Nat. Neurosci. 14, 1245–1246.
Tippett, L J, Blackwood, K, Farah, M J, 2003. Visual object and face processing in mild-to-moderate Alzheimer's disease: from segmentation to imagination. Neuropsychologia 41, 453–468.
Townsend, J T, Ashby, F G, 1978. Methods of modeling capacity in simple processing systems. In: Castellan, N J, Restle, F (Eds.), Cognitive Theory. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, New Jersey, pp. 199–239.
Townsend, J T, Ashby, F G, 1983. The Stochastic Modeling of Elementary Psychological Processes. Cambridge University Press.
Valentine, T, Powell, J, Davidoff, J, Letson, S, Greenwood, R, 2006. Prevalence and correlates of face recognition impairments after acquired brain injury. Neuropsychol. Rehabil. 16, 272–297.
Viskontas, I V, McAndrews, M P, Moscovitch, M, 2002. Memory for famous people in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. Neuropsychology 16, 472–480.
Von Der Heide, R J, Skipper, L M, Olson, I R, 2013. Anterior temporal face patches: a meta-analysis and empirical study. Front. Hum. Neurosci. 7, 17.
Weiner, K S, Jonas, J, Gomez, J, Maillard, L, Brissart, H, Hossu, G, et al., 2016. The face-processing network is resilient to focal resection of human visual cortex. J. Neurosci. 36, 8425–8440.
Whitehead, R, 1991. Right hemisphere processing superiority during sustained visual attention. J. Cognit. Neurosci. 3, 329–334.
Yin, R K, 1969. Looking at upside-down faces. J. Exp. Psychol. 81, 141–145.

UNCORRECTED PROOF

3. APPORT DES ETUDES DE CAS DANS LA COMPREHENSION DES MECANISMES DE RECONNAISSANCE DES VISAGES : INTERET DE COUPLER L'ELECTROPHYSIOLOGIE A LA NEUROPSYCHOLOGIE

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les patients avec une épilepsie temporale antérieure/mésiale présentaient des performances typiques en discrimination individuelle de visages inconnus, ainsi que quelques difficultés pour réaliser des tâches d'apprentissage de stimuli visuels et de reconnaissance explicite de visages célèbres. Toutefois, il est important de noter que les performances à des tâches comportementales peuvent être influencées par de nombreux facteurs, comme l'efficience intellectuelle (directement liée à la compréhension des consignes), mais aussi l'intégrité d'autres fonctions cognitives que celle d'intérêt, la motivation, la fatigue, etc. Pour cette raison, il est important de complémenter les mesures neuropsychologiques explicites par d'autres types de mesures implicites, comme l'électrophysiologie.

Cette partie fait l'objet d'un article soumis dans Cortex (voir ci-dessous).

Introduction

Au cours des dernières années, de plus en plus d'études ont utilisé les enregistrements intracérébraux (ECoG ou SEEG) pour étudier le réseau de reconnaissance des visages, et ont mis en évidence de nombreuses réponses sélectives aux visages dans les régions occipito-temporales, et notamment dans le gyrus fusiforme latéral et le gyrus occipital inférieur (Allison, Ginter, *et al.*, 1994; Allison, McCarthy, *et al.*, 1994; Puce *et al.*, 1997; Allison *et al.*, 1999; Engell & McCarthy, 2011; Jonas *et al.*, 2016; Kadipasaoglu *et al.*, 2016; Axelrod *et al.*, 2019; Hagen *et al.*, 2020; Schrouff *et al.*, 2020). Récemment, certaines de ces études ont également rapporté la présence de réponses

sélectives aux visages dans des régions temporales plus antérieures, et plus particulièrement dans le gyrus fusiforme antérieur droit et ses sillons adjacents (sillons collatéral et occipito-temporal) (Jonas *et al.*, 2016; Hagen *et al.*, 2020), classant cette région comme la troisième plus sélective aux visages après le gyrus fusiforme latéral et le gyrus occipital inférieur. De manière concordante avec ces résultats, une récente étude de cas (sujet CD) a montré que la stimulation électrique intracérébrale du gyrus fusiforme antérieur droit entrainait une incapacité transitoire à reconnaître des visages célèbres (Jonas *et al.*, 2015). Cependant, seule une tâche de dénomination était utilisée dans cette étude, ne permettant pas de déterminer si ce trouble était dû à un problème d'identification du visage ou d'accès au nom propre.

Nous rapportons ici une nouvelle étude d'un cas de stimulation électrique du gyrus fusiforme antérieur droit au moyen d'une approche multimodale combinant neuropsychologie, SEEG et FPVS, stimulations électriques intracérébrales avec plusieurs tâches de reconnaissance de visages et d'autres stimuli visuels, et IRMf. Lors de la stimulation du gyrus fusiforme antérieur droit et du sillon occipito-temporal adjacent, nous avons mis en évidence une incapacité transitoire à reconnaitre les visages chez le sujet DN, alors que ses performances neuropsychologiques dans ce domaine étaient largement préservées en-dehors de la stimulation. Cet effet de la stimulation était spécifique aux tâches impliquant des visages (dénomination de visages célèbres, pointage de visages célèbres parmi des distracteurs inconnus, appariement de visages célèbres ou inconnus) dans la mesure où la stimulation de ce même site intracérébral n'altérait pas la performance du sujet DN lors de la dénomination d'objets communs ou de monuments célèbres, ou lors d'une tâche de pointage du nom célèbre parmi des distracteurs. Contrairement à plusieurs études de stimulation intracérébrale rapportant des changements perceptifs en lien avec les visages lors de la stimulation de régions plus

postérieures (Jonas *et al.*, 2012, 2018; Parvizi *et al.*, 2012; Rangarajan *et al.*, 2014; Schalk *et al.*, 2017; Schrouff *et al.*, 2020), aucun phénomène perceptif n'était évoqué lors de la stimulation du gyrus fusiforme antérieur droit, tant chez le sujet DN que chez le sujet CD (Jonas *et al.*, 2015). Par ailleurs, une amnésie transitoire des stimuli présentés pendant la stimulation, non-spécifique aux tâches de reconnaissance des visages, était systématiquement présente après la stimulation du gyrus fusiforme antérieur droit.

Bien qu'aucune activation sélective aux visages n'ait été observée dans cette région en IRMf, en lien avec une forte baisse de signal au niveau du site d'implantation de l'électrode d'intérêt, les enregistrements SEEG lors de paradigmes FPVS (catégorisation de visages parmi d'autres objets visuels, discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus) chez le sujet DN ont mis en évidence de fortes réponses électrophysiologiques à la fréquence d'intérêt sur les contacts critiques. Ces résultats mettent en évidence la valeur fonctionnelle de l'approche FPVS en SEEG pour identifier les contacts d'intérêt pour une fonction donnée.

Plusieurs rôles du gyrus fusiforme antérieur droit sont discutés au regard de nos résultats. Nous suggérons que cette région joue un rôle important dans la discrimination individuelle de visages, à l'interface entre les régions occipito-temporales sélectives aux visages et les régions temporales antérieures impliquées dans la reconnaissance des personnes et l'activation de représentations sémantique de manière plus générale.

Intracerebral electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus selectively impairs human face identity recognition

Angélique Volfart[a,b], Xiaoqian Yan[a,b], Louis Maillard[a,c], Jean-Pierre Vignal[a,c], Sophie Colnat-Coulbois[a,d], Gabriela Hossu[e], Bruno Rossion[a,c*], Jacques Jonas[a,c*]

[a] Université de Lorraine, CNRS, CRAN, F-54000 Nancy, France

[b] University of Louvain, Psychological Sciences Research Institute, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium

[c] Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurologie, F-54000 Nancy, France

[d] Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurochirurgie, F-54000 Nancy, France

[e] Université de Lorraine, CHRU-Nancy, CIC-IT, F-54000 Nancy, France

Corresponding Author: Jacques Jonas

CRAN UMR 7039, CNRS – Université de Lorraine

Pavillon Krug, Hôpital Central, CHRU de Nancy

29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54000 Nancy, FRANCE

jacques.jonas@univ-lorraine.fr

+33 3 83 85 15 68

Declarations of interest: none.

* These authors contributed equally.

ABSTRACT

We report an extensive multimodal investigation of a rare case of transient inability to recognize the identity of familiar (famous) faces following focal intracortical stimulation, shedding light on the neural basis of human face recognition. The patient DN, who generally excels at face identity recognition, is suddenly unable to recognize the identity of famous face photographs for a few seconds when electrically stimulated in the anterior fusiform gyrus of the right hemisphere. The highly reproducible transient recognition deficit occurs in the absence of any change of percept (e.g., face distortion), is not observed for recognizing common objects or famous names, and is found even during nonverbal tasks/outputs (i.e., pointing to the famous face picture among three options; matching pictures of unfamiliar or familiar faces for their identities). A transient amnesia for the presented stimuli, non-specific to faces, is nevertheless systematically observed after intracerebral electrical stimulation of the eloquent contact. This contact is located anteriorly to the mid-fusiform gyrus where the fusiform face area (FFA) is typically reported, in a region associated with the highest signal drop out in functional magnetic resonance imaging (fMRI). Despite the absence of significant fMRI activation in this region, the largest face-selective and familiar face identity recognition activity is found on the eloquent contact in intracerebral recordings with frequency tagging. Taken together, these observations point to the right anterior fusiform gyrus as a critical node of the human cortical face network, at the interface between posterior face-selective ventral occipito-temporal regions connected to low-level topographical maps of the visual scene, medial temporal lobe regions involved in memory encoding and ventral anterior temporal lobe regions involved in semantic memory associations to faces.

Key Words: anterior fusiform gyrus; electrical brain stimulation; face recognition; SEEG

1. INTRODUCTION

In the human species, recognizing people's identity by their face is extremely important for social interactions. Despite the high similarity among individual faces, their complex configuration with multiple features varying in shape, texture and color cues, as well as the large changes of viewing appearances of a person's face, human adults attain a high degree of proficiency at recognizing familiar face identities: they are able to recognize thousands of faces (Jenkins et al. 2018), usually rapidly and automatically (e.g. Barragan-Jason et al. 2013; Caharel et al. 2014; Zimmermann et al. 2019). The neural basis of this function has been initially investigated by lesion studies of patients with face identity recognition impairment following brain damage, i.e., prosopagnosia (Bodamer 1947). Collectively, these studies point to a large territory of the ventral occipito-temporal cortex (VOTC), from the occipital cortex to the temporal pole, with a right hemisphere advantage (Hécaen and Angelergues 1962; Meadows 1974; Sergent et al. 1992; Rossion et al. 2003; Barton 2008; see Rossion 2014 for review).

In agreement with these observations from lesion studies, early neuroimaging studies with positron emission tomography (PET) as well as intracranial electroencephalographic (iEEG) studies have shown larger neural activity to faces than objects (i.e., "face-selective" responses) across the human VOTC, also with a right hemisphere advantage (Sergent et al. 1992 for PET; Allison, McCarthy, et al. 1994; Allison et al. 1999; Jonas et al. 2016 for iEEG recordings). However, the vast majority of studies measuring intracranial neural activity in response to faces has been performed with functional magnetic resonance imaging (fMRI). These fMRI studies have generally confined face-selective activity to the posterior half of the VOTC, namely in the inferior occipital gyrus ("occipital face area" or OFA, Gauthier et al., 2000) and in the lateral section of the posterior and middle fusiform gyrus ("fusiform face area" or FFA, Kanwisher et al., 1997) (see Grill-Spector et al. 2017 for review). More recently, fMRI studies have reported small and inconsistent ventral face-selective regions anterior to the middle fusiform gyrus, usually in the anterior part of the collateral sulcus, close to the temporal

pole (Rajimehr et al. 2009; Nasr and Tootell 2012; Rossion et al. 2012; Avidan et al. 2014). Unfortunately, the anterior section of the VOTC is affected by a large fMRI signal drop-out arising from magnetic susceptibility artifacts, so that reliable BOLD activation is difficult to measure in this region with conventional fMRI sequences (Wandell 2011; Axelrod and Yovel 2013; Rossion et al. 2018).

In recent years, iEEG studies using depth electrodes (stereotaxic EEG or SEEG, Talairach and Bancaud 1973) have highlighted the role of a specific region of the ventral anterior temporal lobe (ATL), the right anterior fusiform gyrus (anterior FG), located just anterior to the middle fusiform gyrus (the usual location of the FFA) and the anterior tip of the middle fusiform sulcus (MFS) (Talairach y axis around -30/-20) (Jonas et al. 2016; Hagen et al. 2020). Using a frequency-tagging approach (Fast Periodic Visual Stimulation, FPVS) in large groups of patients implanted with SEEG electrodes, these studies recorded electrophysiological neural responses across the whole VOTC, highlighting the right anterior FG as producing the third largest face-selective response behind the lateral section of the middle fusiform gyrus and inferior occipital gyrus of the same hemisphere (Jonas et al. 2016; Hagen et al. 2020). Complementing these observations, electrical stimulation of a face-selective electrode implanted in the right anterior FG region of a single case (subject CD) induced a transient inability to recognize faces, supporting a critical role of this region in face identity recognition (Jonas et al., 2015). Importantly, unlike other reports of the effect of electrical stimulation of posterior face-selective VOTC regions, subject CD did not report any change in perceptual experience of faces (e.g., distortions, rearrangement of facial features, blurring, palinopsia, as in Jonas et al. 2012, 2018; Parvizi et al. 2012; Rangarajan et al. 2014; Schalk et al. 2017; Schrouff et al. 2020).

However, the interest of this unique observation of subject CD, made initially in 2011, was limited by several factors. First, as a number of patients with temporal lobe epilepsy (e.g. Glosser et al. 2003; Drane et al. 2013), CD had some difficulties at naming famous faces pre-stimulation. Second, electrical recordings in this patient were limited, with face-selectivity

defined only through event-related potentials (ERPs) and no direct measure of face identity recognition. Third and most importantly, the number and diversity of behavioral tasks tested during intracerebral stimulation were limited, so that familiar face identity recognition was assessed through verbal outputs only, i.e. naming, and a general semantic disorder, not specific to faces, could not be ruled out. This last point is particularly important, given that the right anterior FG may be involved in cross-modal person-recognition (person semantic knowledge, e.g., Rice et al. 2018) or in linking individual faces to specific memories such as names or biographical information (e.g. Collins and Olson 2014; Davies-Thompson et al. 2014) rather than specifically in face identity recognition (see Gainotti et al. 2010; Gainotti 2013a). Here we report the recent observation of a second case (subject DN) of transient impairment in face identity recognition following focal electrical stimulation of the same right anterior FG region. While the location of electrode contact leading to the transient face identity recognition failure is strikingly similar to the previously reported case (subject CD in Jonas et al. 2015), we were able to go well beyond our previous report in the present investigation, providing substantial evidence and clarification for the role of the right anterior FG in human face identity recognition. The patient DN, who excelled at face identity recognition outside of electrical stimulation, expressed a highly reproducible transient face-specific recognition deficit in the absence of any change of percept during the focal stimulation. He was systematically impaired even during nonverbal tasks/outputs, i.e. pointing to the famous face picture among 3 options, while no disturbance in accuracy or response times was observed using the exact same task with written names. The largest face-selective electrophysiological responses were recorded at the critical site of stimulation, which also showed the largest familiar face identity recognition responses as identified with recently developed frequency-tagging paradigms in EEG. These observations point to the right anterior FG as a critical face-selective node at the interface between well-known posterior face-selective ventral occipito-temporal regions associated with visual face representations, and ventral ATL regions involved in abstract semantic memory associations.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1 Case description

The subject was a right-handed 40-year-old man (DN) with refractory focal epilepsy. As part of the clinical investigation of his epilepsy, subject DN underwent intracranial stereo-electroencephalography (SEEG) in August 2018. Following SEEG exploration, the epileptogenic zone was delineated in the left ATL. DN gave written consent for the experimental procedures that were administered during his SEEG exploration and that were part of the clinical investigation. He also gave written consent for the fMRI experiment and the use of video material.

2.2 Neuropsychological assessment

2.2.1 General assessment

DN showed a general intellectual efficiency in the low-normal range (total IQ of 83; WAIS-IV), with a verbal/nonverbal IQ discrepancy (verbal IQ: 104 > non-verbal IQ: 82). His neuropsychological assessment revealed normal performance in verbal and non-verbal memory (Grober & Buschke Free and Cued Selective Reminding Test, Brief Visuospatial Memory Test-Revised). He was slightly slowed down at processing visuo-spatial information (subtest Code, WAIS-IV, percentile 5). He performed below the normal range at naming objects (74/80 at the DO80 naming test, z = - 2.69), which is consistent with the left lateralization of his epileptogenic zone in the temporal lobe. He never complained of face recognition difficulties in his daily life, nor during or after epileptic seizures.

2.2.2 Face recognition

We also conducted a series of behavioral tests to specifically assess DN's performance at face/object recognition. These tests included (1) the Benton Facial Recognition Test (BFRT, Benton et al. 1983; electronic version as in Rossion and Michel 2018); (2) face and car delayed matching task with upright and inverted orientations (Experiment 4 in Busigny and Rossion 2010); (3) famous and non-famous face simultaneous matching task with upright and inverted

orientations; (4) face memory task; (5) famous face pointing task; and (6) famous name pointing task.

Face and car delayed matching task with upright and inverted orientations. Full-front (target) and three-quarter (probe) greyscale images of 36 faces (18F, 18M) and 36 cars were presented on a white background. Each trial began with a white screen (1000 ms), followed by the target (2000 ms) and a blank interval (1000 ms). After this interval, two probes were presented on the left and right parts of the screen. Participants were instructed to find the probe that corresponded to the previously shown target. Target and probes were either presented upright or upside-down. Participants had to respond by pressing the button "S" for "left" or "L" for "right" according to the location of the correct probe on the screen. Probes remained on the screen until the participant's response. The experiment was divided into two blocks of 72 randomized trials preceded by 7 practice trials. As in Busigny and Rossion (2010), an index of inversion effect was computed to quantify the performance decrease related to inversion by combining both accuracy and correct response times. This was done by first calculating the inverse efficiency, i.e. the average response times of the correct trials divided by accuracy in each condition (face upright, face inverted, car upright and car inverted). The index of inversion effect for faces and cars was then calculated using the following formula: (Inverse efficiency Upright - Inverse efficiency Inverted) / (Inverse efficiency Upright + Inverse efficiency Inverted).

Famous and non-famous face simultaneous matching task with upright and inverted orientations. 132 color natural face photographs were selected. Among them, 44 were face photographs of a famous (n=22, 18 M, 4 F) or non-famous (n=22, 17 M, 5 F) targets, 44 corresponded to a different face photograph of these targets, and 44 were face photographs of other famous or non-famous identities (same number of males and females as target identities for each category of familiarity). Famous identities were mostly French actors, singers or politicians, while non-famous identities were celebrities from other countries, that are not known by French people. Each trial consisted of three face photographs that were

simultaneously presented on the screen, organized in two rows with a target on the top and two probes on the bottom. One of the probes was another face photograph of the target identity, with a different lighting, viewpoint, facial expression, while the other probe was a face distractor matched with the target in gender, category of familiarity (famous or non-famous) and general appearance (age, hair color and hairstyle, facial expression). Participants had to match the probe with the target by pressing the button "S" for "left" or "L" for "right" according to the location of the probe on the screen. Probes remained on the screen until the participant's response. Each triplet was presented at upright and inverted orientations, for a total of 44 famous trials and 44 unfamiliar trials. The experiment was divided into 4 blocks of 22 trials with a pause between blocks.

To ensure that subject DN was really familiar with the famous faces and not familiar with the non-famous faces, he was asked to complete a questionnaire depicting the 88 face identities used in the task (44 categorized as famous and 44 categorized as non-famous). DN had to tell for each face if he knew the depicted identity (yes, no, uncertain) and, if he knew the face, to rate its familiarity on a 5-point scale (ranging from rarely seen to very frequently encountered on TV or other media). DN was familiar with 43 of the 44 famous faces (97.7%), rating their familiarity at 4.9/5 on average (± 0.47). Among the non-famous faces, DN identified 41 as unfamiliar (93.2%. He stated knowing 3 unfamiliar faces but he was not able to provide correct information about these faces, suggesting misidentifications.

Face memory task. This task was administered immediately after the famous and non-famous face simultaneous matching task. Stimuli included the 44 face photographs used as targets in the face simultaneous matching task and 44 face photographs of new famous identities (n=22, 18 M, 4 F) and new unfamiliar identities (n=22, 17 M, 5 F) matched in gender and general appearance (age, hair color and hairstyle, facial expression). This task consisted in 44 trials in which two upright face photographs were simultaneously presented on the screen, one on the left and the other on the right. One of the two photographs corresponded to a target photograph presented in the face simultaneous matching task, while the other was

a distractor (one famous face from the face simultaneous matching task and one new famous face, or one unfamiliar face from the face simultaneous matching task and one new unfamiliar face). Participants had to find the "old" photograph by pressing the button "S" for left" or "L" for "right" according to the location of the probe on the screen. Trials remained on the screen until the participant's response. The experiment was divided into 2 blocks of 22 trials with a pause between blocks.

Famous face pointing task. 150 face identities (27 F, 123 M) were used: 50 famous celebrities (actors, singers, politicians, mostly French) and 100 other celebrities from other countries that were not known by French people. Each trial consisted of three face photographs presented on the screen in the same horizontal row. One of the 3 faces corresponded to a famous identity and the two others were unfamiliar face distractors. Distractors were of the same gender and of similar general appearance (facial expression, hair color and hairstyle). Participants were told to find the famous face by pressing "1", "2" or "3" on a keyboard according to the location of the faces on the screen ("left", "middle" or "right"). The experiment consisted of 50 trials that remained on the screen until the participant's response.

Famous name pointing task. The procedure was the same as for the famous face pointing task except that the famous faces were replaced by their corresponding names and the non-famous faces were replaced by fictional phonologically-similar names (the famous identities on each trial were the same for the face and name versions of the pointing task).

Control participants. Five control participants (matched on gender, age, handedness and educational level) performed the same tests. To compare the results of DN to the control participants, we used the modified t-test of Crawford and Howell for single-case studies (Crawford and Howell 1998; Crawford and Garthwaite 2002) with a p value of < 0.05 (one-tailed) considered as statistically significant.

Results. The results are shown in Table 1. Subject DN performed extremely well at all tasks involving upright faces, both in accuracy and response times, and was in the normal range for all of these tasks (even regularly outperforming controls). The only differences with

normal controls concerning face tasks was that he had lower accuracy at simultaneously matching inverted non-famous faces, and he was slower at matching inverted faces with a delay. Hence, his inversion effect was in fact higher in these tasks than for controls, with a larger effect also for matching cars. He was also significantly slower at pointing famous names compared to controls, which could be related to his left-sided epilepsy. Overall, these tasks suggested that subject DN had preserved (upright) face identity recognition ability.

Table 1. Behavioral performances of DN and 5 control subjects in face/object recognition tasks. Acc: Accuracy in percentages; RT = Reaction Times in ms; NA: Non-Applicable.

Cognitive tasks			**Subject DN**	**Controls (n = 5)**	**t-test (Crawford-Howell)**
Benton Facial Recognition Test		**Acc (/54)**	47	45.8 ± 1.3	t = 0.843, p = .22
		RT (ms)	312	231 ± 81	t = 0.907, p = .21
Face and car delayed matching	**CARS**	**Acc Upright (%)**	100	96.7 ± 4.5	t = 0.661, p = .27
		Acc Inverted (%)	94.4	92.8 ± 4.6	t = 0.315, p = .38
		RT Upright (ms)	1475	1543 ± 397	t = -0.155, p = .44
		RT Inverted (ms)	1930	1560 ± 303	t = 1.113, p = .16
		Index	16.2	3.1 ± 4.4	**t = 2.687, p = .03**
	FACES	**Acc Upright (%)**	94.4	92.2 ± 4.1	t = 0.489, p = .32
		Acc Inverted (%)	77.8	75 ± 9.4	t = 0.271, p = .40
		RT Upright (ms)	1943	1965 ± 404	t = -0.050, p = .48

		RT Inverted (ms)	3141	2053 ± 438	**t = 2.265, p = .04**
		Index	32.5	12.7 ± 6.7	**t = 2.714, p = .03**
Famous and non-famous face simultaneous matching	**FAMOUS**	**Acc Upright (%)**	100	99.1 ± 2.0	t = 0.409, p = .35
		Acc Inverted (%)	86.4	94.6 ± 5.0	t = -1.506, p = .10
		RT Upright (ms)	1718	1862 ± 392	t = -0.334, p = .38
		RT Inverted (ms)	2809	4347 ± 1486	t = -0.945, p = .20
	NON-FAMOUS	**Acc Upright (%)**	100	98.2 ± 2.5	t = 0.668, p = .27
		Acc Inverted (%)	68.2	90.9 ± 3.2	**t = -6.435, p = .001**
		RT Upright (ms)	2346	2831 ± 715	t = -0.619, p = .28
		RT Inverted (ms)	4285	4663 ± 760	t = -0.454, p = .34
Face memory	**FAMOUS**	**Acc (%)**	100	95.5 ± 7.9	t = 0.521, p = .31
		RT (ms)	1417	2315 ± 821	t = -0.999, p = .19
	NON-FAMOUS	**Acc (%)**	100	92.7 ± 6.9	t = 0.969, p = .19
		RT (ms)	2667	2602 ± 574	t = 0.104, p = .46
Famous face pointing		**Acc (%)**	100	99.6 ± 0.9	t = 0.410, p = .35
		RT (ms)	2102	1806 ± 254	t = 1.063, p = .17
Famous name pointing		**Acc (%)**	100	100 ± 0	NA
		RT (ms)	2765	1729 ± 316	**t = 2.993, p = .02**

2.3 Stereotactic placement of intracerebral electrodes

Intracerebral electrodes (Dixi Medical, Besançon, France) were stereotactically implanted in the subject's brain in order to delineate the seizure onset zone (Talairach and Bancaud 1973; Cardinale et al. 2012; Salado et al. 2017). The sites of electrode implantation were determined based on non-invasive data collected during an earlier phase of the investigation. Each intracerebral electrode consisted of a cylinder of 0.8 mm diameter and contained 8-15 contiguous contacts of 2 mm in length separated by 1.5 mm from edge to edge (DixiMedical, Besançon, France). The implantation was performed as follows. After induction of general anesthesia, the stereotactic frame (Leksell model G, Elekta instrument, Stockholm, Sweden) was positioned on the subject's head. A stereotactic CT-scan was then performed and fused to a preoperative nonstereotactic MRI and a preoperative CT-scan with injection contrast using the iPlan Stereotaxy software (Brainlab AG, München, Germany). Electrodes were then implanted according to the following procedure: after reporting the calculated coordinates on the frame, stereotactic guided drilling of the skull was performed, and a bone screw was inserted. The intracerebral electrode was inserted and secured to the screw with a tight seal in order to prevent cerebrospinal fluid leak. Fluoroscopic control was performed to rule out major electrode positioning errors before removing the stereotactic frame. A post-operative non-stereotactic CT-scan was also carried out and fused with a T1-weighted MRI to determine the exact anatomical position of each electrode.

Nine electrodes were implanted in the left hemisphere to target the occipito-temporal cortex. Three electrodes were also implanted in the right hemisphere and targeted the right ventral occipito-temporal cortex (TM, TB, and B). Electrode TM (containing 15 contacts) was located in the right anterior ventral temporal cortex and targeted specifically the anterior collateral sulcus, the anterior fusiform gyrus, the anterior occipito-temporal sulci and the inferior temporal gyrus. Electrode TB (12 contacts) also explored the anterior ventral temporal cortex and was located anteriorly to electrode TM. Electrode B (15 contacts) targeted the body of the right hippocampus.

The SEEG signal was recorded at a 512 kHz sampling rate on a 256-channel amplifier (4 SD LTM 64 Headbox, Micromed, Treviso, Italy). The reference electrode during data acquisition was an intracerebral contact located in the white matter of the right ATL.

2.4 Intracranial electrical stimulations

2.4.1 General procedure

Following incidental observations by one of the authors (JPV) of a transient face identity recognition difficulty following electrical stimulation of two contacts on the electrode TM in the right hemisphere, a systematic evaluation was performed with subject DN. Intracerebral electrical stimulations were systematically applied between two contiguous contacts on the electrode TM (located in the right ventral ATL) and performed at 55 Hz during 5s (except 3 stimulations lasting 10s) at 1.2 mA (i.e., usual stimulation settings in SEEG). DN was not aware of the stimulation onset and termination, the stimulation site and the nature of the impairments that could be potentially elicited.

During stimulation, DN was asked to perform several types of tasks involving images of faces, objects, buildings and written names (pointing famous faces and names, Figure 1A; matching unfamiliar or famous faces, Figure 1B; naming famous faces, famous buildings and common objects). Considering the limited amount of time afforded by the clinical context, we first identified the relevant electrode contacts for face recognition in the right hemisphere with one task (pointing to the famous face) in order to further test these contacts with the remaining tasks. We considered a stimulation as evoking an impairment if the subject failed (error or no response) at least one trial during the time of the stimulation. The stimulations sites, the number of stimulations performed at each stimulation site and type of task used are presented in Table 2. Below, we describe the different tasks performed during the stimulations.

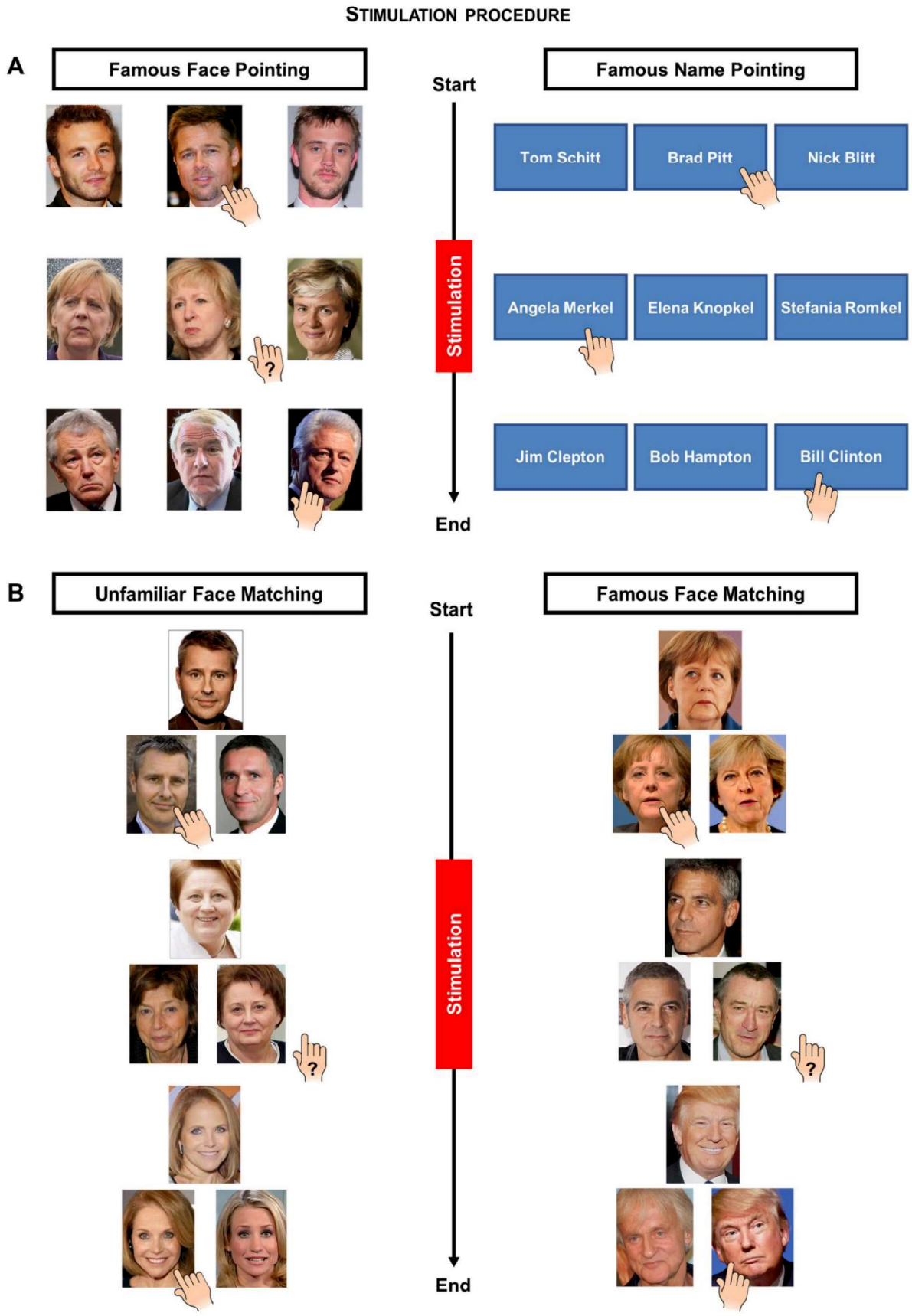

STIMULATION PROCEDURE
A
Famous Face Pointing
Start
Famous Name Pointing
Tom Schitt
Brad Pitt
Nick Blitt
Stimulation
Angela Merkel
Elena Knopkel
Stefania Romkel
Jim Clepton
Bob Hampton
Bill Clinton
End
B
Unfamiliar Face Matching
Start
Famous Face Matching
Stimulation
End

Figure 1. Schematic representation of the stimulation procedure. A. Famous face and name pointing tasks performed during electrical stimulation. Subject DN had to point the famous item presented among two unfamiliar distractors, before, during and after the electrical stimulation of 2 contiguous intracerebral contacts. B. Unfamiliar and famous face matching tasks performed during electrical stimulation. Each trial consisted of three face photographs organized in two rows with a target on the top and two probes on the bottom, with one of the probes being another photograph of the target identity and the other probe being a photograph of another identity. The subject had to match the probe with the target by pointing the correct face, before, during and after the electrical stimulation of 2 contiguous intracerebral contacts.

Table 2. Number of electrical stimulations performed at each stimulation site and type of task asked. The corresponding number of stimulations that evoked a transient impairment is indicated in brackets (an error or no response for at least 1 trial during stimulation). For sake of clarity, we collapsed all stimulations performed in the anterior inferior temporal gyrus (antITG) in one line (6 stimulations with the famous face pointing task: TM7-TM8, TM8-TM9, TM9-TM10, TM10-TM11, TM11-TM12, TM12-TM13). ant: anterior; COS: collateral sulcus; ITG: inferior temporal gyrus; OTS: occipito-temporal sulcus.

Stimulation sites	**Tasks**						
	Famous face pointing	**Famous name pointing**	**Unfamiliar face matching**	**Famous face matching**	**Famous face naming**	**Famous building naming**	**Object naming**
TM1 – TM2 (antFG)	1 (1)						
TM2 – TM3	1 (0)						

(antCOS)							
TM3 – TM4 (antCOS)	1 (0)						
TM4 – TM5 (antOTS)	11 **(8)**	7 (0)	2 **(2)**	2 (0)	2 **(2)**	1 (0)	3 (0)
TM5 – TM6 (antOTS)	3 **(2)**				1 (0)		
TM6 – TM7 (antOTS)	1 (0)						
TM7 to TM13 (antITG)	6(0)						

2.4.2 Famous face and famous name pointing tasks

These tasks were the same as those used to evaluate face recognition performance outside stimulation (see 2.2.1. General assessment). During the neuropsychological assessment, his accuracy was 100% for these 2 tasks (Table 1).

The trials consisted in 3 faces or written names presented next to each other, with always one famous identity and 2 non-famous identities (Figure 1A). The famous identity on each trial was the same across modalities (faces and names). For each stimulation, the subject was presented with a set of 3 to 10 trials of the same category (faces or names), presented one by one. He had to point the famous face or name in turn (Figure 1A). For each set, the stimulation was triggered randomly during the presentation of 1 to 3 trials. Response times were measured using the video recording (time delay between the presentation of the trial and the response,

i.e., when the finger touched the image). Note that the one stimulation lasted 10s and not 5s for the famous name pointing task.

In total, the subject was presented with 153 face trials (across 24 stimulations): 44 during electrical stimulation, 42 before and 68 after (since there were 50 different face trials in total, several face trials were repeated across stimulations). The subject was also presented with 52 name trials (across 7 stimulations): 17 during electrical stimulation, 18 before and 17 after.

Immediately after stimulating one site (TM4-TM5), subject DN was presented again with several trials presented during the stimulation procedure along with distractors and the subject was asked to indicate verbally if these trials had been presented during the stimulation procedure or not. This recall task was performed after 8 stimulations with faces and 7 stimulations with names. The subject was also presented again with the missed trials (no response or error) and asked to redo the task. This was done after 5 TM4-TM5 stimulations with faces.

2.4.3 Famous and non-famous face matching tasks

These tasks were the same as those used during face recognition evaluation (see Neuropsychological assessment section), except that only upright face trials were presented. During the neuropsychological assessment, his accuracy at matching upright famous and non-famous face identities was 100% (Table 1).

Each trial consisted of three face photographs organized in two rows, with a target on the top and two probes on the bottom. One of the probes was another face photograph of the target identity, while the other probe was a face distractor (Figure 1B). For each stimulation, the subject was presented with a set of 6 to 9 trials of the same category (famous or unfamiliar), presented one by one. DN had to point the probe corresponding to the target (Figure 1B). For each set, the stimulation was triggered randomly during the presentation of 2 to 5 trials. Note that the two stimulations triggered during unfamiliar face matching lasted 10s and not 5s.

Response times were measured using the video recording (time delay between the presentation of the trial and the response, i.e., when the finger touched the image).

In total, subject DN was presented with 15 unfamiliar face trials (across 2 stimulations of contacts TM4-5) and 16 famous face trials (2 stimulations of contacts TM4-5): 8 unfamiliar and 4 famous during stimulation, 4 and 7 before, and 3 and 5 after. Twenty-two images were available for each set so that no face trials were repeated across stimulations.

Immediately after stimulating, subject DN was presented again with several trials presented during the stimulation procedure along with distractors. He was asked to indicate verbally if these trials had been presented during the stimulation procedure or not. This recall task was performed after all 4 stimulations with faces. The subject was also presented again with two famous face trials on which he hesitated (1 stimulation), and asked to redo the task.

2.4.4 Famous face, famous building and object naming

Stimulations were also carried out during recognition of sets of images of the same category presented one by one (famous faces, famous buildings, or common objects). The subject had to name each image in turn. For each set, the stimulation was triggered randomly during the presentation of 2 to 4 images.

In total (across 7 stimulations), the subject was presented with 25 pictures of isolated famous faces (6 during electrical stimulation, 9 before and 10 after), 25 common objects (9 during, 8 before and 8 after) and 8 famous buildings (2 during, 3 before and 3 after).

Immediately after 6 out of 7 stimulations, subject DN was again presented with several images presented during the stimulation procedure along with distractors and he was asked to indicate verbally if these trials had been presented during the stimulation procedure or not.

2.5 Fast periodic visual stimulation: intracerebral responses

Due to its advantages in sensitivity and objectivity, we used the fast periodic visual stimulation (FPVS) (or “frequency-tagging”; see Norcia et al. 2015) approach to identify face-selective contacts and contacts sensitive to familiar face identity (Figure 2). Face-selective

responses were recorded with a FPVS paradigm in which widely variable face stimuli are presented at regular intervals, here, as every 5 stimuli, in a fast periodic train of variable non-face object images (face localizer experiment, Figure 2A). This paradigm has already been extensively described in scalp and intracerebral studies (Rossion et al. 2015; Jonas et al. 2016; respectively).

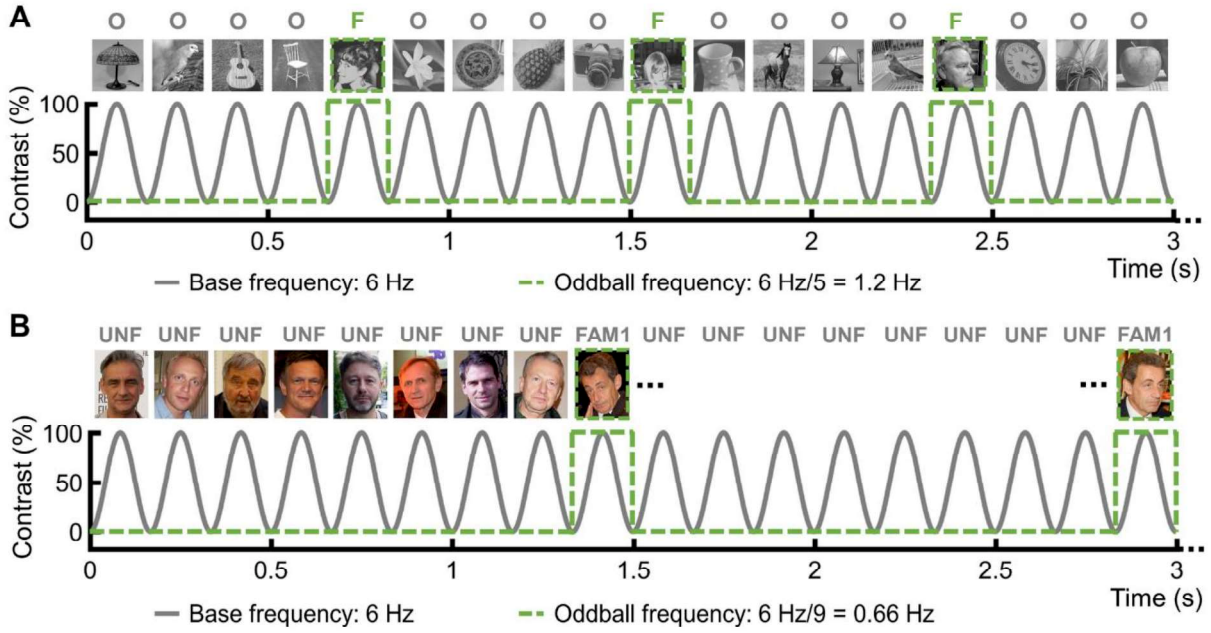


Figure 2. FPVS paradigms. **A.** Face Localizer paradigm used to define face-selective neural activity (Rossion et al. 2015). Natural images of objects are presented at 6 Hz with a sinusoidal contrast-modulation. Face images appear every 5 stimuli, so that the face frequency was 1.2 Hz (i.e., 6 Hz/5). **B.** Familiar face identity paradigm used to measure sensitivity to individual familiar faces (Zimmermann et al. 2019). Natural images of unfamiliar faces are presented at 6 Hz. Different images of a single familiar identity appear every 9th stimulus (in this example, the former French president, Nicolas Sarkozy), so that the frequency of the familiar identity was 0.666 Hz (i.e., 6 Hz/9). Note that the pictures used in this figure were not those used in the original paradigm because of copyright reasons. For license information, Nicolas Sarkozy: Pictures licensed under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic. Attribution: Thomas Bresson. Robert Gonera, Piotr Adamczyk, Krzysztof Kowalewki, Cezary Pazura, Andrzej Piacezny, and Andrzej Chyra: Pictures licensed under the Creative Commons Attribution-

ShareAlike 2.0 Generic. Attribution: Fryta 73. Pawel Delag, and Linda Boguslaw: Pictures licensed under the Creative Commons Attribution-ShareAlike 2.0 Generic. Attribution: Sławek.

Responses reflecting sensitivity to familiar face identity were recorded using a paradigm contrasting natural images of famous and non-famous faces in which different faces exemplars of the same famous identity were presented periodically in a fast periodic train of variable non-famous faces (Zimmermann et al. 2019; Figure 2B).

2.5.1 Stimuli and procedures

Face among non-face objects (Face Localizer experiment). Two hundred grayscale natural images of various non-face objects (from 14 non-face categories) and 50 grayscale natural images of faces were used. Subject DN viewed 4 stimulation sequences in which variable images were presented at a fast rate of 6Hz, with faces inserted periodically every 5th image (i.e., at 1.2Hz, 6Hz/5). All images were randomly selected from their respective categories. A sequence lasted 70 sec: 66 sec of stimulation at full-contrast flanked by 2 sec of fade-in and fade-out, where contrast gradually increased or decreased, respectively.

Same familiar face among unfamiliar faces (Familiar Face Identity experiment). Ninety-six natural color face photographs of thirty-two unfamiliar male identities (3 images per identity) and sixty face photographs of three famous male identities (20 images per identity, varying, in lightings, viewpoints, facial expressions, etc.) were selected (Nicolas Sarkozy, Gérard Depardieu and Jean Dujardin). Familiar identities were famous French celebrities, while unfamiliar identities were moderately famous faces from foreign countries (unknown by subject DN) (see Zimmermann et al. 2019). Subject DN was presented with sequences of unfamiliar faces presented at 6Hz with familiar face exemplars of the same person inserted every 9^{th} image, so the frequency of the familiar faces was set at 0.666 Hz, i.e., 6Hz/9 (Figure 2B). For each sequence, one familiar face identity was presented. All images were randomly selected from their respective categories. In total, subject DN was presented with 6 sequences:

one for each familiar identity, in 2 orientations (upright and inverted). A sequence lasted 70 s: 66 s of stimulation plus 2 s of fade-in and fade-out, where contrast gradually increased or decreased, respectively.

In all stimulation conditions, DN fixated a small black cross presented continuously at the center of the stimuli and had to detect brief color-changes of this fixation cross.

After this experiment, DN was asked to complete a questionnaire depicting 38 faces (6 famous faces including the three famous identities, and 32 unfamiliar base faces). This questionnaire aimed at verifying whether he knew all the famous identities and was unfamiliar with the other faces. DN had to tell for each face if he knew the depicted identity (yes, no, uncertain) and to rate its familiarity on a 5-point scale (ranging from rarely seen to very frequently encountered on TV or other media). DN knew all 6 famous identities very well as he rated their familiarity at 4.5/5 on average (± 0.55). On the contrary, he rated most of the unfamiliar faces as totally unknown (21/32, 66%). He was also uncertain for 8 of them (mean familiarity rating of the 8 uncertain faces = 1.2 ± 0.45) and said that he knew two of them but with a very low familiarity rating (1/5 for both), suggesting a misrecognition.

2.5.2 Frequency-domain analyses in the low frequency bands

Preprocessing. Analyses were carried out using the open software Letswave 5, with procedures as in recent reports (e.g. Lochy et al. 2018; Hagen et al. 2020). Segments of SEEG corresponding to stimulation sequences were extracted (76-second segments, -2 s to +76 s). These segments were then cropped to an integer number of cycles beginning after the 2 s fade-in and ending before the 2 s fade-out (Face Localizer = 33707 bins; Familiar Face Identity = 33792). Sequences corresponding to the same conditions were averaged in the time domain (according to upright and inverted orientations in Familiar Face Identity). A Fast Fourier Transform (FFT) was then applied to these averaged segments and amplitude spectra were extracted for all contacts.

Identification of significant responses. Face-selective or familiar-selective responses significantly above noise level at the target stimulation frequency and its harmonics were determined in each condition as follows: (1) the FFT spectrum was cut into 50 bins segments centered at the response frequencies (i.e., 1.2 Hz for the Face Localizer, 0.666 Hz for the Familiar Face Identity) and harmonics, until the last harmonic before 6 Hz base frequency: 4 harmonics for the Face Localizer, 8 harmonics for the Familiar Face Identity; (2) the amplitude values of these FFT segments were summed; (3) the summed FFT spectrum was transformed into a Z-score. Z-scores were computed as the difference between the amplitude at the target frequency bin and the mean amplitude of 48 surrounding bins (25 bins on each side, i.e., 50 bins, excluding the first bin directly adjacent to the bin of interest, i.e. 48 bins) divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 48 surrounding bins (see also Lochy et al. 2018). A contact was considered as showing a significant response in a given condition if the Z-score at the frequency bin of the stimulation exceeded 3.1 (i.e., $p < 0.001$).

Quantification of responses amplitude. Baseline-corrected amplitudes were computed as the difference between the amplitude at each frequency bin and the average of 48 corresponding surrounding bins (25 bins on each side, i.e., 50 bins, but excluding the 2 bins directly adjacent to the bin of interest, i.e., 48 bins). The responses were then quantified at each contact as the sum of the baseline-subtracted amplitude across harmonics (Retter and Rossion 2016). The range over which frequency harmonics were summed extended from the first harmonic to the last harmonic before base frequency (4 harmonics for the Face Localizer, 8 harmonics for the Familiar Face Identity).

Statistical comparison between upright and inverted responses amplitudes. For the Familiar Face Identity paradigm, we statistically compared the amplitudes of the target responses at the upright and inverted conditions on each contact. To do so, 8 harmonics of the FFT spectra were first summed separately for upright and inverted orientations. These FFT spectra were subtracted from one another (upright – inverted) and transformed into a Z-score. A contact was considered as showing a larger amplitude at the upright than in the inverted

condition if the Z-score at the frequency bin of the stimulation exceeded 3.1 (i.e., $p<0.001$ one-tailed: upright>inverted).

2.5.3 High-frequency broadband ("Gamma") activity analyses

Considering that that low- and high-frequency face-selective responses are not always spatially overlapped and might reflect different functional processes of the face system (Engell and McCarthy 2011), we examined whether face-selective responses could also be found in high frequency bands (high-frequency broadband, HFB or gamma activity). To do so, we tested for 1.2 Hz periodic burst of HFB activity during the face localizer experiment.

Event-related spectral perturbations (ERSP) were computed using Letswave 5. Variation in signal amplitude as a function of time and frequency was estimated by a Morlet wavelet transform on each iEEG segment from frequencies of 2 to 160 Hz, in 2 Hz increments. The number of cycles (i.e., central frequency) of the wavelet was adapted as a function of frequency from 2 cycles at the lowest frequency to 9 cycles at the highest frequency. The wavelet transform was computed on each time-sample and the resulting amplitude envelope was downsampled by a factor of 12 (i.e., to a 42.6 Hz sampling rate). Amplitude was normalized across time and frequency to obtain the percentage of power change generated by the stimulus onset relative to the mean power in a pre-stimulus time-window (-1600 ms to -300 ms relative to the onset of the stimulation sequence). Then, the amplitude was averaged across frequencies (between 30 Hz and 160 Hz), the HFB envelopes corresponding to the same condition were averaged in the time domain, and the frequency content of the HFB envelope was transformed using a Fast Fourier transform.

Face-selective responses in HFB were detected similarly as for the low frequency bands: (1) the FFT spectrum was cut into 50 bins segments centered at the face-selective response frequencies (i.e., 1.2 Hz) and harmonics (2.4, 3.6, 4.8 Hz); (2) the amplitude values of these FFT segments were summed; (3) the summed FFT spectrum was transformed into a Z-score. Z-scores were computed as the difference between the amplitude at the face-selective frequency bin and the mean amplitude of 48 surrounding bins (25 bins on each side,

i.e., 50 bins, excluding the first bin directly adjacent to the bin of interest, i.e. 48 bins) divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 48 surrounding bins. A contact was considered as showing a significant face-selective response if the Z-score at the frequency bin of the stimulation exceeded 3.1 (i.e., $p < 0.001$).

We performed the same analysis for the Familiar Face Identity experiment, except that responses at the familiar face identity frequency were detected at 0.666 Hz and its harmonics.

2.6 Face-selectivity: fMRI

2.6.1 Stimuli

We used the same stimuli set from recent fMRI studies (Gao et al. 2018, 2019), including natural color images of 100 faces and 200 non-face objects (with a wide range of variation in size, lighting conditions, and positions of face and object within the image).

2.6.2 Stimulation Procedure

To define brain regions that are selective to human faces versus other non-face objects, we used the Fast Periodic Stimulation (FPS) fMRI paradigm described in recent studies (Gao et al. 2018, 2019). During each stimulation sequence, non-face object images were presented at a fixed rate of 6 Hz (i.e., 6 images by second) on a screen with a refreshing rate of 60 Hz. Mini face "bursts" with a duration of 2.167 s were embedded at every 9 s (i.e. 1/9 = 0.111 Hz). Each burst consists of a set of seven face images interleaved with six object images, in order to avoid potential neural adaptations to consecutive face images. The face burst created direct contrast between face and non-face objects. Therefore, a neural response measured exactly at 0.111 Hz reflects a selective and reliable response to the face stimuli. All images were presented with a sinusoidal stimulation contrast to provide a smooth transition between successive images. Each fMRI sequence (run) lasts 333 sec of 36 cycles of mini face burst appearing at every 9 sec (including a 9-sec baseline).

Subject DN was required to monitor the color change of a central fixation cross (from black to white, during 200ms), and press a predefined button on an MRI-compatible response

pad using his right index finger. He was asked to simultaneously pay attention to the flickering images while monitoring the fixation cross. DN was tested with six functional localizer runs. The whole testing session took about one hour, including breaks.

2.6.3 MR image acquisition

The data was acquired at the CIC-IT in the University Hospital of Nancy. We acquired the MRI images using a 3T Siemens Magnetom Prisma system (Siemens Medical System, Erlangen, Germany) with a 64-channel head-neck coil. Anatomical images were collected using a high-resolution T1-weighted magnetization-prepared gradient-echo image (MP-RAGE) sequence (192 sagittal slices, voxel size = 1 mm isotropic; flip angle (FA) = 9 º, field of view (FOV) = 256 × 256 mm^2, matrix size = 256 × 256). The acquisition time for the anatomical scan was 5 min. Functional images were collected with a T2*-weighted simultaneous multi-slice echo planar imaging (SMS EPI) sequence (TR = 1500 ms, TE = 34 ms, FA = 72º, FOV= 240 × 240 mm^2, matrix size = 96 × 96, interleaved), which acquired 44 oblique-axial slices covering the entire temporal and occipital lobes. The total duration of each scan session was 343 s including 10 s of dummy scans.

Images were back-projected onto a projection screen by an MRI compatible LCD projector. Subject DN observed the sequences through a mirror placed within the FR head coil. The images subtended a viewing angle of 8° × 8° (33.4 cm × 33.4 cm) at a view distance of 240 cm. The experiment was presented by a stimulation program running in Java.

2.6.4 Analysis

Preprocessing. The processing steps were identical to those reported in previous studies (Gao et al. 2018, 2019) and described briefly here. The functional runs were motion-corrected with reference to the average image of the first functional run using a 6-degree rigid body translation and rotation via an intra-modal volume linear registration using FLIRT (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl). The motion-corrected data were spatial smoothed with a 3-mm

FWHM Gaussian Kernel. We then removed linear trends from the preprocessed time series of each voxel.

Neural face-selective responses at 0.111 Hz. Processing of the fMRI data was based on custom MATLAB scripts. To measure the magnitude of the face-selective responses at the stimulation frequency of 0.111 Hz, we first extracted the amplitude spectrum from the preprocessed BOLD time series with a Fast Fourier Transform (FFT). We then calculated the signal-to-noise ratio (SNR) of the response at 0.111 Hz with its neighboring 40 frequency bins (20 on each side; Gao et al. 2018, 2019), by converting its amplitude into a z-score (extracting the mean response amplitude of 40 neighboring bins from the amplitude of the frequency bin of interest, before being divided by the standard deviations of the 40 neighboring bins). This procedure is applied to each voxel independently. The activation and deactivation of the neural responses at the stimulation frequency was defined by the phase of the BOLD responses (Gao et al. 2018, 2019). A positive phase value indicates an increase of the BOLD response amplitude after the onset of the target stimuli (e.g., mini face burst), whereas a negative phase value indicates a decrease of the BOLD response amplitude. The activation and deactivation of neural responses were defined considering individual differences in time to reach the maximum BOLD response amplitude. To be specific, we plotted a histogram with 20 bins of the phase values of all voxels that had a z-score above 3 and with only a positive phase value. The phase value in the histogram with the maximum number was defined as the center phase (φ). Voxels with their phase values within window $\varphi \pm \pi/2$ were defined as positive activations (+ sign) and voxels with their phase values falling out of the window $\varphi \pm \pi/2$ were defined as negative activations (- sign). We then applied the signs to the SNR maps (z-score). To define face-selective activations, we averaged each voxel's time series across all six FPS-face runs.

To visualize the results, the high-resolution T1 image was first aligned to AC-PC plane before registering the statistical maps onto it using SPM (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Then we converted the anatomical image and functional activation maps into Brain Voyager (Brain Innovation, Maastricht, Netherlands) readable format via Neuroelf toolbox

(http://neuroelf.net/) in MATLAB. All results were visualized using BrainVoyager. The data were also transformed into normalized template (Talairach and Tournoux 1988) to extract the Talairach coordinates of the functional activations.

2.6.5 Intracerebral contact localization

In order to assess the anatomical locations of the face-selective activations and the critical intracerebral contacts, we first fused the T1 image (AC-PC plane aligned) with the CT-scan. The electrode contact coordinates were then extracted in the native AC-PC plane and then rendered in Brain Voyager. The Talairach coordinates of the intracerebral contacts were also extracted by registering the CT-scan onto the normalized T1 image.

3. RESULTS

3.1 Right anterior fusiform gyrus stimulation elicits transient face identity recognition impairment

Stimulation of mid-contacts of electrode TM in the ATL (TM4-TM5 in the right anterior OTS, Figure 3A) evoked a transient inability to name famous faces (2 out of 2 stimulations, Table 2). However, this type of task does not allow to distinguish between naming and recognition impairments. Hence, to go beyond previous observations, we used a famous face pointing task and a famous or unfamiliar face matching task assessing face recognition without naming or a verbal output (Figure 1A and 1B, respectively). DN was asked to point out the correct response. Importantly, when tested outside the stimulation procedure, during the neuropsychological assessment, DN's performance was at ceiling at all these tasks (100%, Table 1). Therefore, errors observed during stimulation could be safely attributed to the stimulation effect.

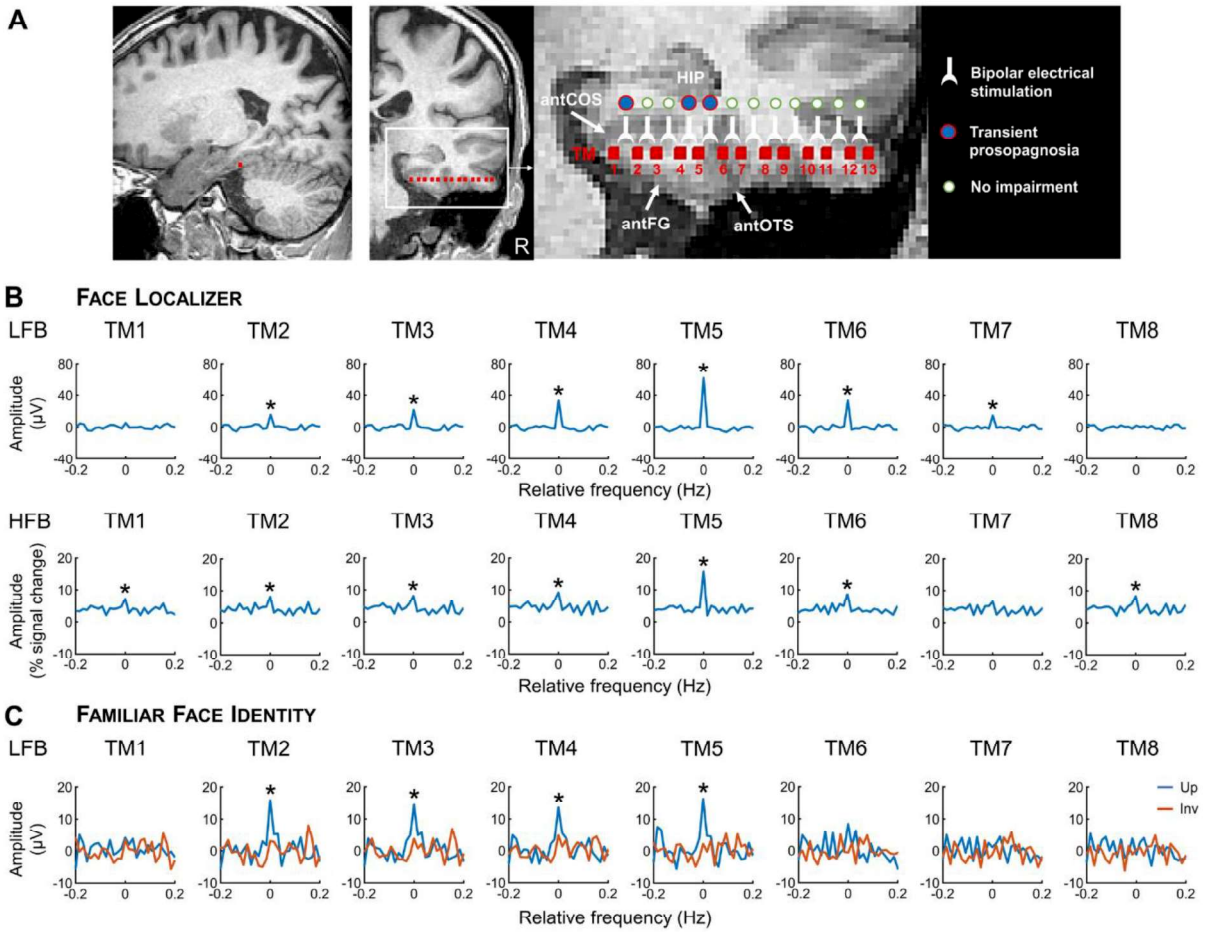


Figure 3. Anatomical and functional location of the stimulation sites inducing transient prosopagnosia. **A.** Anatomical location of electrode TM (in red) in sagittal and coronal MRI slices. antCOS, anterior part of the collateral sulcus; antFG, anterior part of the fusiform gyrus; antOTS, anterior part of the occipito-temporal sulcus; HIP, hippocampus. **B.** Face-selective intracerebral responses recorded on electrode TM (Face Localizer experiment) in low-frequency bands (LFB, above) and in high-frequency bands (HFB, below). These responses were determined by first segmenting the FFT spectrum into 4 segments centered at the face frequency and its harmonics up to 4.8 Hz (i.e.,1.2, 2.4, 3.6, and 4.8 Hz). The 4 segments were then summed. The 0 mark corresponds to the face frequency. Contacts inducing transient prosopagnosia were face-selective in both low- and high-frequency bands. **C.** Intracerebral responses to familiar face identity recognition (low-frequency bands, LFB) recorded on electrode TM for both upright and inverted conditions (Familiar Face Identity paradigm). These responses were determined similarly as for the Face Localizer experiment (8 segments).

Contacts inducing transient prosopagnosia were sensitive to familiar faces in the upright condition only. (*) indicates significant responses at $p < .001$.

When stimulating contacts TM4-TM 5, TM5-TM6 in the right anterior OTS and TM1-TM2 in the right anterior FG, DN was transiently impaired at pointing out the famous face (Talairach coordinates: x: 31 to 37, y: -21, z: -17, Figure 3A). He was shown several successive trials during the 5 seconds of stimulation by the experimenter, and failed at least one trial during the stimulation time for 11 out of 15 stimulations (Table 2). For these failed trials, DN either did not respond, or pointed an unfamiliar face (Supplementary Material S1, S2 and S3). For the 15 stimulations involving contacts TM1-TM 2, TM4-TM5, and TM5-TM6, his performance was at celling just before and after stimulation (70/70 triplets succeeded, 100%). However, his performance dropped significantly during the time of stimulation (11/27, 45.8%, $\chi(1) = 44.002$, $p < 0.001$). The patient was fully aware of his transient difficulty at face identity recognition. During stimulation, he stated for example: "*I don't' know who he is*"; when probed by the experimenter after stimulation, DN reported: "*I don't know the 3 faces you showed me*", "*I had difficulties recognizing her*", "*I looked at the 3 faces and I had a doubt*", "*I didn't recognize the face immediately*" (Supplementary Material S1 and S3). After 5 TM4-TM5 stimulations and 1 TM1-TM2 stimulation, DN was presented again with the missed trials (no response or error) during stimulation, and asked to redo the task. He quickly pointed out the famous faces without errors (8/8 trials) (Supplementary Material S1 and S2). Importantly, DN never reported any face distortions. When asked explicitly if the face was distorted, he responded: "*No, it wasn't*", "*No, not at all*".

It is important to note that for 4 stimulations of TM4-TM5 and TM5-TM6 with the famous face pointing task, subject DN performed correctly all the trials (Table 2), but usually with a clear hesitation during stimulation. For these correctly responded trials, there was a significant increase of the RTs during stimulation (n=6, mean RT = 2420 ms ± 521.4 ms) compared to time periods outside stimulation (before: n=9, mean RT = 1120 ms ± 175.5 ms; after: n=12;

1113 ms ± 313.9 ms) ($F(2,24) = 35.391$, $p < 0.001$) (Figure 4A). A post hoc Bonferroni test showed that response times during stimulation were significantly slower than response times before or after stimulation ($p < 0.001$ for both "before-during" and "during-after" comparisons).

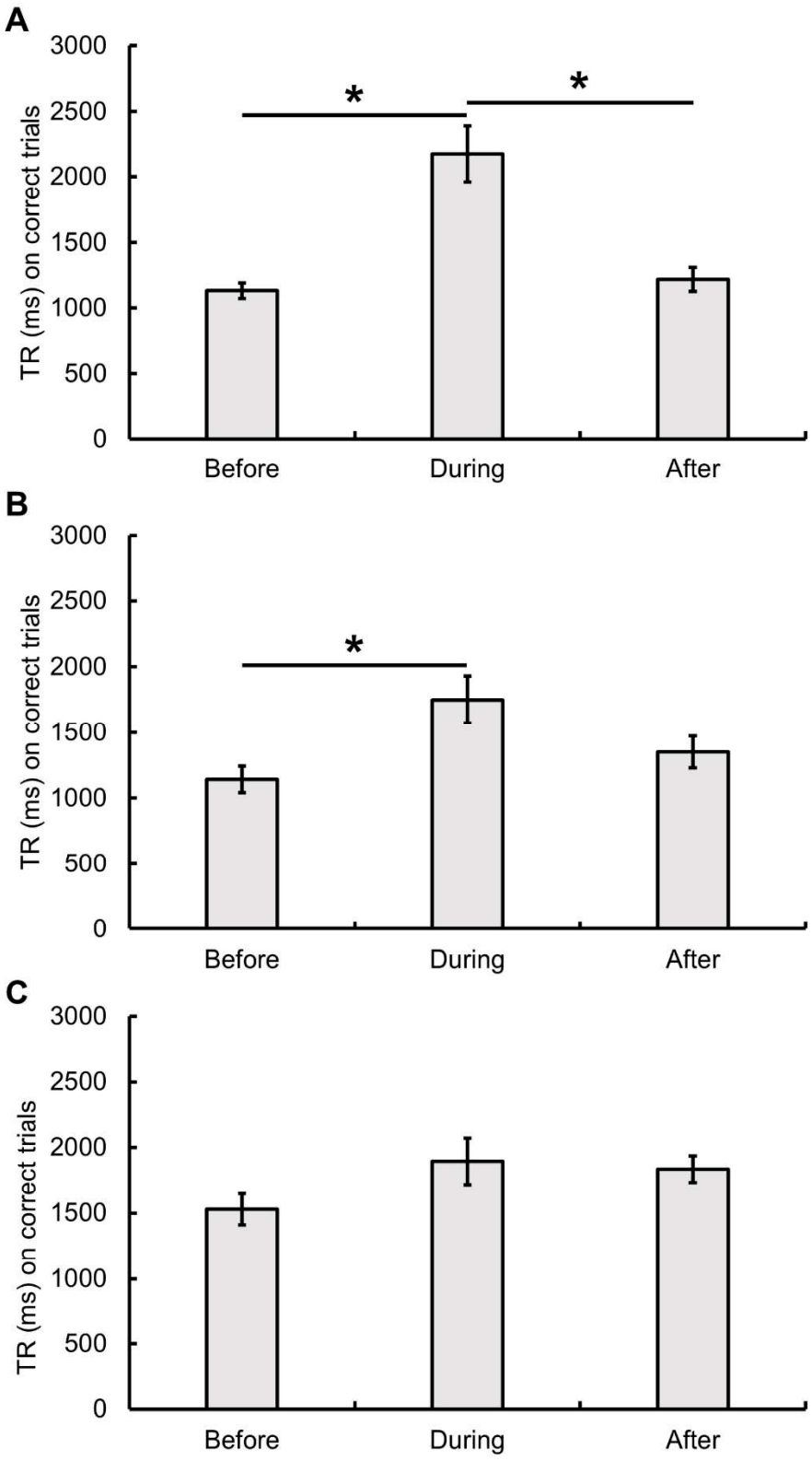


Figure 4. Response times for correct trials before, during and after electrical stimulation for the famous face pointing task, the famous face matching task and the famous name pointing tasks. **A.** Response times for the famous face pointing task before, during and after stimulation of contacts TM4-5 and TM5-6. **B.** Response times for the famous face matching task before, during and after stimulation of contacts TM4-5. **C.** Response times for the famous name pointing task before, during and after stimulation of contacts TM4-5. Error bars indicate standard error. (*) indicates significant difference at $p < .001$.

When stimulating contacts TM4-TM5, subject DN was also transiently impaired at matching unfamiliar and famous faces (Table 2). With unfamiliar faces, he failed at least one trial for 2 out of 2 stimulations (i.e., he pointed to the wrong probe). For one stimulation, he failed one trial during stimulation and for the second stimulation, he failed 3 trials during stimulation, and 2 after stimulation (Supplementary Material S4). Across the 2 stimulations, his performance was 100% before stimulation (4/4), 50% during stimulation (4/8) and 33% after stimulation (1/3). Accuracy did not statistically differ between stimulation and non-stimulation periods ($\chi(1) = 0.714$, $p = 0.398$) because the effect of the second stimulation lasted longer, decreasing his performance outside stimulation (5/7, 71%). With the famous faces, subject DN performed correctly all trials presented outside (12/12) and during (4/4) stimulations. As for the face pointing task, we compared his RT for these correctly responded trials during the famous face matching task at the different testing times. A one-way ANOVA highlighted a significant difference between testing times ($F(2,25) = 5.517$, $p = 0.018$) (Figure 4B). More precisely, post hoc tests showed that DN was significantly slower to answer the trials presented during stimulation (n=4, mean RT = 1750 ms ± 356.8 ms) compared to those presented before stimulation (n=7, mean RT = 1143 ms ± 268.2 ms) ($p = 0.017$). RTs after stimulation (n=5, mean RT = 1352 ± 270.4 ms) were not significantly different from RTs in other testing periods.

In summary, a transient face identity recognition impairment manifesting across a variety of tasks (naming, pointing to a familiar face among distractors, matching different views of

familiar or unfamiliar faces for identity) was elicited when electrical stimulation involved the right anterior fusiform gyrus and adjacent occipito-temporal sulcus (bipolar stimulations of contacts TM1-TM2, TM4-TM5 and TM5-TM6, Table 2, Figure 3A). By contrast, when stimulating outside these 3 eloquent sites, there was no face recognition impairment (across 9 stimulations: 20 correct trials out of 20 trials presented during stimulation, Table 2, Figure 3A).

3.2 Specificity for faces

To evaluate whether the identity recognition impairment was specific to the category of faces and not related to semantics (i.e., person identity), we tested contacts TM4-TM5 during stimulation with several non-face tasks: famous name pointing task, common object naming task, and famous building naming task (Table 2). These tests were interspersed with the face identity recognition tests. Note that contacts TM1-TM2 and TM5-TM6 were not tested because of the clinical context with limited testing time.

Stimulating contacts TM4-TM5 did not evoke any object recognition impairment. DN was able to name all common objects (across 3 stimulations: 9 objects during stimulation and 16 before or after stimulation). While stimulating TM4-TM5 elicited a famous face naming impairment (2 stimulations), this effect was not reproduced with famous buildings (1 stimulation).

During 7 stimulations of contacts TM4-TM5, the subject performed a famous name pointing task (Figure 1). The procedure was the same as for the famous face pointing task but faces were replaced by written names (1 famous name and 2 unfamiliar phonologically-similar fictional names), a task that DN performed perfectly during his neuropsychological evaluation, except with slower RTs than normal controls (Table 1). While a face identity recognition impairment was evoked with the famous face pointing task, no impairment was found when stimulating the very same electrode contacts with the famous name pointing task (Table 2, Supplementary Material S5). The subject performed correctly all the trials (across the 7 stimulation: 17 trials during the stimulation, 34 trials before or after stimulation). Moreover, there were no differences in RTs between trials outside stimulations (before: n=18, mean RT

= 1528.3 ms ± 505.6 ms; after: n=16; 1835 ms ± 420.8 ms) and trials during stimulation (n=17, mean RT =1894.1 ms ± 730.5 ms, Figure 4C). There was no statistical difference between testing times, i.e., before, during and after ($F(2,48) = 2.089$, $p = 0.135$).

3.3 General transient amnesia

Immediately after 15 stimulations with face tasks (famous face naming, famous face pointing, unfamiliar and famous face task), subject DN was presented again with several trials presented during the stimulation procedure along with distractors and he was asked to indicate verbally if these trials had been presented during the stimulation procedure (9 stimulations with impairment and 6 stimulations without; 14 stimulations on contacts TM4-5 and 1 on contacts TM5-TM6). For 13 out of these 15 stimulations (8 stimulations with impairment and 5 stimulations without), DN was unable to remember the trials presented during the stimulation. When asked if he just saw this trial (presented few seconds before), he answered “no” (Supplementary Material S1 and S2). Across these 15 stimulations, subject DN did not remember 16 out of 21 trials presented during stimulation, while he correctly remembered 24/24 trials presented outside the stimulation, and correctly detected 15/15 distractors. Accordingly, his accuracy rate was 76.2% during stimulation (16/21) and 100% outside stimulation (24/24) ($\chi(1) = 28.37$, $p < 0.001$).

Interestingly, DN was also unable to remember the trials presented during the stimulation time for the non-face tasks (Supplementary Material S5). Across 2 stimulations with the object naming task, he was unable to remember 4 out of 7 objects presented during stimulation (3 or 4 objects presented per stimulation), but he correctly remembered 4 objects presented outside the stimulation and correctly detected 2 distractors. For the famous building naming task, the subject was unable to remember 1 image presented during stimulation, but he correctly remembered 3 famous buildings presented outside the stimulation and correctly detected 1 distractor. Across 7 stimulations with the famous name pointing task, the subject was unable to remember 8 out of 17 trials presented during stimulation, while he correctly remembered 16/16 faces presented outside the stimulation and correctly detected 4/4 distractors.

Altogether, these results show that although the face identity recognition impairment observed with the famous face pointing task is specific to faces, the transient amnesia for the items presented during the stimulation is observed regardless of the stimulus category.

3.4 Are the stimulation sites located in a face-selective region?

We tested the face-selectivity on each intracerebral contact using a FPVS paradigm in which widely variable face stimuli are presented at regular intervals, here, as every 5 stimuli, in a fast periodic train of variable non-face object images (Figure 2A). We found face-selective responses occurring exactly at 1.2 Hz and harmonics on contacts TM2 to TM7 (Figure 3B). Impressively, among all contacts of electrode TM (Figure 3B) but also among the 157 contacts implanted in DN's brain, the largest face-selective response amplitude was found on contact TM5 in the anterior OTS. In the right hemisphere, significant face-selective responses were also found on the contacts B6 (hippocampus) and B10 to B14 (anterior middle temporal gyrus), TB3 (anterior COS, anteriorly to electrode TM), TB5 to TB7 (anterior OTS,) and TB8 to TB11 (anterior inferior temporal gyrus).

We examined whether face-selective responses could also be found in high-frequency bands (HFB, 30 to 160 Hz). To do so, we identified periodic burst of HFB activity occurring at 1.2 Hz (see Methods). Face-selective responses in HFB were found on electrode TM (Figure 3B). There was a large HFB face-selective response on contact TM5, and smaller responses on adjacent contacts TM1 to TM6 and TM8. Figure 5 shows these bursts of HFB activities following the face presentation recorded on TM5 as they appear in the time-frequency analysis. Here again, among all contacts of electrode TM (Figure 3B) but also among the 157 contacts implanted in DN's brain, the largest face-selective response in HFB was found on the eloquent contact TM5.

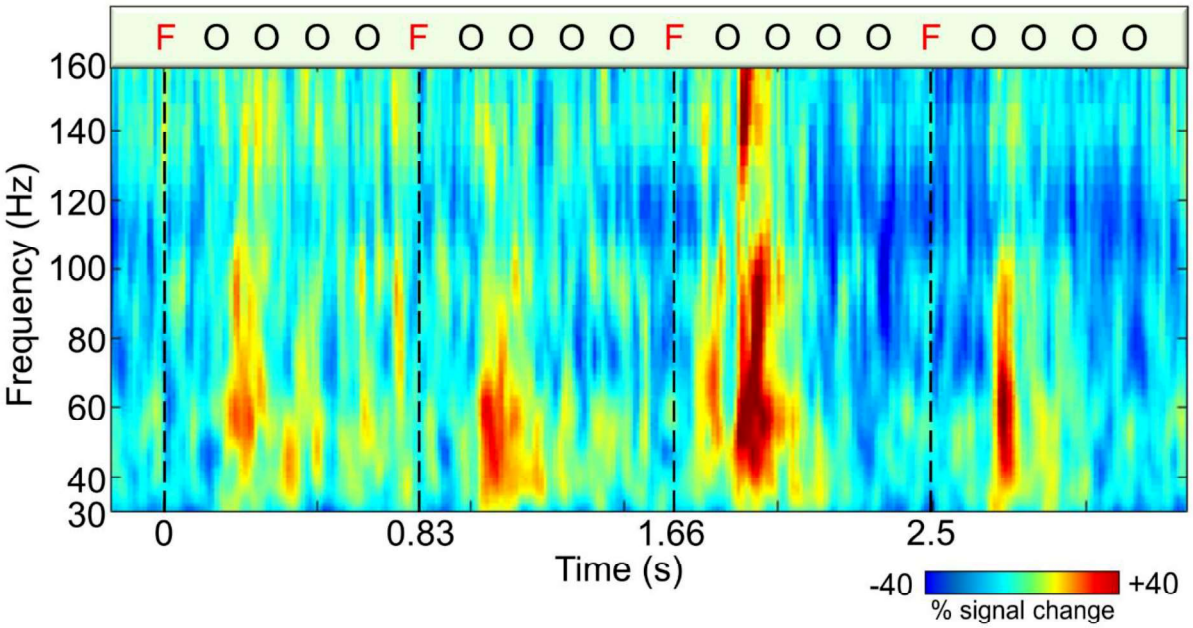


Figure 5. Time-frequency analysis of HFB activities recorded on contact TM5 during the Face Localizer experiment. To obtain this figure, we: (1) performed the time-frequency analysis on the 4 recorded SEEG stimulation sequences separately; (2) averaged across the 4 sequences in the time-domain; (3) segmented the resulting segment in 19 epochs containing 4 face cycles each; (4) averaged these 19 epochs in the time domain. Bursts of HFB activities (around 60 Hz) systematically follow the presentation of the faces. These periodic bursts of HFB activities are captured in the frequency analysis shown in Figure 3B. F: Face; O: Object.

Therefore, the largest face-selective responses in low- and high-frequency bands were found on contact TM5, precisely the contact that reproducibly evoked a transient face recognition impairment when stimulated (failed trials in 10 out of 14 stimulations, Table 2; increase of the RT for the 4 stimulations without failed trials, Figure 4A).

Subject DN was also tested with a Face Localizer paradigm in fMRI after the SEEG procedure. To define brain regions that are selective to human faces versus other non-face objects, we used the Fast Periodic Stimulation (FPS)-fMRI paradigm described in recent studies (Gao et al. 2018, 2019). Figure 6 (and Table 3) shows the face-selective clusters

localized with the FPS at a threshold of p < .001 (uncorrected) and with a minimal cluster size of 10 2.5×2.5×2.5 voxels. Two clusters were identified in the lateral part of the posterior/middle right FG, posteriorly to the anterior FG. They were named pFG (posterior FG) and mFG (middle FG). Other clusters were located in the right posterior superior temporal sulcus (right pSTS), and in the lateral part of the posterior left FG (left pFG).

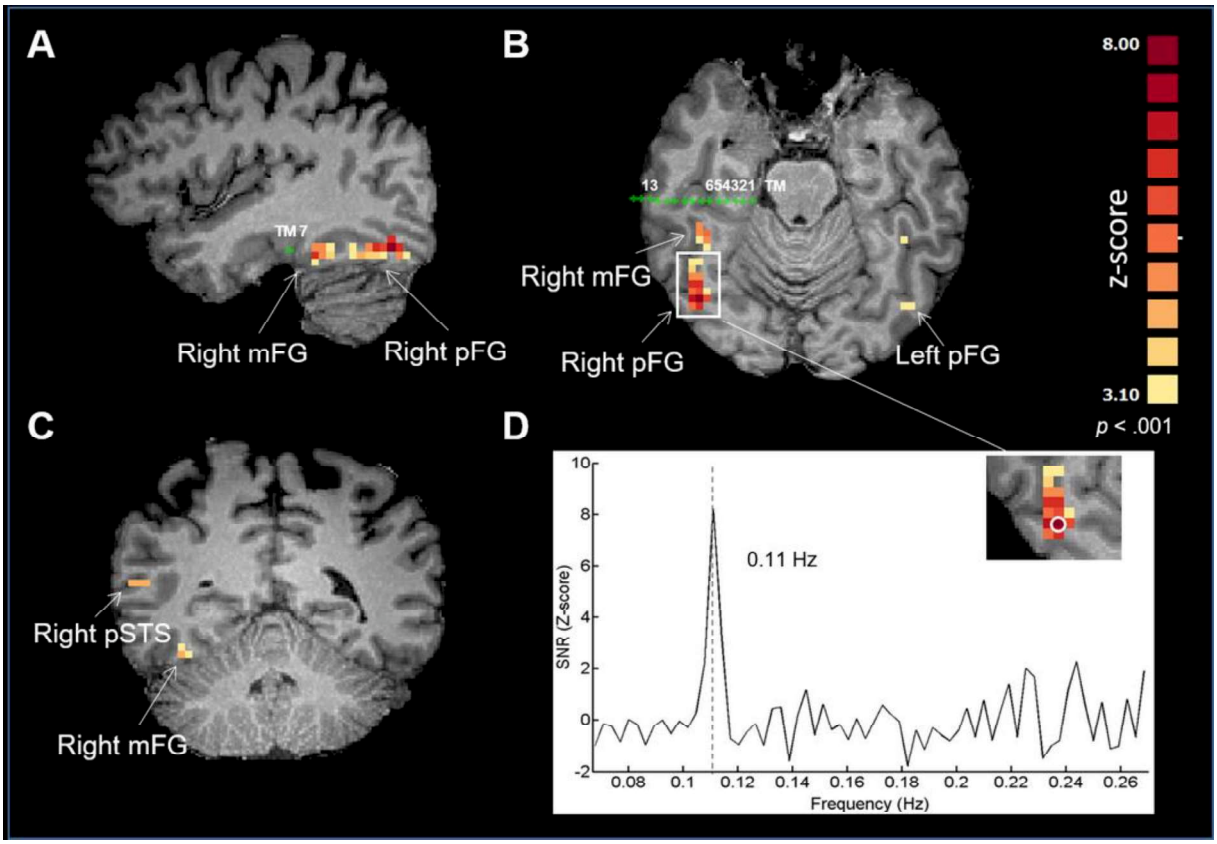


Figure 6. The critical stimulation sites eliciting transient impairment at recognizing faces are located anteriorly to the face-selective clusters identified by fMRI at a threshold of p < .001, uncorrected. **A.** Sagittal slice passing through contact TM7. **B.** Axial slice passing through electrode TM. **C.** Coronal slice passing through right pSTS and mFG face-selective clusters. **D.** SNR spectrum at the face stimulation rate (i.e. 0.11 Hz) of the peak voxel in the right pFG (highlighted by a white circle). Acronyms: mFG, middle fusiform gyrus; pFG, posterior fusiform gyrus; pSTS, posterior superior temporal sulcus.

Table 3. Face-selective clusters ($p < .001$, z-score > 3.1, uncorrected, minimal cluster size of 10 2.5×2.5×2.5 mm^3 voxels) in DN identified with the FPS-fMRI localizer paradigm.

	Talairach coordinates			Size	Strength
	Peak x	**Peak y**	**Peak z**	**(voxels)**	**(max z-score)**
Right pFG	42	-71	-10	52	8.2
Right mFG	40	-46	-14	40	6.75
Right pSTS	59	-49	13	13	4.98
Left pFG	-45	-66	-9	10	5.21

Figure 6 shows that the critical electrode contacts whose stimulation led to transient impaired at recognizing faces (i.e., TM 1, 2, 4, 5 and 6) were located anteriorly to the right mFG cluster (right "FFA"). Although these electrode contacts were located in a face-selective region as shown by intracerebral recordings in both low- and high-frequency bands, no face-selective fMRI activation elicited with the FPS-fMRI paradigm overlapped with the critical contacts. In addition, no overlap between the contact locations and face-selective activations was detected with a rather liberal threshold of $p < .05$, uncorrected.

It is widely known that the MRI signal drops out significantly in the ventral ATL in echo-planar imaging (Wandell 2011; Axelrod and Yovel 2013; Rossion et al. 2018), due to field gradient distortions from magnetic susceptibility differences between air/tissue and bone/tissue interfaces. This might explain why we did not find face-selective activations over the right anterior FG, where the critical electrical contacts were located. To test this assumption, we calculated signal loss averaged across six functional runs by the measured temporal SNR (tSNR) in the EPI acquisitions (calculated as mean intensity divided by the standard deviation of the signal in the time series). Figure 7 shows TM contacts and face-selective clusters overlaid on top of the averaged tSNR map. As expected, the critical contacts were located at

the edge of a severe signal loss in the ventral ATL. Only a fraction of the maximal signal was captured in the regions of TM contacts (TM1: 5.3%, TM2: 13%, TM3: 22.5%, TM4: 24.5%, TM5: 24.4%, TM6: 20.7%). Moreover, no face-selective clusters were found in the anterior FG, as if the right mFG cluster was “cut” by the signal drop-out (Figure 7).

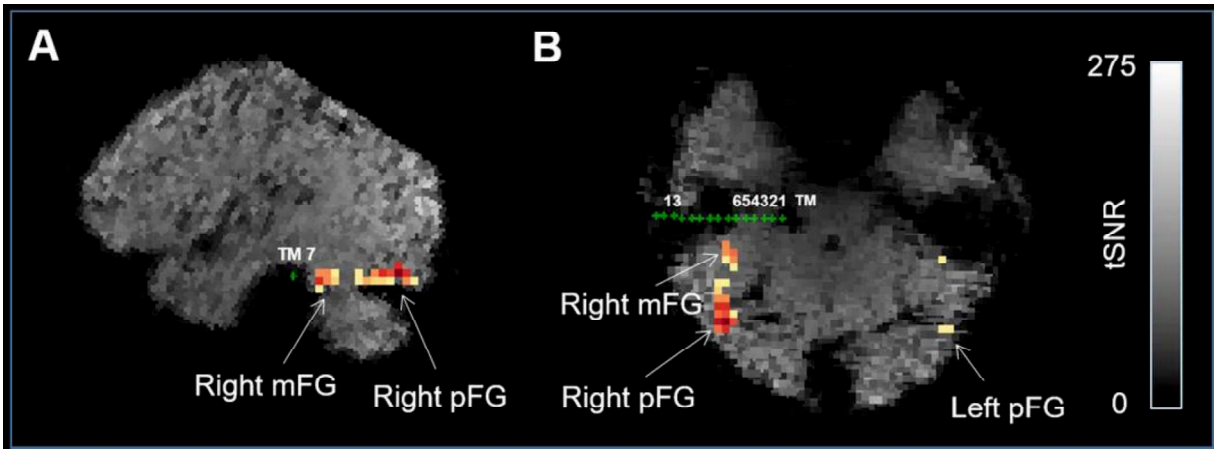


Figure 7. The critical stimulation sites are located at the edge of a strong MRI signal drop-out. Superimposition of the face-selective clusters, the tSNR map and electrode TM in sagittal (**A**) and axial slices (**B**).

3.5 Are the stimulation sites located in a region sensitive to familiar face identity?

We tested sensitivity to familiar face identity recognition on each intracerebral contact using a paradigm contrasting famous and non-famous faces in which different faces exemplars of the same famous identity were presented periodically in a fast periodic train of variable non-famous faces (Figure 2B; Zimmermann et al. 2019; Yan et al. 2020). In this experiment, we recorded robust responses exactly at the familiar face identity frequency on contacts TM2 to TM5, with the largest response again recorded on TM5 (Figure 3C). No other significant response was found in the right hemisphere. We also performed this experiment with faces at the inverted orientation, allowing us to test the specificity of these responses for the upright orientation. As observed on the scalp for typical participants (Zimmermann et al. 2019; Yan et al. 2020), response amplitudes at the familiar face identity frequency in the inverted condition

were much weaker than in the upright condition (Figure 3C). In fact, no significant response was found in the inverted condition, among all right-lateralized contacts. The largest amplitude differences between upright and inverted faces were found between TM2 and TM6, again with contact TM5 showing the largest amplitude difference. The difference between upright and inverted conditions was significant on contacts TM2 and TM5 only ($p < .001$), showing that these contacts recorded the largest neural familiar face identity responses. We did not find any significant response at the familiar face identity frequency in HFB.

4. DISCUSSION

4.1 Summary of the present and previous observations

By electrically stimulating a face-selective region in the right anterior FG and adjacent anterior OTS, we evoked a transient inability to recognize the identity of faces (i.e, transient prosopagnosia). This effect was specific to faces, since subject DN was able to detect famous names among distractors, or to name famous buildings and usual objects when stimulating the same contacts. Some of the findings shown here are highly similar to a previous stimulation case study of the same region (subject CD, Jonas et al. 2015). In both cases: (1) the eloquent stimulation site was located in the right anterior FG and adjacent anterior OTS, anteriorly to the right FFA or mFG ; (2) the stimulation of this eloquent site elicited a transient inability to recognize famous faces; (3) this effect was specific to faces, with no impairment being observed for non-face objects; (4) the impairment at recognizing famous faces was not associated with visual distortions of perceived faces; (5) an amnesia of the faces presented during the stimulation was always present; (6) the stimulation site was shown as face-selective in low-frequency bands and HFB but not in fMRI, since it was located in a severe signal drop-out affecting this region.

Despite these striking similarities, the present study goes well beyond this previous report. First, outside the stimulation procedure, subject CD already presented difficulties at recognizing famous faces. In contrast, subject DN performed extremely well with famous faces

(100% accuracy at the famous face pointing task). Second, subject CD was only tested with a face task requiring a verbal output (naming famous faces). In order to ensure that the deficit was not due to naming access/output (as in a number of early cases of face naming impairment following intracranial stimulation, often of the left VOTC, Allison, Ginter, et al. 1994; Puce et al. 1999), subject DN was tested stringently here with a famous face pointing task. Third, we were able to perform a particularly large number of stimulations and trials (15 stimulations of the eloquent site with the famous face pointing task, 97 trials including 27 trials during stimulation) in the present case. This allowed us to reliably quantify and statistically test the effect of stimulation, both in accuracy (drop from 70/70 trials succeeded outside stimulation i.e., 100%, to 11/27 during stimulation, i.e., 45.8%) and in correct RT (increase of mean RT, from 1116 ms outside stimulation to 2420 ms during stimulation). Fourth, DN was uniquely tested with a wide range of face tasks, including two face tasks with a non-face counterparts (i.e., famous face and famous building naming tasks, famous face and famous name pointing tasks), allowing to assess the face specificity of the observed effect. When stimulating on the very same contacts inducing a transient face recognition deficit, no error or increased RT were observed on the non-face tasks. Moreover, subject DN was tested with a simultaneous face matching task (unfamiliar and famous) allowing to specifically test face individuation, independently of his long-term and short-term memory of specific facial identities. When stimulating the eloquent contacts, he was impaired at this task. Fifth, a FPVS approach providing objective and highly sensitive neural responses to identify and quantify the face-selectivity and the sensitivity to familiar face identity at the eloquent stimulation site was introduced in the present case. With this approach, we found that the right anterior FG was highly selective to faces, with the largest face-selective response in both low- and high-frequency bands found on the very electrode contact (TM5) associated with the highest number of face recognition impairments during stimulation. Similarly, and strikingly, the largest response to famous face identity recognition was found on contact TM5, even after subtracting out the response to inverted faces.

Altogether, these observations provide unique evidence that the right anterior FG is a key node of the face-selective network, crucially involved in face recognition. This observation is consistent with a study on low performers at recognizing faces (i.e., congenital or developmental prosopagnosia) who show a volume reduction of their bilateral anterior FG − compared to controls − that is correlated with their behavioral decrement in famous face recognition (Behrmann et al. 2007). A similar observation has been reported in patients with fronto-temporal lobar degeneration (temporal and frontal variants), with a correlation being specific to the right anterior FG (Omar et al. 2011).

4.2 Where is located the right anterior FG region critical for face recognition?

While the right anterior FG face region highlighted here may be a critical node of the face-selective network, very little is known about its localization (and its functional role, see below), mostly because reliable BOLD activation is difficult to measure in this region due to a large signal drop-out arising from magnetic susceptibility artefacts (Wandell 2011; Rossion et al. 2018). This explains why only a fraction of fMRI studies reported face-selective activity in this region (e.g., Nasr and Tootell 2012; Rossion et al. 2012; Pyles et al. 2013). Using fMRI, we also failed to record face-selective fMRI activity in the right anterior FG and around the critical sites of stimulation (TM1, TM2, TM4, TM5, TM6) of the patient DN, despite the recording of strong face-selective iEEG responses in low- and high-frequency bands on these contacts. Electrode TM was located at the heart of the signal drop-out created by magnetic susceptibility, with eloquent sites located at the edge of this no signal zone. On these critical contacts, only a small fraction of the maximal fMRI signal was captured (between 5 to 25%). The recording of face-selective responses in this region is however fully consistent with SEEG-FPVS group studies using the same paradigm and reporting large face-selective response in the anterior FG and anterior OTS across many subjects (Jonas et al. 2016; Hagen et al. 2020).

The FG is divided into posterior and anterior parts by a coronal plane at the level of the posterior tip of the hippocampus (Onitsuka et al. 2003; Jonas et al. 2016) or at the level of the cingulate isthmus and splenium of the corpus callosum (Chau et al. 2014). The anterior FG

extends anteriorly up to the temporal pole. However, it is important to note that the right anterior FG region critical for face identity recognition highlighted in the present study and the study of subject CD (Jonas et al. 2015) extends only over a small part of the right anterior FG, i.e., its most posterior part. For sake of simplicity, we will henceforth refer to this region as the anterior FG face region. This critical region is located just anteriorly to the posterior/anterior division of the FG and to the FFA (or mFG), at a level where the posterior hippocampus is visible on a coronal MRI slice. The y Talairach coordinates of the critical contacts in subjects DN and CD were -21 and -30, respectively. Along the medio-lateral axis, the critical contacts are located both in the anterior FG and its adjacent lateral sulcus, the anterior OTS. The x Talairach coordinates of the critical contacts were 31 to 37 and 29 to 45 for subjects DN and CD, respectively. Therefore, although this region is often named "anterior FG", critical face contacts are spread across two anatomical regions: the anterior FG and the anterior OTS. The involvement of the anterior OTS is particularly important to highlight since the most eloquent contact during electrical stimulation with the highest face-selective response in subject DN, was located in fact in the anterior OTS (TM5). As such, these two anatomical structures may belong to a single functional and cytoarchitectonic area, as it is the case most posteriorly in the middle FG where the lateral part of the FG and the adjacent OTS belong to the same face-selective area (i.e., the FFA, Kanwisher et al. 1997; Weiner and Grill-Spector 2012) and to the same cytoarchitectonic areas (FG2 and FG4 along the posterior-anterior axis, Caspers et al., 2013; Lorenz et al., 2017). Further studies are needed to determine whether a similar anatomo-functional organization exists in the anterior FG and anterior OTS.

4.3 What is the role of the right anterior FG?

Keeping in mind that the effect of focal intracerebral electrical stimulation are not limited to the stimulation site of interest, and may disrupt the function of monosynaptically connected regions or even an entire network (Borchers et al. 2012; Desmurget et al. 2013), at least three putative roles in face processing could be attributed to the right anterior FG face region. Given its relative anterior location in the VOTC and that its focal stimulation reproducibly affects the

recognition of famous faces, this region may play a role in cross-modal person-recognition (Joubert et al. 2006; Gainotti 2007; Blank et al. 2014) or in retrieving memories of facial identities (Facial Recognition Units, FRU, Bruce and Young 1986). However, recognizing familiar people based on their faces also requires picking out visual idiosyncratic features of these faces and therefore the right anterior FG face region could also play a role in visual face individuation (independently of long-term familiarity).

Considering the transient amnesia of the presented faces and the reported absence of perceptual face distortion, it may be tempting to interpret this face recognition impairment as a form of "associative prosopagnosia" through a disruption of the FRU (De Renzi et al. 1991; Davies-Thompson et al. 2014). Following this hypothesis, the stimulation would have disconnected intact facial percepts and facial identity memory stores (FRU) or led to a transient loss of these facial memory stores. However, this hypothesis is unlikely to be correct, for several reasons. First, the transient amnesia was not specific to faces, as it was also observed for non-face objects. This observation suggests that the amnesia is independent of the face-specific recognition impairment elicited in subject DN. Rather, the transient amnesia is more likely to be related to a disconnection between visual processing (of face and non-face objects) and episodic memory encoding. That is, right anterior FG stimulations may have transiently blocked the visual information flow to the MTL memory system, so that stimuli presented during stimulation could not be encoded into episodic memory. This hypothesis is supported by studies showing that the anterior FG is highly connected with the MTL memory system (hippocampus and rhinal cortex, Kahn et al. 2008; Catenoix et al. 2011; Libby et al. 2012; Zhang et al. 2016). Interestingly, a SEEG study exploring the connectivity of the hippocampus using cortico-cortical evoked potentials identified the anterior FG ("ant T4") as one of the brain regions most highly connected to the hippocampus (Catenoix et al. 2011). Second, while the absence of visual distortion when stimulating the right anterior FG (both in the present case ND and in the previously reported case CD) contrasts with stimulations performed in more posterior face-selective areas, i.e., right OFA and OFA, usually associated with conscious

changes of the facial percept (facial elements in disarray, Jonas et al. 2012, facial palinopsia, Jonas et al. 2018; prosopometamorphopsia, Parvizi et al. 2012; Rangarajan et al. 2014), an absence of visual distortion is not a specific characteristic of patients defined as having "associative prosopagnosia". This contrast between the effects observed when stimulating (right) posterior face-selective regions and the anterior FG could be explained by differences in the pattern of connectivity, the posterior face-selective regions being directly connected with visual low-level (i.e., topographical) areas in the occipital lobe (Gschwind et al. 2012; Pyles et al. 2013; Weiner and Zilles 2016; Maher et al. 2019). Third, stimulating the right anterior FG face region elicited a transient impairment at matching simultaneously presented pictures of faces for their identity, including (and even more so for) unfamiliar faces. This last observation provides evidence that DN's perception of facial identity was impaired, independently of short- and long-term memories of specific identities. Finally, the conceptual distinction between (visual) perception and memory impairments in patients with prosopagnosia is not clear-cut (Farah 1990; Rossion 2014). That is, so-called cases of "pure" associative prosopagnosia usually perform below normal range at matching different pictures of unfamiliar faces or rely on extremely slow and painstaking strategies (e.g., Levine and Calvanio 1989; Davidoff and Landis 1990; Farah 1990; Delvenne et al. 2004). Moreover, most patients with right ATL lesions initially considered as "associative prosopagnosia" in fact show multimodal person recognition deficit affecting both face and voice identity recognition (Gainotti and Marra 2011; see Gainotti 2013a for an extensive review).

Based on these considerations, we would like to argue here instead that the right anterior FG plays a critical role in *visual individuation*, both for familiar and unfamiliar faces. First, as mentioned above, subject DN was impaired at matching simultaneously presented unfamiliar faces for their identity when stimulating this region, a task that was trivial for him during the neuropsychological assessment (Table 2). Second, a recent SEEG group study with a validated FPVS paradigm to capture high-level unfamiliar face individuation responses (Liu-Shuang et al. 2014; Rossion et al. 2020) showed that the right anterior FG (posterior part) is

among the main regions supporting this function (Jacques et al. 2020). In that study, face individuation was found to be supported by a strip of cortex in the right VOTC including the right IOG and the right middle FG, with an extension about 3 cm in the ATL along the right anterior FG (y Talairach coordinates from -40 to -7), in the same region where subjects DN and CD where stimulated (y Talairach coordinates : -21 and -30, respectively). Strikingly, despite extensive sampling of the whole ATL up to the temporal pole, face individuation responses were weak and rare in the remaining parts of the ATL, i.e., anteriorly to the anterior FG region highlighted here, suggesting that the very first section of the anterior FG in the ATL supports unfamiliar face individuation while the more anterior section of the ATL may rather be involved in semantic processing and the association of semantic information with specific face identities (Von Der Heide et al. 2013; Collins et al. 2016; Rice et al. 2018).

Finally, an outstanding issue is whether the right anterior FG constitutes a modality- and category-selective region or rather a cross-modal region involved in person-recognition (person semantic knowledge). On the one hand, a face-specific region is supported by several sources of evidence. First, as discussed above, the right anterior FG is involved in visual face individuation, a function rather dedicated to a modality-selective region. Second, during stimulation of the right anterior FG face region, subject DN was not impaired at recognizing famous persons by their written names. Admittedly, this last control condition (famous name pointing) may not be well suited to assess the semantic functions of the right ATL. Indeed, verbal (name) and non-verbal (face and voice) person-specific information may be processed respectively in the left and right ATL (Gainotti 2007, 2013b, 2015; Snowden et al. 2012, 2018; but see Rice et al. 2015, 2018; Hoffman and Lambon Ralph 2018) and right ATL lesions may lead to multimodal deficit for famous face recognition through face and voice rather than names (Gainotti et al. 2003; Busigny et al. 2009; Hailstone et al. 2011; Gainotti 2013a; Cosseddu et al. 2018; but see Joubert et al. 2006 for a case of right ATL atrophy presenting with a multimodal person-based impairment affecting names in addition to faces and voices). Therefore, to fully assess the face-specificity of this region, one could test person recognition

with another non-verbal modality, i.e., voice recognition, while applying electrical stimulation. Note that from a technical standpoint, this would be particularly challenging because voice identity recognition is far from being as accurate, automatic and fast as face identity recognition (Barsics 2014; Lavan et al. 2016, 2019; Krix et al. 2017; see Young et al. 2020 for a recent review comparing human face and voice recognition). On the other hand, the right anterior FG face region might well be a cross-modal region involved in person-recognition. Studies of patients with semantic dementia with a specific interest on the respective role of ATL subregions have shown that both left and right anterior FG play a role in semantics (Binney et al. 2010; Mion et al. 2010; Chen et al. 2019). Despite their methodological limitations to explore the ATL activity, some fMRI studies using distortion-corrected spin-echo protocol that enhances signal in the ATL reported activations for semantic tasks in the left and right anterior FG (Binney et al. 2010; Visser et al. 2010, 2012; Visser and Lambon Ralph 2011). Several sources of evidence (lesion and fMRI studies) also support the view that both left and right ATL may form a multimodal hub for person-identity recognition (Blank et al. 2014; Rice et al. 2018). One study of specific interest investigated the role of the different ATL subregions in cross-modal person recognition and found a correlation between grey matter volume in the right anterior FG and voice to face-name cross-modal matching in both semantic dementia and Alzheimer's disease (Hailstone et al. 2011). However, the anterior FG regions highlighted in these aforementioned lesion and fMRI studies were usually located more anteriorly than the right anterior FG face region identified in the present study (e.g., y MNI coordinate: y = -9 in Binney et al. 2010; y = -10 in Mion et al. 2010; y between -8 and -20 in Visser et al. 2010; y between -15 and -17 in Hailstone et al. 2011; y = -6 in Chen et al. 2019; compared to y MNI coordinate of patients CD and DN, at -32 and -22 respectively). A recent study reviewed the MNI coordinates of ATL activations for general semantic from 8 previous fMRI studies and found an average y MNI of -13.3 ± 4.9 (Rice et al. 2018), that is far more anterior than the presently highlighted anterior FG face region. This last fMRI study also found bilateral ATL cluster responding to cross-modal person knowledge far anterior to our anterior FG face region (y MNI coordinates between 3 and 7).

Given the above mentioned characteristics of the right anterior FG face region (anatomical proximity with classical ATL semantic regions, strong functional connectivity with the MTL), we therefore speculate that this region, along with its role in unfamiliar face individuation, is located at the interface between posterior face-selective and modality-specific VOTC regions, MTL regions involved in multimodal episodic memory encoding and ATL regions involved in cross-modal person-recognition and semantic memory associations.

5. ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the Lorraine Université d'Excellence program and AV was supported by the University of Lorraine (MESRI doctoral grant).

6. REFERENCES

Allison T, Ginter H, McCarthy G, Nobre AC, Puce A, Luby M, Spencer DD. 1994. Face recognition in human extrastriate cortex. J Neurophysiol. 71:821–825.

Allison T, McCarthy G, Nobre A, Puce A, Belger A. 1994. Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. Cereb Cortex. 4:544–554.

Allison T, Puce A, Spencer DD, McCarthy G. 1999. Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. Cereb Cortex. 9:415–430.

Avidan G, Tanzer M, Hadj-Bouziane F, Liu N, Ungerleider LG, Behrmann M. 2014. Selective dissociation between core and extended regions of the face processing network in congenital prosopagnosia. Cereb Cortex N Y NY. 24:1565–1578.

Axelrod V, Yovel G. 2013. The challenge of localizing the anterior temporal face area: A possible solution. NeuroImage. 81:371–380.

Barragan-Jason G, Besson G, Ceccaldi M, Barbeau EJ. 2013. Fast and famous: Looking for the fastest speed at which a face can be recognized. Front Psychol. 4:100.

Barsics C. 2014. Person recognition is easier from faces than from voices. Psychol Belg. 54:244–254.

Barton JJS. 2008. Structure and function in acquired prosopagnosia: Lessons from a series of 10 patients with brain damage. J Neuropsychol. 2:197–225.

Behrmann M, Avidan G, Gao F, Black S. 2007. Structural imaging reveals anatomical alterations in inferotemporal cortex in congenital prosopagnosia. Cereb Cortex. 17:2354–2363.

Benton AL, Sivan AB, Hamsher K, Varney NR, Spreen O. 1983. Benton facial recognition: Stimulus and multiple choice pictures. Psychological Assessment Resources Inc. ed. Lutz, FL.

Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Lambon Ralph MA. 2010. The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory:

evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. Cereb Cortex. 20:2728–2738.

Blank H, Wieland N, von Kriegstein K. 2014. Person recognition and the brain: Merging evidence from patients and healthy individuals. Neurosci Biobehav Rev. 47:717–734.

Bodamer J. 1947. Die Prosop-Agnosie; die Agnosie des Physiognomieerkennens. Arch Psychiatr Nervenkrankh Ver Mit Z Gesamte Neurol Psychiatr. 118:6–53.

Borchers S, Himmelbach M, Logothetis N, Karnath H-O. 2012. Direct electrical stimulation of human cortex — the gold standard for mapping brain functions? Nat Rev Neurosci. 13:63–70.

Bruce V, Young A. 1986. Understanding face recognition. Br J Psychol. 77:305–327.

Busigny T, Robaye L, Dricot L, Rossion B. 2009. Right anterior temporal lobe atrophy and person-based semantic defect: A detailed case study. Neurocase. 15:485–508.

Busigny T, Rossion B. 2010. Acquired prosopagnosia abolishes the face inversion effect. Cortex. 46:965–981.

Caharel S, Ramon M, Rossion B. 2014. Face familiarity decisions take 200 msec in the human brain: Electrophysiological evidence from a Go/No-go speeded task. J Cogn Neurosci. 26:81–95.

Cardinale F, Cossu M, Castana L, Casaceli G, Schiariti MP, Miserocchi A, Fuschillo D, Moscato A, Caborni C, Arnulfo G. 2012. Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. Neurosurgery. 72:353–366.

Caspers J, Zilles K, Eickhoff SB, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K. 2013. Cytoarchitectonical analysis and probabilistic mapping of two extrastriate areas of the human posterior fusiform gyrus. Brain Struct Funct. 218:511–526.

Catenoix H, Magnin M, Mauguière F, Ryvlin P. 2011. Evoked potential study of hippocampal efferent projections in the human brain. Clin Neurophysiol. 122:2488–2497.

Chau AMT, Stewart F, Gragnaniello C. 2014. Sulcal and gyral anatomy of the basal occipital–temporal lobe. Surg Radiol Anat. 36:959–965.

Chen Y, Chen K, Ding J, Zhang Y, Yang Q, Lv Y, Guo Q, Han Z. 2019. Neural substrates of amodal and modality-specific semantic processing within the temporal lobe: A lesion-behavior mapping study of semantic dementia. Cortex. 120:78–91.

Collins JA, Koski JE, Olson IR. 2016. More than meets the eye: The merging of perceptual and conceptual knowledge in the anterior temporal face area. Front Hum Neurosci. 10:189.

Collins JA, Olson IR. 2014. Beyond the FFA: The role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. Neuropsychologia. 61:65–79.

Cosseddu M, Gazzina S, Borroni B, Padovani A, Gainotti G. 2018. Multimodal face and voice recognition disorders in a case with unilateral right anterior temporal lobe atrophy. Neuropsychology. 32:920–930.

Crawford JR, Garthwaite PH. 2002. Investigation of the single case in neuropsychology: confidence limits on the abnormality of test scores and test score differences. Neuropsychologia. 40:1196–1208.

Crawford JR, Howell DC. 1998. Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. Clin Neuropsychol. 12:482–486.

Davidoff J, Landis T. 1990. Recognition of unfamiliar faces in prosopagnosia. Neuropsychologia. 28:1143–1161.

Davies-Thompson J, Pancaroglu R, Barton J. 2014. Acquired prosopagnosia: structural basis and processing impairments. Front Biosci. 6:159–174.

De Renzi E, Faglioni P, Grossi D, Nichelli P. 1991. Apperceptive and associative forms of prosopagnosia. Cortex. 27:213–221.

Delvenne J-F, Seron X, Coyette F, Rossion B. 2004. Evidence for perceptual deficits in associative visual (prosop)agnosia: a single-case study. Neuropsychologia. 42:597–612.

Desmurget M, Song Z, Mottolese C, Sirigu A. 2013. Re-establishing the merits of electrical brain stimulation. Trends Cogn Sci. 17:442–449.

Drane DL, Ojemann JG, Phatak V, Loring DW, Gross RE, Hebb AO, Silbergeld DL, Miller JW, Voets NL, Saindane AM, Barsalou L, Meador KJ, Ojemann GA, Tranel D. 2013. Famous face identification in temporal lobe epilepsy: Support for a multimodal integration model of semantic memory. Cortex. 49:1648–1667.

Engell AD, McCarthy G. 2011. The relationship of γ oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. Cereb Cortex. 21:1213–1221.

Farah MJ. 1990. Visual agnosia: Disorders of object recognition and what they tell us about normal vision. Cambridge, Massachusetts: MIT Press.

Gainotti G. 2007. Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: A systematic review. Neuropsychologia. 45:1591–1607.

Gainotti G. 2013a. Is the right anterior temporal variant of prosopagnosia a form of "associative prosopagnosia" or a form of "multimodal person recognition disorder"? Neuropsychol Rev. 23:99–110.

Gainotti G. 2013b. Laterality effects in normal subjects' recognition of familiar faces, voices and names. Perceptual and representational components. Neuropsychologia. 51:1151–1160.

Gainotti G. 2015. Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? Neurosci Biobehav Rev. 51:296–312.

Gainotti G, Barbier A, Marra C. 2003. Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. Brain. 126:792–803.

Gainotti G, Ferraccioli M, Marra C. 2010. The relation between person identity nodes, familiarity judgment and biographical information. Evidence from two patients with right and left anterior temporal atrophy. Brain Res. 1307:103–114.

Gainotti G, Marra C. 2011. Differential contribution of right and left temporo-occipital and anterior temporal lesions to face recognition disorders. Front Hum Neurosci. 5:55.

Gao X, Gentile F, Rossion B. 2018. Fast periodic stimulation (FPS): a highly effective approach in fMRI brain mapping. Brain Struct Funct.

Gao X, Vuong QC, Rossion B. 2019. The cortical face network of the prosopagnosic patient PS with fast periodic stimulation in fMRI. Cortex.

Gauthier I, Tarr MJ, Moylan J, Skudlarski P, Gore JC, Anderson AW. 2000. The fusiform "face area" is part of a network that processes faces at the individual level. J Cogn Neurosci. 12:495–504.

Glosser G, Salvucci AE, Chiaravalloti ND. 2003. Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. Neurology. 61:81–86.

Grill-Spector K, Weiner KS, Kay K, Gomez J. 2017. The functional neuroanatomy of human face perception. Annu Rev Vis Sci. 3:167–196.

Gschwind M, Pourtois G, Schwartz S, Van De Ville D, Vuilleumier P. 2012. White-matter connectivity between face-responsive regions in the human brain. Cereb Cortex. 22:1564–1576.

Hagen S, Jacques C, Maillard LG, Colnat-Coulbois S, Rossion B, Jonas J. 2020. Spatially dissociated intracerebral maps for face- and house-selective activity in the human ventral occipito-temporal cortex. Cereb Cortex. 30:4026–4043.

Hailstone JC, Ridgway GR, Bartlett JW, Goll JC, Buckley AH, Crutch SJ, Warren JD. 2011. Voice processing in dementia: a neuropsychological and neuroanatomical analysis. Brain. 134:2535–2547.

Hécaen H, Angelergues R. 1962. Agnosia for faces (prosopagnosia). Arch Neurol. 7:92–100.

Hoffman P, Lambon Ralph MA. 2018. From percept to concept in the ventral temporal lobes: Graded hemispheric specialisation based on stimulus and task. Cortex. 101:107–118.

Jacques C, Rossion B, Volfart A, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Maillard LG, Jonas J. 2020. The neural basis of rapid unfamiliar face individuation with human intracerebral recordings. Neuroimage. 221:117174.

Jenkins R, Dowsett AJ, Burton AM. 2018. How many faces do people know? Proc R Soc B. 285:20181319.

Jonas J, Brissart H, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vignal J-P, Rossion B, Maillard L. 2018. A face identity hallucination (palinopsia) generated by intracerebral stimulation of the face-selective right lateral fusiform cortex. Cortex. 99:296–310.

Jonas J, Descoins M, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Sauvée M, Guye M, Vignal J-P, Vespignani H, Rossion B, Maillard L. 2012. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. Neuroscience. 222:281–288.

Jonas J, Jacques C, Liu-Shuang J, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Maillard L, Rossion B. 2016. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. Proc Natl Acad Sci U S A. 113:4088–4097.

Jonas J, Rossion B, Brissart H, Frismand S, Jacques C, Hossu G, Colnat-Coulbois S, Vespignani H, Vignal J-P, Maillard L. 2015. Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. Cortex. 72:140–155.

Joubert S, Felician O, Barbeau E, Ranjeva J-P, Christophe M, Didic M, Poncet M, Ceccaldi M. 2006. The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia. J Neurol. 253:1447–1458.

Kahn I, Andrews-Hanna JR, Vincent JL, Snyder AZ, Buckner RL. 2008. Distinct cortical anatomy linked to subregions of the medial temporal lobe revealed by intrinsic functional connectivity. J Neurophysiol. 100:129–139.

Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. 1997. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J Neurosci. 17:4302–4311.

Krix AC, Sauerland M, Schreuder MJ. 2017. Masking the identities of celebrities and personally familiar individuals: Effects on visual and auditory recognition performance. Perception. 46:1133–1150.

Lavan N, Burston LFK, Garrido L. 2019. How many voices did you hear? Natural variability disrupts identity perception from unfamiliar voices. Br J Psychol. 110:576–593.

Lavan N, Scott SK, McGettigan C. 2016. Impaired generalization of speaker identity in the perception of familiar and unfamiliar voices. J Exp Psychol Gen. 145:1604–1614.

Levine DN, Calvanio R. 1989. Prosopagnosia: A defect in visual configural processing. Brain Cogn. 10:149–170.

Libby LA, Ekstrom AD, Ragland JD, Ranganath C. 2012. Differential connectivity of perirhinal and parahippocampal cortices within human hippocampal subregions revealed by high-resolution functional imaging. J Neurosci. 32:6550–6560.

Liu-Shuang J, Norcia AM, Rossion B. 2014. An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. Neuropsychologia. 52:57–72.

Lochy A, Jacques C, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B, Jonas J. 2018. Selective visual representation of letters and words in the left ventral occipito-temporal cortex with intracerebral recordings. Proc Natl Acad Sci. 115:7595–7604.

Lorenz S, Weiner KS, Caspers J, Mohlberg H, Schleicher A, Bludau S, Eickhoff SB, Grill-Spector K, Zilles K, Amunts K. 2017. Two new cytoarchitectonic areas on the human mid-fusiform gyrus. Cereb Cortex. 27:373–385.

Maher S, Ekstrom T, Ongur D, Levy DL, Norton DJ, Nickerson LD, Chen Y. 2019. Functional disconnection between the visual cortex and right fusiform face area in schizophrenia. Schizophr Res.

Meadows JC. 1974. The anatomical basis of prosopagnosia. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 37:489–501.

Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Izquierdo-Garcia D, Hong YT, Fryer TD, Williams GB, Hodges JR, Nestor PJ. 2010. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. Brain. 133:3256–3268.

Nasr S, Tootell RBH. 2012. Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. NeuroImage. 63:1743–1753.

Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottereau BR, Rossion B. 2015. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. J Vis. 15:4.

Omar R, Rohrer JD, Hailstone JC, Warren JD. 2011. Structural neuroanatomy of face processing in frontotemporal lobar degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 82:1341–1343.

Onitsuka T, Shenton ME, Kasai K, Nestor PG, Toner SK, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. 2003. Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 60:349–355.

Parvizi J, Jacques C, Foster BL, Withoft N, Rangarajan V, Weiner KS, Grill-Spector K. 2012. Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. J Neurosci. 32:14915–14920.

Puce A, Allison T, McCarthy G. 1999. Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. Cereb Cortex. 9:445–458.

Pyles JA, Verstynen TD, Schneider W, Tarr MJ. 2013. Explicating the face perception network with white matter connectivity. PLoS ONE. 8:61611.

Rajimehr R, Young JC, Tootell RBH. 2009. An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. Proc Natl Acad Sci U S A. 106:1995–2000.

Rangarajan V, Hermes D, Foster BL, Weiner KS, Jacques C, Grill-Spector K, Parvizi J. 2014. Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. J Neurosci. 34:12828–12836.

Retter TL, Rossion B. 2016. Uncovering the neural magnitude and spatio-temporal dynamics of natural image categorization in a fast visual stream. Neuropsychologia. 91:9–28.

Rice GE, Hoffman P, Binney RJ, Lambon Ralph MA. 2018. Concrete versus abstract forms of social concept: an fMRI comparison of knowledge about people versus social terms. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 373:20170136.

Rice GE, Lambon Ralph MA, Hoffman P. 2015. The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex. 25:4374–4391.

Rossion B. 2014. Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. Front Biosci Elite Ed. 6:258–307.

Rossion B, Caldara R, Seghier M, Schuller A-M, Lazeyras F, Mayer E. 2003. A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. Brain. 126:2381–2395.

Rossion B, Hanseeuw B, Dricot L. 2012. Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. Brain Cogn. 79:138–157.

Rossion B, Jacques C, Jonas J. 2018. Mapping face categorization in the human ventral occipitotemporal cortex with direct neural intracranial recordings. Ann N Y Acad Sci.

Rossion B, Michel C. 2018. Normative accuracy and response time data for the computerized Benton Facial Recognition Test (BFRT-c). Behav Res Methods. 50:2442–2460.

Rossion B, Retter TL, Liu-Shuang J. 2020. Understanding human individuation of unfamiliar faces with oddball fast periodic visual stimulation and electroencephalography. Eur J Neurosci.

Rossion B, Torfs K, Jacques C, Liu-Shuang J. 2015. Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. J Vis. 15:1–18.

Salado AL, Koessler L, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal J-P, Civit T, Tyvaert L, Jonas J, Maillard LG, Colnat-Coulbois S. 2017. 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. 14:1–8.

Schalk G, Kapeller C, Guger C, Ogawa H, Hiroshima S, Lafer-Sousa R, Saygin ZM, Kamada K, Kanwisher N. 2017. Facephenes and rainbows: Causal evidence for functional and anatomical specificity of face and color processing in the human brain. Proc Natl Acad Sci. 114:12285–12290.

Schrouff J, Raccah O, Baek S, Rangarajan V, Salehi S, Mourão-Miranda J, Helili Z, Daitch AL, Parvizi J. 2020. Fast temporal dynamics and causal relevance of face processing in the human temporal cortex. Nat Commun. 11:1–13.

Sergent J, Ohta S, MacDonald B. 1992. Functional neuroanatomy of face and object processing: A positron emission tomography study. Brain. 115:15–36.

Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, Kobylecki C, Jones M, Richardson AM, Neary D. 2018. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. Cortex. 188–203.

Snowden JS, Thompson JC, Neary D. 2012. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. Behav Neurol. 25:35–44.

Talairach J, Bancaud J. 1973. Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. Prog Neurol Surg. 5:297–354.

Talairach J, Tournoux P. 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging. Thieme Medical Publishers. ed. New York.

Tsao DY, Moeller S, Freiwald WA. 2008. Comparing face patch systems in macaques and humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 105:19514–19519.

Visser M, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Lambon Ralph MA. 2010. The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: Novel evidence from distortion-corrected fMRI. Neuropsychologia. 48:1689–1696.

Visser M, Jefferies E, Embleton KV, Lambon Ralph MA. 2012. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. J Cogn Neurosci. 24:1766–1778.

Visser M, Lambon Ralph MA. 2011. Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. J Cogn Neurosci. 23:3121–3131.

Von Der Heide RJ, Skipper LM, Olson IR. 2013. Anterior temporal face patches: a meta-analysis and empirical study. Front Hum Neurosci. 7:17.

Wandell BA. 2011. The neurobiological basis of seeing words. Ann N Y Acad Sci. 1224:63–80.

Weiner KS, Grill-Spector K. 2012. The improbable simplicity of the fusiform face area. Trends Cogn Sci. 16:251–254.

Weiner KS, Zilles K. 2016. The anatomical and functional specialization of the fusiform gyrus. Neuropsychologia. 83:48–62.

Yan X, Zimmermann FG, Rossion B. 2020. An implicit neural familiar face identity recognition response across widely variable natural views in the human brain. Cogn Neurosci. 1–14.

Young AW, Frühholz S, Schweinberger SR. 2020. Face and voice perception: Understanding commonalities and differences. Trends Cogn Sci. 24:398–410.

Zhang W, Wang J, Fan L, Zhang Y, Fox PT, Eickhoff SB, Yu C, Jiang T. 2016. Functional organization of the fusiform gyrus revealed with connectivity profiles. Hum Brain Mapp. 37:3003–3016.

Zimmermann FGS, Yan X, Rossion B. 2019. An objective, sensitive and ecologically valid neural measure of rapid human individual face recognition. R Soc Open Sci. 6:181904.

4. APPORT DES ENREGISTREMENTS INTRACEREBRAUX COUPLES A LA FPVS DANS L'IDENTIFICATION DES REGIONS CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LA RECONNAISSANCE DES VISAGES FAMILIERS

Ainsi que nous l'avons vu dans la partie précédente, le gyrus fusiforme antérieur droit est une région cruciale dans le réseau de reconnaissance des visages, dont la stimulation électrique peut entraîner une prosopagnosie transitoire. Cependant, bien que ce type d'étude de cas apporte des pistes de réflexion sur la valeur fonctionnelle de certaines régions cérébrales précises, seules les études portant sur un grand nombre de participants peuvent permettre d'obtenir un aperçu global de l'ensemble du réseau sollicité par une tâche. En écho à de précédentes études en SEEG ayant étudié la catégorisation de visages parmi d'autres objets visuels (Jonas *et al.*, 2016; Hagen *et al.*, 2020) ou la discrimination individuelle de visages inconnus (Jacques, Rossion, *et al.*, 2020), nous décrivons ici une étude combinant SEEG et FPVS afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans la discrimination de visages familiers présentés parmi des visages inconnus.

4.1. Introduction

Reconnaître un visage familier (personnellement connu ou célèbre), même parmi une foule de visages inconnus, se fait de manière automatique chez l'Homme adulte. Sans même y penser, nous sommes capables de reconnaître le visage de nos proches ou d'un acteur célèbre en un clin d'œil, même dans de nouvelles situations (contexte différent, changement d'éléments faciaux externes comme une nouvelle coupe de cheveux ou du maquillage, port d'accessoires comme des lunettes, etc.). Cette efficacité de l'espèce humaine lors de la reconnaissance de visages familiers est d'autant plus

évidente lorsqu'on la compare avec les performances en reconnaissance de visages inconnus. En effet, alors que la performance pour identifier un visage ou apparier différentes photographies d'une même identité est excellente si les visages sont connus du participant, cette même performance chute drastiquement lorsque les visages sont inconnus (Burton *et al.*, 1999; Jenkins & Burton, 2011; Jenkins *et al.*, 2011; voir aussi Ramon & Gobbini, 2018; Young & Burton, 2018). Cette différence entre familier et inconnu tient en grande partie au fait que la familiarité pour un visage s'accompagne bien souvent d'autres informations que des informations purement visuelles : informations biographiques / sémantiques, souvenirs épisodiques, affects, etc. De plus, devenir réellement familier avec un visage implique de l'avoir rencontré un certain nombre de fois dans son environnement, permettant ainsi l'apprentissage du visage sous différentes conditions au fur et à mesure du temps. Tous ces aspects font du visage familier un objet visuel bien plus riche en représentations visuelles, sémantiques, épisodiques et affectives, qu'un visage inconnu (voir Ramon & Gobbini, 2018).

De manière concordante avec ces différences au niveau comportemental, de nombreuses études ont montré une différence dans les réponses cérébrales évoquées face à des visages familiers ou inconnus (voir partie 1.1.3.). Ainsi, plusieurs études de potentiels évoqués en EEG de scalp ont mis en évidence une plus grande amplitude de certains composants (le plus souvent, N250 et/ou N400) suite à la présentation de visages familiers, comparativement à la présentation de visages inconnus (Bentin & Deouell, 2000; Eimer, 2000; Gosling & Eimer, 2011; Andrews *et al.*, 2017; Wiese, Tüttenberg, *et al.*, 2019). Cependant, ce type d'approche ne permet pas de localiser de manière précise les régions cérébrales impliquées dans ces réponses plus fortes pour les visages familiers. A cette fin, les études en neuroimagerie fonctionnelle peuvent apporter des informations précieuses et ont notamment rapporté de plus fortes activations pour les

visages familiers par rapport aux visages inconnus dans les régions temporales antérieures et médiales (Sergent *et al.*, 1992; Leveroni *et al.*, 2000; Nielson *et al.*, 2010; Sugiura *et al.*, 2011; Von Der Heide *et al.*, 2013; Chedid *et al.*, 2016; Visconti di Oleggio Castello *et al.*, 2017). Malheureusement, l'IRMf, technique de neuroimagerie fonctionnelle la plus utilisée de nos jours, rencontre encore des difficultés non-négligeables pour enregistrer l'activité des structures temporales antérieures, à cause de la forte susceptibilité magnétique de ces régions, due à la proche présence des canaux auditifs (Rajimehr *et al.*, 2009; Axelrod & Yovel, 2013; Lafer-Sousa *et al.*, 2016; voir Rossion *et al.*, 2018 pour une discussion de ce point).

Les études intracérébrales apparaissent comme un bon moyen de complémenter ces techniques. En effet, cette technique invasive (SEEG ou ECoG) repose entièrement sur les besoins cliniques et puisque l'épilepsie du lobe temporal mésial est la forme la plus fréquente d'épilepsie focale réfractaire (Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012; Mathon *et al.*, 2015), alors la majorité des électrodes implantées seront localisées dans les régions temporales, notamment antérieures (voir par exemple Nobre *et al.*, 1994; Vidal *et al.*, 2010; Jonas *et al.*, 2016; Hagen *et al.*, 2020 montrant la distribution des contacts implantés dans le VOTC; voir également Parvizi & Kastner, 2018).

Jusqu'à présent, de rares études intracérébrales (la plupart en SEEG) se sont intéressées aux régions cérébrales impliquées lors de la reconnaissance de visages familiers. Plusieurs auteurs ont ainsi montré que la présentation de visages familiers, comparativement à la présentation de visages inconnus, générait de plus fortes amplitudes à partir de 150-200 ms (Seeck *et al.*, 1993) ou plus tardivement (N400 et P600) (Trautner *et al.*, 2004; Dietl *et al.*, 2005) dans l'hippocampe, l'amygdale ou le cortex temporal. D'autres auteurs ont confirmé ces différences entre visages familiers et inconnus dans l'hippocampe et d'autres structures temporales médiales, mais ont

également montré une amplitude similaire des réponses pour les visages familiers et inconnus dans d'autres structures cérébrales comme le gyrus fusiforme postérieur et moyen, ainsi que le gyrus frontal inférieur (Barbeau *et al.*, 2008). Ces études soulignent toutes une implication plus importante des régions temporales médiales dans le traitement des visages familiers par rapport aux visages inconnus, ce qui coïncide avec le rôle de ces régions pour la représentation des connaissances en mémoire à long terme (Tulving & Markowitsch, 1998; Schacter & Wagner, 1999; Ranganath, 2010; Eichenbaum *et al.*, 2012; Quian Quiroga, 2016). D'autres études ayant enregistré l'activité de neurones uniques (grâce à des microélectrodes) ont confirmé l'importance des régions temporales médiales en montrant que certains neurones hippocampiques répondaient sélectivement à la présentation de différentes photographies de la même identité célèbre (par exemple, Jennifer Aniston) mais aussi à son nom écrit ou entendu (Quian Quiroga *et al.*, 2005, 2009). Toutefois, la contribution de l'ATL dans ce processus de reconnaissance des visages familiers reste méconnue car peu étudiée avec des méthodes implicites (notamment, n'impliquant pas le réseau langagier) et permettant d'obtenir un bon signal en provenance de l'ensemble de cette région.

Le but de la présente étude est d'utiliser l'approche FPVS couplée aux enregistrements SEEG pour identifier les régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance des visages familiers (ici, célébrités), et notamment clarifier l'implication du lobe temporal, antérieur et postérieur, gauche et droit, dans ce processus. Pour cela, nous avons utilisé un paradigme récemment développé en EEG de scalp (Zimmermann *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2020). Ce paradigme consiste en la présentation rapide, à 6 Hz, d'images variées de différents visages inconnus, parmi lesquels apparaissent périodiquement (tous les neuf stimuli) différentes images de la même identité célèbre. Ce paradigme permet d'obtenir une réponse objective de discrimination du visage célèbre

parmi des visages inconnus, qui peut être identifiée dans le domaine fréquentiel, exactement à la fréquence périodique d'apparition du visage célèbre (6 Hz / 9 = 0,666 Hz). Il possède également l'avantage de ne demander aucune tâche explicite à réaliser avec les visages célèbres, éliminant ainsi les potentiels facteurs confondants dus à des difficultés de dénomination ou de compréhension des consignes.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la distribution des réponses cérébrales de discrimination des visages célèbres dans le VOTC et les structures temporales médiales chez un échantillon de 55 patients implantés en SEEG. Dans un second temps, nous comparerons la distribution de ces réponses avec celles observées dans un paradigme de discrimination de visages inconnus (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016) (voir **Figure 16**) chez un échantillon de 30 patients implantés en SEEG ayant passé les deux paradigmes.

4.2. Matériels et méthodes

Cette partie est divisée en deux sections. La première section décrit le paradigme de stimulation visuelle dans lequel des visages célèbres sont présentés périodiquement parmi des visages inconnus et qui a récemment fait l'objet de deux études en EEG de scalp (Zimmermann *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2020). Nous décrirons ici la passation de ce paradigme chez 55 patients épileptiques implantés en EEG intracérébral. La deuxième section décrit la comparaison des réponses électrophysiologiques obtenues dans ce paradigme de discrimination de visages célèbres avec les réponses électrophysiologiques de discrimination de visages inconnus recueillies grâce un paradigme largement validé par de précédentes études (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016) (voir **Figure 16**). Cette comparaison était effectuée grâce aux données de 30 patients ayant été testés avec les deux paradigmes.

4.2.1. Etude des réponses de discrimination des visages célèbres parmi des visages inconnus

(a) Participants

Cette étude comprenait 55 patients implantés avec des électrodes intracérébrales (SEEG) dans le cadre de la prise en charge clinique de leur épilepsie pharmaco-résistante au CHRU de Nancy (32 femmes, 46 droitiers, âge moyen : 31,25 ans ± 9,63 ans). Les données de cette étude étaient acquises dans le cadre du bilan pré-chirurgical. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement pour l'utilisation de ces données dans le cadre de la recherche.

(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG

Les électrodes intracérébrales (Dixi Medical, Besançon, France) étaient implantées dans le cerveau du patient pour des raisons cliniques, c'est-à-dire dans le but de localiser précisément la zone épileptogène. Chaque électrode mesure 0,8 mm de diamètre et dispose de 8 à 15 contacts d'enregistrement de 2 mm de longueur, espacés de 1,5 mm les uns par rapport aux autres (voir **Figure 9**). La localisation des sites d'implantation était délimitée individuellement sur la base des hypothèses électro-cliniques découlant des précédentes investigations non-invasives (examen clinique, vidéo-EEG, neuroimagerie, etc.). Après l'implantation, la localisation anatomique exacte de chaque contact était déterminée par une coregistration du scanner postopératoire avec l'IRM préopératoire.

Au total, 402 électrodes (de 1 à 13 électrodes par sujet) ont été implantées dans le VOTC et les structures médiales des participants. Ces électrodes contenaient 3545 contacts d'enregistrement indépendants dans la matière grise, dont 1899 dans l'hémisphère gauche et 1646 dans l'hémisphère droit (voir **Figure 37** en Annexe pour une

illustration de la répartition des contacts). L'EEG intracérébral était enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz et avec comme électrode de référence soit une électrode de scalp préfrontale (Fpz, 43 sujets), soit un contact intracérébral situé dans la matière blanche (12 sujets).

(c) Stimuli et procédure expérimentale

Le paradigme utilisé ici est une adaptation du paradigme décrit dans de récentes études en EEG de scalp (Zimmermann *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2020), dans laquelle le set de stimuli inconnus et la fréquence de présentation des visages familiers ont été changés.

Le set de stimuli comprenait 96 photographies en couleur de 32 visages masculins inconnus (3 images par identité) et 60 photographies en couleur de trois visages masculins célèbres (20 images par identité). Les visages célèbres représentaient des personnalités françaises (Nicolas Sarkozy, Gérard Depardieu et Jean Dujardin), sélectionnées pour être connues par le plus grand nombre possible de participants, tandis que les visages inconnus correspondaient à des personnalités modérément connues dans d'autres pays et supposées inconnues de la majorité des participants. Les images étaient choisies pour varier le plus possible en termes d'arrière-plans, de conditions d'éclairage, d'orientations du visage, d'expressions faciales, etc.

Les participants étaient testés individuellement lors de leur hospitalisation en SEEG. L'écran d'ordinateur était installé devant eux, à environ 80 cm de distance de leurs yeux. Une session de stimulation visuelle comprenait six séquences expérimentales de 70 secondes, avec deux conditions d'orientation des visages (Endroit ou Envers) et trois conditions d'identités célèbres (N. Sarkozy, G. Depardieu ou J. Dujardin). Chaque séquence commençait par l'apparition d'une croix de fixation sur fond gris pendant 2 secondes, suivie de 2 secondes d'apparition graduelle des stimuli (« fade-in »), puis de

66 secondes de stimulation. La séquence se terminait ensuite par 2 secondes de disparition graduelle des stimuli (« fade-out »), suivies d'une seconde durant laquelle la croix de fixation était encore présente seule.

Au cours de ces séquences, les stimuli étaient présentés à une fréquence de base de 6 Hz, chaque visage étant présenté pendant 166 ms selon une variation sinusoïdale du contraste de 0% à 100%. Toutes les neuf images (1/9, i.e., 0,666 Hz), un visage célèbre était présenté parmi les visages inconnus (**Figure 17**). Au sein d'une séquence, le visage célèbre apparaissant à 0,666 Hz (fréquence « oddball ») représentait toujours la même identité (ex., Nicolas Sarkozy), mais avec différentes images. Chaque visage présenté était sélectionné aléatoirement parmi les sets de visages inconnus ou célèbres.

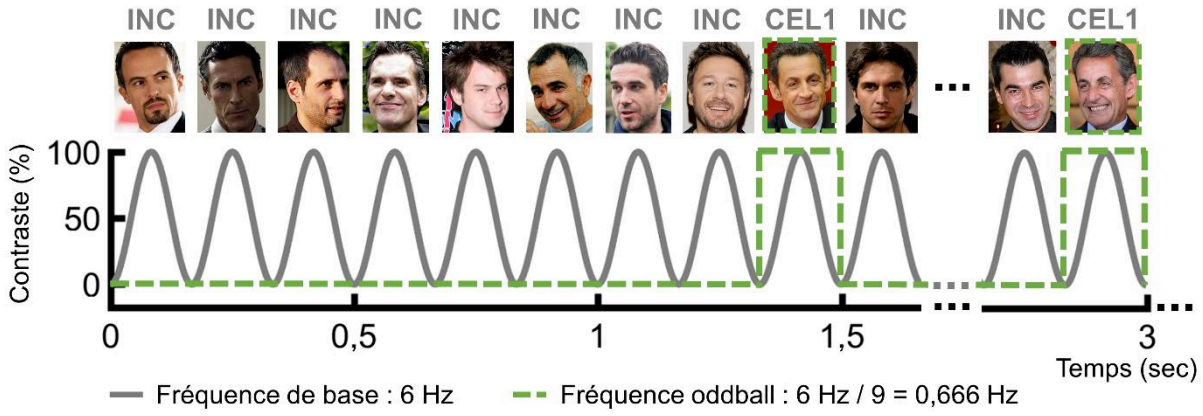


Figure 17. Paradigme de discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus, d'après Zimmermann *et al.* (2019). Des photographies de visages inconnus sont présentés à une fréquence de base de 6 Hz. Toutes les 9 images, différentes photographies de la même identité célèbre (ici, l'ancien président français Nicolas Sarkozy) sont présentées. Les visages célèbres sont ainsi présentés à une fréquence de 0,666 Hz (6 Hz / 9).

Tous les participants passaient au moins 6 séquences, correspondant à une session de test. Huit participants ont été testés deux fois (deux sessions), et deux participants ont été testés trois fois (trois sessions), portant le nombre total de séquences à 12 ou 18 chez ces participants.

La tâche des participants était de fixer la croix au centre de l'écran et d'appuyer sur une touche du clavier lorsque celle-ci changeait de couleur. Suite à des problèmes techniques, seuls les fichiers comportementaux de 23 patients étaient disponibles. Le pourcentage de réponses correctes et le TR moyen pour les bonnes réponses dans les conditions Endroit et Envers ont été calculés pour chaque participant. Ces résultats comportementaux montraient un bon niveau de performance, avec un pourcentage moyen de réponses correctes à 88,49% (± 13,34%) en condition Endroit et à 87,53% (± 15,57%) en condition Envers, ainsi que des TR moyens de 502 ms (± 98 ms) en condition Endroit et de 504 ms (± 103 ms) en condition Envers. Aucune différence de performance n'était observée entre les conditions Endroit et Envers, tant au niveau du pourcentage de bonnes réponses ($t = 0,330$, $p = 0,742$) que des TR ($t = -0,084$, $p = 0,933$).

A la fin de l'expérience, un questionnaire était donné aux participants (47/55 participants, 85%) afin d'évaluer leur connaissance des visages et notamment s'assurer que les visages célèbres étaient bien connus d'eux. Les participants voyaient une photographie de chaque visage (32 visages inconnus et 6 visages célèbres, dont trois qui n'étaient pas présentés durant l'expérience) et devaient dire s'ils connaissaient la personne représentée (oui, non, incertain). Si la réponse était oui, les participants devaient également indiquer à quel point ils étaient familiers avec ce visage sur une échelle de 1 à 5, allant de « rarement vu dans les médias » à « très fréquemment vu dans les médias ». En moyenne, les participants disaient connaitre environ 5 visages célèbres sur les 6 présentés (85,8% ± 26,9% de reconnaissance), contre 2 visages inconnus parmi les 32 présentés (5,8% ± 11,7% de reconnaissance). Les participants étaient généralement très familiers avec les visages célèbres, leur donnant une note moyenne de 3,9 sur 5 à l'échelle de familiarité, contre 2,4 sur 5 pour les visages inconnus considérés comme familiers. Cependant, il est intéressant de noter que lorsque

l'expérimentateur demandait au participant de fournir un nom ou des informations biographiques concernant des visages inconnus jugés comme familiers, aucune information correcte n'était donnée. On soulignera ici la limite de ces questionnaires remplis directement par les participants, dans lesquels de nombreuses parties n'étaient pas complétées.

(d) Analyse des données SEEG

L'analyse des données SEEG a été réalisée au moyen du logiciel Letswave 5 et suivait la procédure d'analyse précédemment décrite dans d'autres études en SEEG (Jonas *et al.*, 2016; Lochy *et al.*, 2018; Hagen *et al.*, 2020; Volfart, Jonas, Maillard, Colnat-Coulbois, *et al.*, 2020).

Les segments de données SEEG correspondant aux séquences de stimulation (de -2 sec à 76 sec) ont d'abord été extraits des fichiers bruts. Ces segments ont ensuite été recoupés pour extraire un nombre entier de cycles de 0,666 Hz et exclure les deux secondes au début et à la fin des segments, correspondant à l'augmentation et à la diminution progressives du contraste (environ 68 sec). Les séquences ont été moyennées dans le domaine temporel, séparément pour chaque participant et pour chaque orientation (Endroit et Envers), puis transformées dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier (FFT).

Plusieurs transformations ont été appliquées aux données FFT afin de quantifier l'amplitude des réponses et de détecter les réponses significatives. Pour cela, la somme des harmoniques oddball a été effectuée en découpant le spectre FFT en huit segments d'une longueur de 1 Hz et centrés sur la fréquence oddball et ses harmoniques (0,666 Hz, 1,333 Hz, 2 Hz, etc.). L'amplitude de ces huit segments a ensuite été sommée. L'amplitude des réponses a été quantifiée en microvolts en calculant la différence entre

l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 22 points d'échantillonnage voisins (11 de chaque côté de la fréquence d'intérêt, en excluant les points d'échantillonnage directement adjacents). Les réponses significatives ont été déterminées en calculant la différence entre l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 22 points d'échantillonnage voisins (11 de chaque côté de la fréquence d'intérêt, en excluant les points d'échantillonnage directement adjacents) puis en la divisant par la déviation standard de l'amplitude sur ces 22 points d'échantillonnage voisins. La réponse sur un contact individuel était considérée comme significative si le score z était supérieur à 3,1 ($p < 0,001$; un seuil conservateur est généralement utilisé dans les études en SEEG pour prendre en compte le nombre important de contacts testés).

(e) Localisation anatomique des contacts individuels

La localisation anatomique exacte de chaque contact était déterminée pour chaque participant en coregistrant le scanner post-implantation avec l'IRM pré-implantation. Les contacts significatifs étaient localisés individuellement en se référant à la division du VOTC en régions anatomiques d'intérêt telle que définie dans de précédentes études en SEEG (Jonas *et al.*, 2016; Lochy *et al.*, 2018) (**Figure 18**), et en incluant les structures du lobe temporal médial que sont l'hippocampe (HIPP) et l'amygdale (AMG). Les contacts dans la matière blanche n'étaient pas inclus dans les analyses.

Les sillons du VOTC (sillon collatéral [COS], sillon fusiforme médian [MFS], et sillon occipito-temporal [OTS]) étaient utilisés comme points de repères pour faire la distinction entre structures médiales et latérales. Les coupes coronales étaient utilisées comme points de repères pour faire la distinction entre structures antérieures et postérieures. Ainsi, la coupe coronale incluant la pointe antérieure du sillon pariéto-occipitale (SPO) constituait la frontière entre le lobe occipital (OCC) et le lobe temporal postérieur (PTL),

la coupe coronale incluant la pointe postérieure de l'hippocampe servait de frontière entre le PTL et le lobe temporal antérieur (ATL), et la coupe coronale incluant le limen insulae permettait de délimiter l'ATL du pôle temporal (TP).

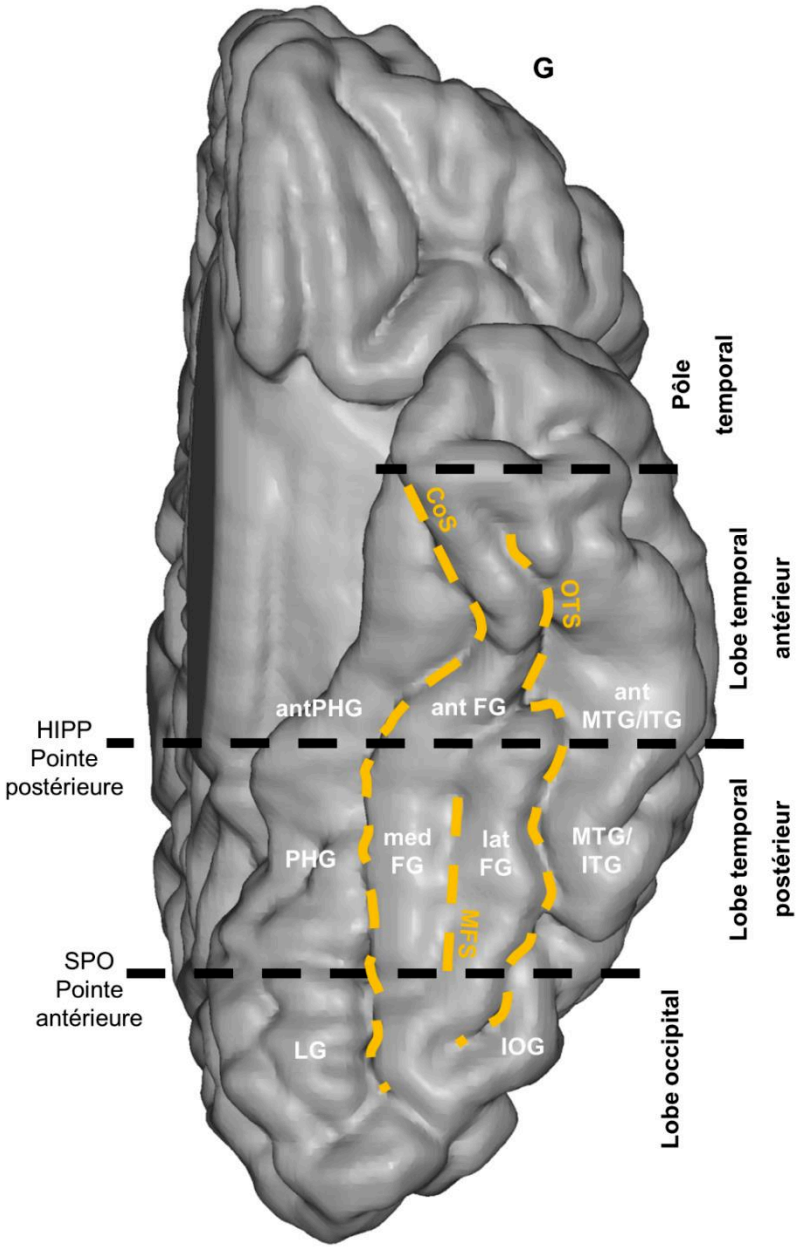


Figure 18. Représentation schématique de la division du VOTC en régions anatomiques d'intérêt. Les sillons du VOTC (CoS, MFS et OTS) étaient utilisés comme points de repères pour faire la distinction entre structures médiales et latérales, tandis que deux coupes coronales (pointe postérieure de l'hippocampe et pointe antérieure du sillon pariéto-occipital) étaient utilisées comme points de repères pour la distinction entre structures antérieures et postérieures. La localisation schématique de ces structures anatomiques est représentée ici sur une surface corticale reconstruite du cerveau Colin27. Adapté de Jonas et al. (2016). AntFG, gyrus fusiforme antérieur ; antMTG/ITG, portion antérieure des gyri temporaux inférieur et moyen ; antPHG, portion antérieure du gyrus parahippocampique ; CoS, sillon collatéral ; HIPP, hippocampe ; IOG : gyrus occipital inférieur ; latFG, partie latérale du gyrus fusiforme ; LG : gyrus lingual ; medFG, partie médiale du gyrus fusiforme ; MFS, sillon fusiforme médian ; MTG/ITG, gyri temporaux inférieur et moyen ; OTS, sillon occipito-temporal ; PHG, gyrus parahippocampique ; SPO, sillon pariéto-occipital.

4.2.2. Comparaison des réponses de discrimination de visages célèbres et des réponses de discrimination de visages inconnus

(a) Participants

Cette étude comprenait 30 patients implantés avec des électrodes intracérébrales (SEEG) dans le cadre de la prise en charge clinique de leur épilepsie pharmaco-résistante au CHRU de Nancy (17 femmes, 25 droitiers, âge moyen : 32,13 ans ± 9,83 ans). Les données de cette étude étaient acquises dans le cadre du bilan pré-chirurgical. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement pour l'utilisation de ces données dans le cadre de la recherche.

(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG

La procédure d'implantation des électrodes était identique à celle déjà décrite dans la section précédente (4.2.1.).

Au total, 240 électrodes (de 2 à 13 électrodes par sujet) ont été implantées dans le VOTC et les structures médiales des participants. Ces électrodes contenaient 2112 contacts d'enregistrement individuels dans la matière grise, dont 1225 dans l'hémisphère gauche et 887 dans l'hémisphère droit. L'EEG intracérébral était enregistré à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz et référencé sur une électrode de scalp préfrontale (Fpz, 27 sujets) ou sur un contact intracérébral situé dans la matière blanche (3 sujets).

(c) Stimuli et procédure expérimentale

Deux paradigmes en FPVS étaient testés chez cet échantillon de 30 patients. Le premier paradigme est celui décrit dans la section précédente (4.2.1.) et consiste en l'apparition périodique (1 fois sur 9) de visages célèbres parmi des visages inconnus

présentés à 6 Hz. Le deuxième paradigme, décrit dans de nombreuses études (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020; Rossion *et al.*, 2020), consiste à présenter le même visage inconnu à 6 Hz et à insérer un changement périodique (un visage inconnu et différent) toutes les 5 images (voir **Figure 16** pour une description de ce paradigme, ici testé à une fréquence de 6 Hz contre 5,88 Hz dans la version originale). Pour faciliter la référence à ces deux paradigmes, nous parlerons de paradigme de discrimination de visages célèbres pour l'un, et de paradigme de discrimination de visages inconnus pour l'autre.

Le set de stimuli du paradigme de discrimination de visages inconnus contenait 50 photographies de visages (25 hommes, 25 femmes) en couleur, prises dans des conditions standardisées (de face, expression faciale neutre, conditions d'éclairage, arrière-plan, distance par rapport à l'appareil photo). Les éléments faciaux externes (cheveux, oreilles) étaient rognés.

Les participants étaient testés individuellement lors de leur hospitalisation en SEEG. L'écran d'ordinateur était installé devant eux, à environ 80 cm de distance de leurs yeux. Une session de stimulation visuelle comprenait quatre séquences expérimentales de 70 secondes, avec deux conditions d'orientation des visages (Endroit ou Envers). Chaque séquence commençait par l'apparition d'une croix de fixation sur fond gris pendant 3 secondes, suivie de 2 secondes d'apparition graduelle des stimuli (« fade-in »), puis de 66 secondes de stimulation. La séquence se terminait ensuite par 2 secondes de disparition graduelle des stimuli (« fade-out »), suivies d'une seconde durant laquelle la croix de fixation était encore présente seule. Au cours de ces séquences, le même visage inconnu (A) était présenté à une fréquence de base de 6 Hz. Toutes les cinq images (1/5, i.e., 1,2 Hz), un visage différent mais toujours inconnu (B, C, D, etc.) était présenté, formant la suite de stimuli suivants : AAAABAAAACAAAADAAAA… (**Figure 16**).

Tous les participants passaient au moins 4 séquences, correspondant à une session de test. Pour 10 d'entre eux, deux sessions de tests étaient administrées, portant le nombre total de séquences à 8.

La tâche des participants était de fixer la croix au centre de l'écran et d'appuyer sur une touche du clavier lorsque celle-ci changeait de couleur. Suite à des problèmes techniques, seuls les fichiers comportementaux de 17 patients étaient disponibles. Le pourcentage de réponses correctes et le TR moyen pour les bonnes réponses dans les conditions Endroit et Envers étaient calculés pour chaque participant. Ces résultats comportementaux montraient un niveau de performance proche de l'effet plafond, avec un pourcentage moyen de réponses correctes à 96,44% (± 8,08%) en condition Endroit et à 96,79% (± 6,30%) en condition Envers, ainsi que des TR moyens de 457 ms (± 239 ms) en condition Endroit et de 461 ms (± 237 ms) en condition Envers. Aucune différence de performance n'était observée entre les conditions Endroit et Envers, tant au niveau du pourcentage de bonnes réponses ($t = -0,245$, $p = 0,808$) que des TR ($t = -0,373$, $p = 0,711$).

(d) Analyse des données SEEG

Les données du paradigme de discrimination des visages célèbres était analysée de la même manière que celle précédemment décrite dans la section 4.2.1. L'analyse des données du paradigme de discrimination des visages inconnus était très similaire.

Les segments de données SEEG correspondant aux séquences de stimulation (de -2 sec à 72 sec) ont d'abord été extraits des fichiers bruts. Ces segments ont ensuite été recoupés pour extraire un nombre entier de cycles de 1,2 Hz et exclure les deux secondes au début et à la fin des segments, correspondant à l'augmentation et la diminution progressives du contraste (environ 66 sec). Les séquences ont été moyennées dans le

domaine temporel, séparément pour chaque participant et pour chaque orientation (Endroit et Envers), puis transformées dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier.

Comme pour les données du paradigme de discrimination des visages célèbres, plusieurs transformations ont été appliquées aux données FFT afin de quantifier l'amplitude des réponses et de détecter les réponses significatives. Pour cela, la somme des harmoniques oddball a été effectuée en découpant le spectre FFT en quatre segments d'une longueur de 1 Hz et centrés sur la fréquence oddball et ses harmoniques jusqu'à la fréquence de base (1,2 Hz, 2,4 Hz, 3,6 Hz et 4,8 Hz). L'amplitude de ces quatre segments a ensuite été sommée. La quantification de l'amplitude des réponses et la détection des réponses significatives étaient effectuées de la même manière pour le paradigme de discrimination des visages célèbres (voir section 4.2.1.). La réponse sur un contact individuel était considérée comme significative si le score z était supérieur à 3,1 ($p < 0,001$).

(e) Localisation anatomique des contacts individuels

Comme décrit dans la section précédente, la localisation anatomique exacte de chaque contact était déterminée pour chaque participant en coregistrant le scanner post-implantation avec l'IRM pré-implantation. Les contacts significatifs étaient localisés individuellement en se référant à la division du VOTC (**Figure 18**) et en incluant les structures du lobe temporal médial que sont l'hippocampe (HIPP) et l'amygdale (AMG). Les contacts dans la matière blanche n'étaient pas inclus dans les analyses.

4.3. Résultats

4.3.1. Réponses électrophysiologiques de discrimination des visages célèbres parmi des visages inconnus dans le VOTC et les structures médiales

En considérant l'ensemble des participants, des réponses claires étaient observées dans le VOTC et les structures médiales des participants à la fréquence de présentation des visages célèbres parmi des visages inconnus (0,666 Hz ou ses harmoniques) (voir **Figure 19** pour un exemple de réponse intracérébrale dans le gyrus fusiforme antérieur droit). Au total, 253 contacts présentaient une réponse significative, indépendamment de la condition (89 dans l'hémisphère gauche et 164 dans l'hémisphère droit, soit 7,1% de tous les contacts). Sur les 55 participants de cette étude, 37 participants (67,3%) présentaient au moins un contact significatif dans l'une ou l'autre condition.

En considérant chaque condition séparément, 201 contacts (71 dans l'hémisphère gauche et 130 dans l'hémisphère droit, 5,7% de tous les contacts) présentaient une réponse significative à la somme des harmoniques dans la condition Endroit, contre 61 contacts (20 dans l'hémisphère gauche et 41 dans l'hémisphère droit, 1,7% de tous les contacts) dans la condition Envers. Le nombre de contacts présentant une réponse significative était largement plus important dans la condition Endroit que dans la condition Envers ($\chi(1) = 77{,}675$, $p < 0{,}001$). Parmi ces contacts, 192 étaient significatifs uniquement en condition Endroit et 52 étaient significatifs uniquement en condition Envers.

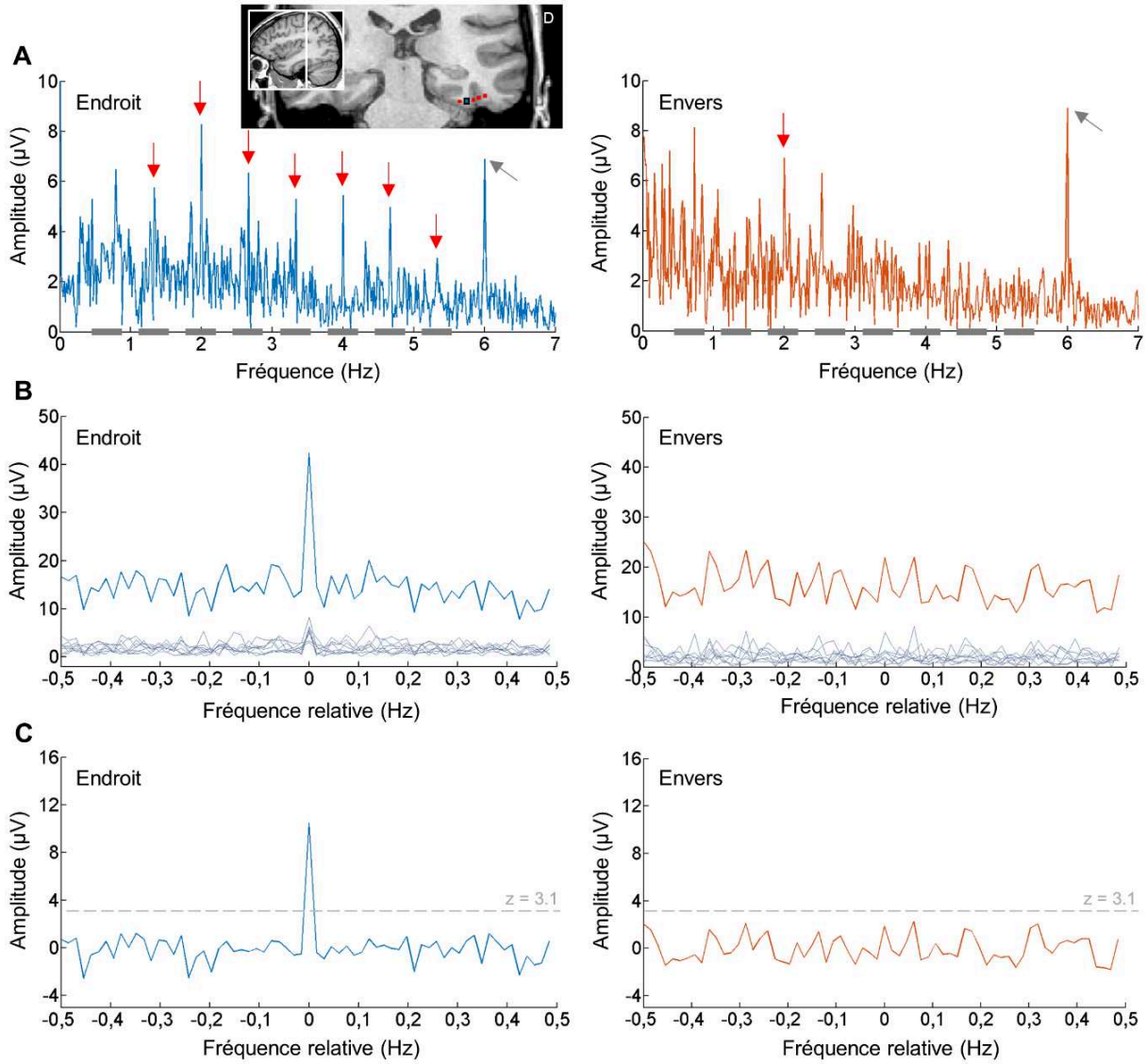


Figure 19. Réponse intracérébrale à la fréquence de discrimination d'un visage célèbre parmi des visages inconnus dans le lobe temporal antérieur droit. A. Présentation du spectre fréquentiel d'amplitudes (non-corrigées) enregistrées dans la condition Endroit et Envers dans le gyrus fusiforme antérieur droit chez l'un des 55 patients (P5). Des réponses claires sont visibles dans la condition Endroit à la fréquence oddball à partir du deuxième harmonique (1,33 Hz, 2 Hz, 2,66 Hz, etc.), ainsi qu'à la fréquence de base (6 Hz). Les réponses à la fréquence oddball sont moins présentes dans la condition Envers (seule la troisième harmonique à 2 Hz est visible) mais la réponse à la fréquence de base est bien visible à 6 Hz. La localisation du contact est indiquée par un carré bleu sur la coupe coronale de l'IRM du patient, et par une ligne blanche sur la coupe sagittale. Les carrés rouges représentent les autres contacts de l'électrode. Les flèches rouges indiquent les harmoniques de la fréquence oddball, les flèches grises pointent vers la fréquence de base. **B.** La somme des harmoniques oddball est réalisée dans chaque condition en segmentant le spectre FFT en huit segments centrés sur la fréquence d'intérêt et ses harmoniques (représentés par huit barres grises sur le spectre FFT dans la partie A de la figure). Le signal de ces huit segments individuels est ici montré par huit lignes grises. Ces segments étaient ensuite sommés (ligne

épaisse). La valeur 0 de l'abscisse représente la fréquence d'intérêt. **C.** La détection des contacts significatifs était effectuée en calculant un score z (soustraction de l'amplitude à la fréquence d'intérêt par l'amplitude moyenne aux points d'échantillonnage voisins et division de cette valeur par la déviation standard de l'amplitude aux points d'échantillonnage voisins). La ligne pointillée grise indique le seuil de significativité utilisé ($z > 3,1$, $p < 0,001$) pour déterminer si la réponse enregistrée sur un contact était significative ou non. Pour ce contact, seule la réponse à la somme des harmoniques dans la condition Endroit passe le seuil de significativité.

(a) Distribution des réponses significatives dans le VOTC et les structures médiales

Les réponses significatives étaient réparties tout le long du VOTC et dans les structures temporales médiales, dans les deux hémisphères (**Tableau 1**).

Tableau 1. Nombre de contacts présentant une réponse significative dans chaque région anatomique d'intérêt, indépendamment de la condition.

	Hémisphère gauche	**Hémisphère droit**
VMO	3	3
IOG	0	8
Total OCC	**3**	**11**
LFG+OTS	8	13
MFG+COS	2	13
ITG/MTG	2	7
Total PTL	**12**	**33**
antPHG	2	2
antCOS	8	9
antOTS	17	26
antFG	3	11
antITG/MTG	21	24
Total ATL	**51**	**72**
Total TP	**6**	**14**
Total AMG	**4**	**11**
Total HIPP	**13**	**23**
Total	**89**	**164**

AMG : amygdale ; antCOS : partie antérieure du sillon collatéral ; antFG : partie antérieure du gyrus fusiforme ; antITG/MTG : portion antérieure des gyri temporaux inférieur et moyen ; antOTS : partie antérieure du sillon occipito-temporal ; ATL : lobe temporal antérieur ; HIPP : hippocampe ; IOG : gyrus occipital inférieur ; ITG/MTG: gyri temporaux inférieur et moyen ; LFG+OTS : partie latérale du gyrus fusiforme et sillon occipito-temporal ; MFG+COS : partie médiale du gyrus fusiforme et sillon collatéral ; OCC : lobe occipital ; PTL : lobe temporal postérieur ; TP : pôle temporal ; VMO : région occipitale ventro-médiale.

Comme le montre le **Tableau 1**, plusieurs contacts présentaient une réponse significative dans différentes régions du VOTC ainsi que dans les structures médiales. Quelques réponses significatives étaient observées dans l'OCC, notamment dans le gyrus occipital inférieur droit. La majorité des réponses du PTL était concentrée dans le gyrus fusiforme et les sillons adjacents (OTS et COS). En ce qui concerne l'ATL, les réponses significatives étaient majoritairement présentes autour du gyrus fusiforme antérieur, et plus précisément dans la partie antérieure de l'OTS, ainsi qu'au niveau des régions latérales (gyri temporaux inférieur, moyen et supérieur). Enfin, plusieurs réponses significatives étaient présentes dans l'hippocampe, l'amygdale et le pôle temporal, notamment à droite.

De manière intéressante, aucune des précédentes études associant FPVS et enregistrements intracérébraux n'avait jusqu'à présent rapporté de réponses significatives dans les structures temporales médiales et dans les pôles temporaux, souvent car ces régions ne présentaient aucune réponse claire et n'étaient dès lors pas incluses dans les régions d'intérêt (Jonas *et al.*, 2016; Lochy *et al.*, 2018; Hagen *et al.*, 2020). Dans cette étude, plusieurs réponses significatives étaient observées dans l'hippocampe et l'amygdale, ainsi que dans le pôle temporal, notamment à droite, justifiant l'inclusion de ces régions dans les analyses. La **Figure 20** présente quelques exemples de réponses significatives enregistrées dans ces régions.

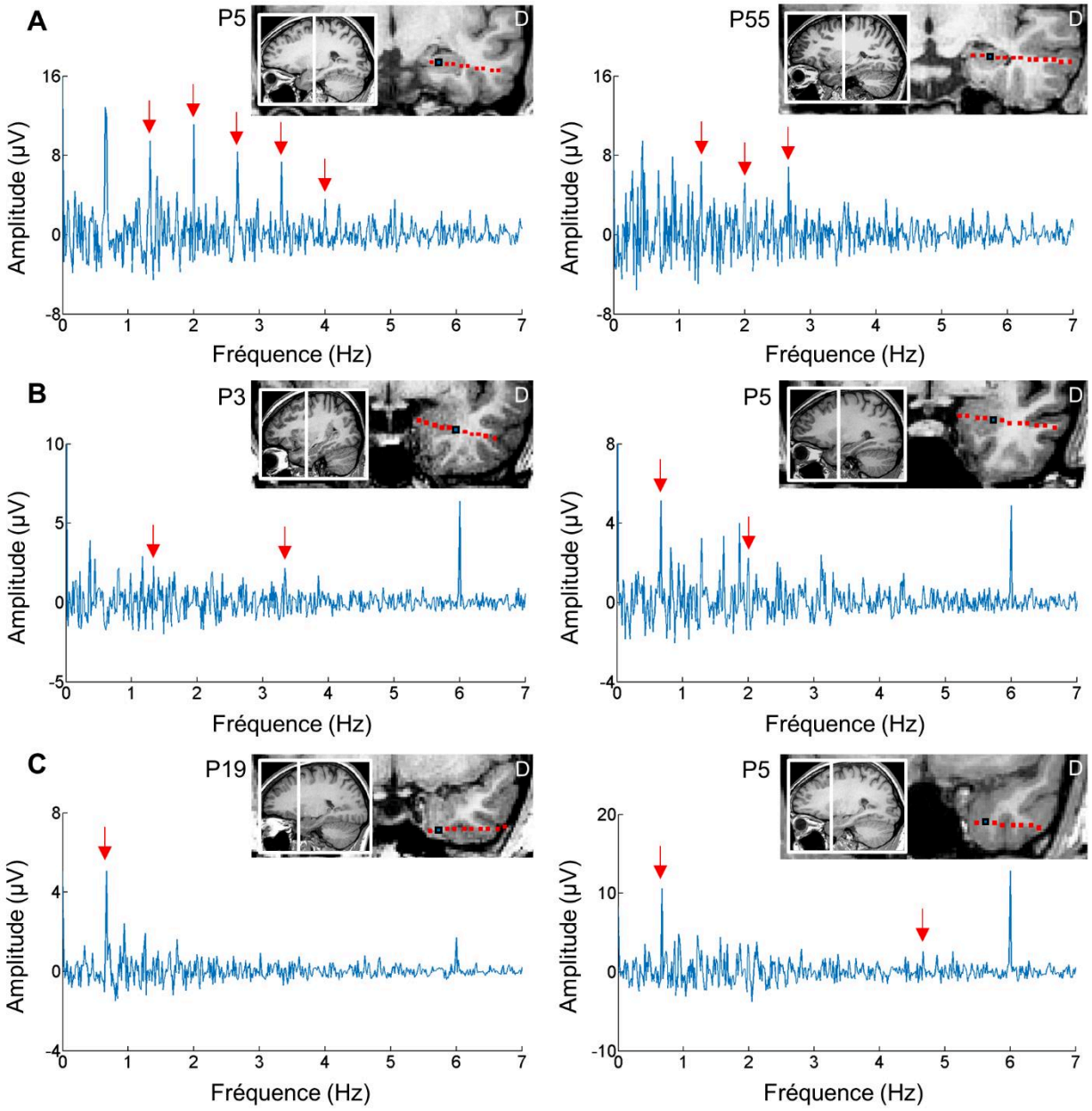


Figure 20. Exemples de réponses intracérébrales à la fréquence de discrimination d'un visage célèbre parmi des visages inconnus dans l'hippocampe, l'amygdale et le pôle temporal droit. A. Présentation du spectre fréquentiel d'amplitudes (corrigées par soustraction des amplitudes environnantes) enregistrées dans la condition Endroit dans l'hippocampe droit de deux patients (P5 et P55). Des réponses claires sont visibles dans la condition Endroit à la fréquence oddball à partir du deuxième harmonique (1,33 Hz, 2 Hz, 2,66 Hz, etc.). La localisation du contact dont la réponse est présentée est indiquée par un carré bleu sur la coupe coronale de l'IRM du patient, et par une ligne blanche sur la coupe sagittale. Les carrés rouges représentent les autres contacts de l'électrode. Les flèches rouges pointent les harmoniques de la réponse à la fréquence oddball. **B.** Présentation du spectre fréquentiel d'amplitudes (corrigées) enregistrées dans la condition Endroit dans l'amygdale droite de deux patients (P3 et P5). **C.** Présentation du spectre fréquentiel d'amplitudes (corrigées) enregistrées dans la condition Endroit dans le pôle temporal droit de deux patients (P19 et P5).

Afin d'étudier la répartition des contacts significatifs dans les six régions d'intérêt (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP), nous avons calculé les proportions de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans chaque région d'intérêt, indépendamment de l'hémisphère. La comparaison de ces proportions a révélé une différence significative entre les régions d'intérêt ($\chi(5) = 17{,}920$, $p = 0{,}003$), indiquant une plus grande proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts dans le PTL ($p < 0{,}001$) (**Figure 21**).

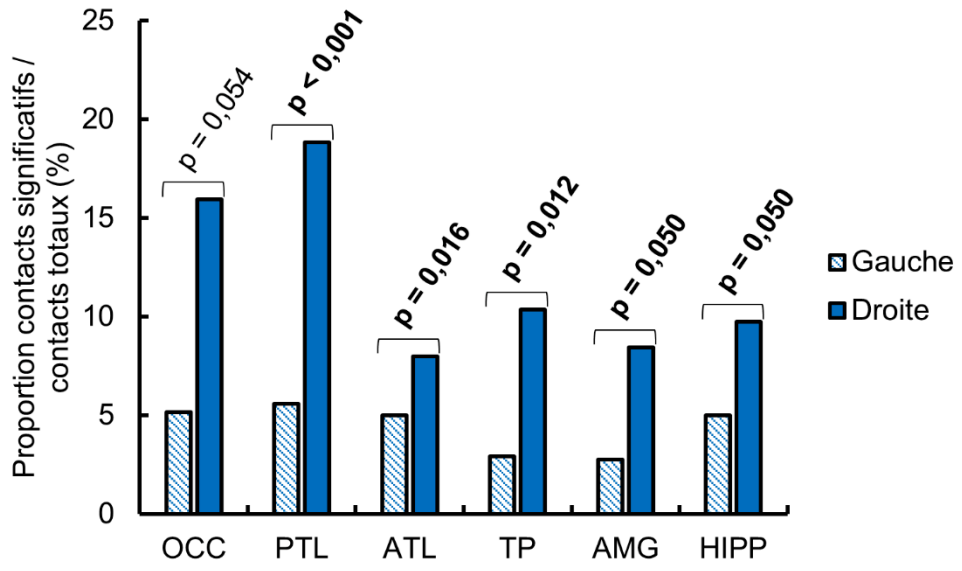


Figure 21. Proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans chaque grande région d'intérêt, indépendamment de la condition. Les valeurs p font référence à la comparaison des proportions dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (Khi-deux) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR, Benjamini & Hochberg, 1995). Les valeurs significatives à $p < 0{,}05$ sont indiquées en gras.

En calculant la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés, nous avons observé une nette prédominance des réponses significatives dans l'hémisphère droit, au niveau de l'ensemble des contacts indépendamment de la condition (89/1899, 4,7% du nombre total de contacts implantés à gauche ; 164/1646, 10% du nombre total de contacts implantés à droite ; $\chi(1) = 37{,}046$,

p < 0,001) mais aussi pour chaque condition séparément (Endroit : 71/1899, 3,7% à gauche ; 130/1646, 7,9% à droite ; $\chi(1) = 28,518$, $p < 0,001$; Envers : 20/1899, 1,1% à gauche ; 41/1646, 2,5% à droite ; $\chi(1) = 10,777$, $p = 0,001$). De plus, le calcul de la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés au niveau des régions d'intérêt montrait une différence significative entre l'hémisphère gauche et droit dans chaque région (sauf pour le lobe occipital où seule une tendance était présente), confirmant la prédominance des réponses dans l'hémisphère droit indépendamment de la région considérée (**Figure 21**).

En résumé, ces résultats indiquent une large distribution des réponses significatives à la fréquence de discrimination de l'identité célèbre parmi des visages inconnus, à travers les régions du VOTC, s'étendant du lobe occipital au pôle temporal, et incluant les structures médiales comme l'hippocampe et l'amygdale, avec une nette prédominance dans l'hémisphère droit.

(b) Quantification de l'amplitude des réponses significatives

La quantification des amplitudes était réalisée sur les contacts significatifs en faisant la somme des huit premières harmoniques oddball (voir **Figure 19B**) puis en appliquant une correction par soustraction de l'amplitude moyenne des points d'échantillonnage voisins. Les amplitudes à la somme des harmoniques dans la condition Endroit et dans la condition Envers étaient ensuite moyennées par grandes régions anatomiques d'intérêt (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP) et par hémisphère. Afin d'éviter des biais dans le calcul des amplitudes dus par exemple à de très fortes amplitudes sur un nombre restreint de contacts, l'amplitude moyenne pour une région donnée n'était

considérée que si cette région contenait plus de cinq contacts significatifs. L'amplitude moyenne dans le lobe occipital et l'amygdale gauches n'était donc pas prise en compte.

Pour chaque condition, nous avons réalisé une ANOVA à deux facteurs (Hémisphère x Régions d'intérêt) afin d'évaluer si les amplitudes étaient différentes selon l'hémisphère ou selon la région considérée. Nous avons également réalisé des tests-t à échantillons indépendants (dont les valeurs p étaient corrigées pour les comparaisons multiples par FDR) afin de comparer l'amplitude moyenne à gauche et à droite séparément pour chaque région d'intérêt dans laquelle l'amplitude moyenne des réponses était disponible dans les deux hémisphères (PTL, ATL, TP et HIPP) (**Figure 22**).

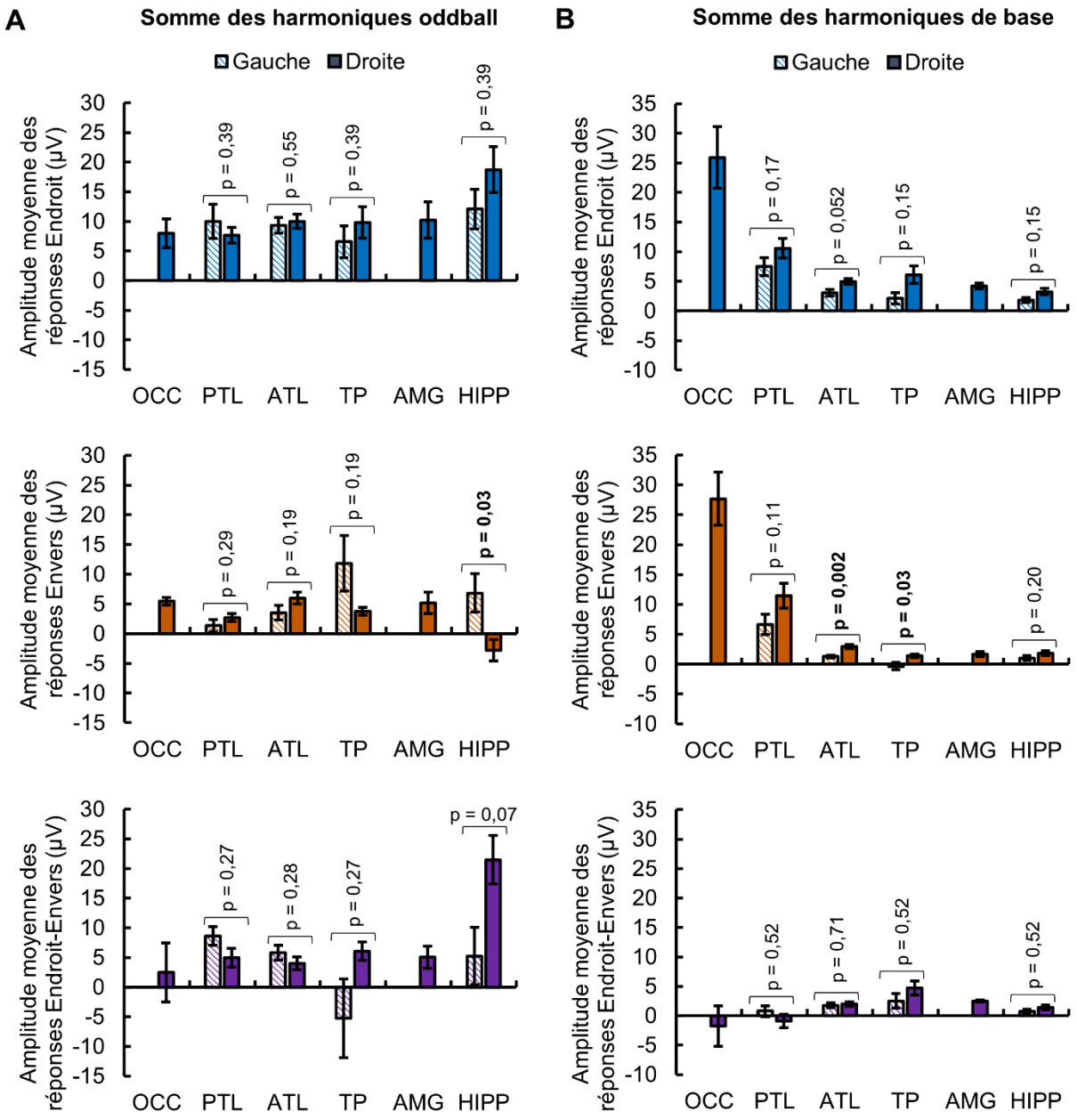


Figure 22. Quantification des amplitudes sur les contacts significatifs. A. Amplitude moyenne des réponses à la somme des huit harmoniques oddball (0,666 Hz, 1,333 Hz, etc.) sur les contacts significatifs dans chaque région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit. L'amplitude moyenne est présentée pour chaque condition (Endroit et Envers), ainsi que pour la soustraction Endroit-Envers, qui permet d'isoler la réponse de discrimination de la réponse purement visuelle liée aux caractéristiques des images. Seules les régions avec plus de cinq contacts significatifs sont considérées. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. Les valeurs p font référence à la comparaison des amplitudes dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (tests t) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR, Benjamini & Hochberg, 1995). Les valeurs p en gras indiquent une différence significative à $p < 0,05$. **B.** Amplitude moyenne des réponses à la somme des huit harmoniques de base (6 Hz, 12 Hz, etc.) sur les contacts significatifs dans chaque région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit.

Dans la condition Endroit, cette analyse a révélé un effet significatif de la région d'intérêt ($F(5,236) = 3,646$, $p = 0,003$), avec une plus grande amplitude des réponses à la fréquence oddball dans l'HIPP comparativement à l'OCC ($p = 0,043$), au PTL ($p < 0,001$), à l'ATL ($p < 0,001$) et au TP ($p = 0,015$) (**Figure 22A**). Aucun effet de l'hémisphère ($F(1,236) = 2,081$, $p = 0,151$) ou d'interaction Hémisphère x Région d'intérêt ($F(3,236) = 1,928$, $p = 0,126$) n'était observé. Par ailleurs, les tests-t n'ont révélé aucune différence gauche/droite dans les quatre régions d'intérêt considérées.

Dans la condition Envers, l'ANOVA a montré un effet significatif de l'hémisphère ($F = 6,505$, $p = 0,011$), indiquant de plus grandes amplitudes moyennes dans l'hémisphère gauche, ainsi qu'un effet significatif de la région d'intérêt ($F = 2,516$, $p = 0,031$). L'effet d'interaction Hémisphère x Région d'intérêt était aussi significatif ($F = 7,013$, $p < 0,001$), suggérant des différences d'amplitudes entre les régions d'intérêt selon l'hémisphère. Afin d'approfondir ces résultats, nous avons réalisé une ANOVA à un facteur (Région d'intérêt) pour chaque hémisphère séparément. Cette analyse a seulement montré une tendance envers une différence significative entre les régions de l'hémisphère gauche ($F(3,78) = 2,284$, $p = 0,085$). Toutefois, une différence significative était observée entre les régions de l'hémisphère droit ($F(5,158) = 6,129$, $p < 0,001$), montrant une moins grande amplitude dans l'HIPP droit par rapport à l'OCC ($p = 0,019$), à l'ATL ($p < 0,001$) et à l'AMG ($p = 0,028$). Enfin, bien qu'aucune différence gauche/droite n'ait été observée dans le PTL et l'ATL, de plus fortes amplitudes étaient observées à gauche dans l'HIPP ($p = 0,03$) (**Figure 22A**).

Afin d'isoler la réponse spécifique à la discrimination de visages à l'endroit et de diminuer la contribution des réponses visuelles de bas niveau liées aux caractéristiques des images, nous avons calculé les amplitudes moyennes pour la soustraction Endroit-Envers. L'ANOVA à deux facteurs réalisée sur ces amplitudes moyennes soustraites a

mis en évidence un effet significatif de l'hémisphère ($F = 7,590$, $p = 0,006$), indiquant de plus grandes amplitudes à droite, et un effet significatif de la région d'intérêt ($F = 4,731$, $p < 0,001$), montrant de plus grandes amplitudes dans l'HIPP comparativement à l'OCC ($p = 0,013$), au PTL ($p = 0,002$), à l'ATL ($p < 0,001$) et au TP ($p = 0,001$). L'effet d'interaction Hémisphère x Région d'intérêt était également significatif ($F = 7,219$, $p < 0,001$), suggérant un pattern différent d'amplitudes dans les régions d'intérêt selon l'hémisphère considéré. Pour étudier cet effet d'interaction, nous avons de nouveau utilisé une ANOVA à un facteur (Région d'intérêt) pour chaque hémisphère séparément. Cette analyse a montré une tendance envers une différence significative entre les régions de l'hémisphère gauche ($F = 2,293$, $p = 0,084$) ainsi qu'une différence significative entre les régions de l'hémisphère droit ($F = 8,924$, $p < 0,001$). Les analyses post-hoc ont montré que l'amplitude moyenne dans l'HIPP droit était plus importante que dans toutes les autres régions à droite (valeurs $p < 0,005$ pour toutes les comparaisons). On ajoutera par ailleurs qu'aucune différence gauche/droite n'était significative (**Figure 22A**). Enfin, dans le but de savoir dans quelle région l'effet d'inversion était significatif, nous avons comparé l'amplitude moyenne de la différence Endroit-Envers dans chaque région à l'hypothèse d'une différence nulle (test t pour échantillon unique, avec correction FDR pour comparaisons multiples). Cette comparaison a montré une différence significative par rapport à 0 dans le PTL bilatéral ($p < 0,001$ à gauche et $p = 0,007$ à droite), l'ATL bilatéral ($p < 0,001$ à gauche et $p = 0,002$ à droite), le TP droit ($p = 0,004$), l'AMG droit ($p = 0,031$) et l'HIPP droit ($p < 0,001$), montrant une différence significative entre l'amplitude moyenne des réponses à l'Endroit et l'amplitude moyenne des réponses à l'Envers dans ces régions.

Les réponses à la fréquence de base étaient également quantifiées en faisant la somme des huit premières harmoniques de base (6 Hz, 12 Hz, etc.). Dans la mesure où ces réponses reflètent la synchronisation de l'activité cérébrale sur la fréquence de présentation de l'ensemble des visages présentés, leur étude nous permet de comparer ces effets de bas niveau à ceux de plus haut niveau évoqués par la discrimination spécifique du visage célèbre parmi les visages inconnus, et d'identifier les régions cérébrales associées à chaque type de réponse. Afin de pouvoir comparer les amplitudes à la fréquence oddball et à la fréquence de base, seule l'amplitude des contacts significatifs à la fréquence oddball était considérée. L'OCC et l'AMG gauches étaient de nouveau exclus des analyses car moins de cinq contacts significatifs étaient enregistrés dans ces régions.

Dans la condition Endroit, une ANOVA à deux facteurs (Hémisphère x Région d'intérêt) a révélé un effet significatif de l'hémisphère ($F = 5,696$, $p = 0,018$), avec de plus grandes amplitudes à droite, et un effet significatif de la région d'intérêt ($F = 26,519$, $p < 0,001$), montrant de plus grandes amplitudes dans l'OCC comparativement aux cinq autres régions (tous $p < 0,001$), ainsi que de plus grandes amplitudes dans le PTL par rapport à l'ATL ($p < 0,001$) et à l'HIPP ($p < 0,001$). Aucun effet d'interaction n'était observé ($F = 0,256$, $p = 0,857$). Par ailleurs, la comparaison des amplitudes gauche/droite dans chaque région d'intérêt n'a montré aucune différence significative (**Figure 22B**).

Dans la condition Envers, l'ANOVA à deux facteurs a montré un effet significatif de l'hémisphère ($F = 4,510$, $p = 0,035$), avec de plus grandes amplitudes à droite, et un effet significatif de la région d'intérêt ($F = 40,840$, $p < 0,001$), indiquant de nouveau de plus grandes amplitudes dans l'OCC comparativement aux cinq autres régions (tous $p < 0,001$), ainsi que de plus grandes amplitudes dans le PTL par rapport à l'ATL, au TP, à l'AMG et à l'HIPP (tous $p < 0,001$). Aucun effet d'interaction n'était observé ($F = 0,796$, p

= 0,497). On notera également que l'ATL et le TP présentaient de plus fortes amplitudes dans l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche, ce qui n'était pas le cas dans le PTL ou l'HIPP où la différence gauche/droite n'était pas significative (**Figure 22B**).

Enfin, pour la soustraction des amplitudes Endroit-Envers, l'ANOVA à deux facteurs a mis en évidence un effet significatif de la région d'intérêt ($F = 3,417$, $p = 0,005$), avec de plus fortes amplitudes dans l'ATL par rapport au PTL ($p = 0,026$), et dans le TP par rapport à l'OCC ($p = 0,006$) et au PTL ($p = 0,002$). Aucun effet de l'hémisphère ($F = 0,197$, $p = 0,658$) ou d'interaction Hémisphère x Région d'intérêt ($F = 0,901$, $p = 0,441$) n'était observé. La comparaison des amplitudes gauche/droite dans chaque région d'intérêt n'a montré aucune différence significative (**Figure 22B**). Comme pour les réponses à la fréquence oddball, nous avons également comparé l'amplitude moyenne de la différence Endroit-Envers dans chaque région à l'hypothèse d'une différence nulle afin de savoir dans quelle région l'effet d'inversion était significatif (test t pour échantillon unique, avec correction FDR pour comparaisons multiples). Cette comparaison a montré un effet significatif d'inversion dans l'ATL bilatéral ($p < 0,001$ pour l'hémisphère gauche et droit), dans le TP droit ($p = 0,005$), dans l'AMG droite ($p < 0,001$) et dans l'HIPP bilatéral ($p = 0,03$ à gauche et $p = 0,006$ à droite).

En résumé, ces résultats montrent une plus forte amplitude des réponses à la fréquence oddball dans l'hippocampe, qui n'est pas expliquée par les propriétés visuelles de l'image dans la mesure où la soustraction Endroit-Envers laisse ce constat inchangé. L'analyse des réponses à la fréquence de base montre quant à elle une plus grande amplitude des réponses dans les régions postérieures que sont le lobe occipital et le lobe temporal postérieur, notamment à droite. Le changement d'orientation des visages

montre très peu d'influence sur ces réponses de synchronisation visuelle générale dans les régions postérieures.

4.3.2. Comparaison de la distribution des réponses de discrimination de visages célèbres et de celle des réponses de discrimination de visages inconnus

Afin de déterminer si les réponses de discrimination d'un visage célèbre sont différentes des réponses de discrimination d'un visage inconnu, que ce soit au niveau de leur distribution dans le VOTC et les structures médiales ou de leur amplitude selon la région anatomique, les réponses électrophysiologiques à ces deux paradigmes étaient analysées chez le même échantillon de participants (n = 30).

Comme discuté dans l'introduction (voir partie 1.1.1.), la présentation de visages à l'envers perturbe le traitement spontané de ces stimuli. De plus, les résultats de la section précédente ont clairement montré un nombre inférieur de réponses dans la condition où les visages étaient présentés à l'envers. Il est donc possible que les réponses dans cette condition ne reflètent qu'une faible part du processus de discrimination des visages. Pour cette raison, seules les réponses en condition Endroit seront considérées ici.

Au total chez ces 30 patients, 137 contacts (50 dans l'hémisphère gauche, 87 dans l'hémisphère droit) présentaient une réponse significative à la somme des harmoniques dans le paradigme de discrimination de visages célèbres, contre 75 contacts (25 à gauche, 50 à droite) dans le paradigme de discrimination de visages inconnus. Sur les 30 participants de cette étude, 21 participants (70%) présentaient au moins un contact significatif dans l'un ou l'autre paradigme.

Parmi les contacts significatifs, 123 étaient significatifs uniquement dans le paradigme de discrimination de visages célèbres et 61 étaient significatifs uniquement dans le paradigme de discrimination de visages inconnus (**Figure 23**). On notera que les 14 contacts significatifs dans les deux paradigmes étaient quasiment tous localisés dans l'ATL gauche (n = 7) ou droit (n = 6), à l'exception d'un contact localisé dans le lobe occipital droit. L'ensemble des contacts significatifs pour chaque paradigme, indépendamment de leur significativité dans l'autre paradigme, était considéré dans les analyses.

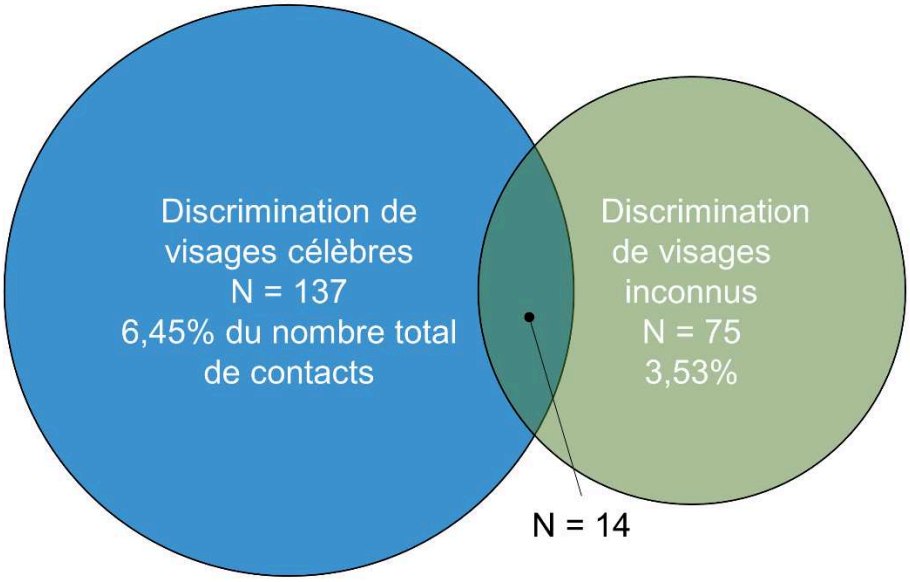


Figure 23. Répartition des contacts significatifs dans les deux paradigmes.

(a) Distribution des réponses significatives dans le VOTC et les structures médiales

Les contacts significatifs dans l'un ou l'autre paradigme étaient largement distribués (**Tableau 2**). Pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, la majorité des contacts significatifs étaient présents dans le PTL, au niveau du gyrus fusiforme et des sillons adjacents, dans l'ATL, notamment au niveau de la partie

antérieure de l'OTS et des gyri temporaux latéraux, ainsi que dans l'HIPP. En comparaison, dans le paradigme de discrimination de visages inconnus, la majorité des réponses significatives étaient présentes dans l'OCC droit, tant au niveau de la VMO que de l'IOG, dans le PTL, principalement au niveau du gyrus fusiforme latéral et son sillon adjacent, et dans l'ATL bilatéral, autour du gyrus fusiforme antérieur. Contrairement à ce qui était observé pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, très peu de contacts étaient significatifs dans l'HIPP pour le paradigme de discrimination de visages inconnus, et aucun contact significatif n'était présent dans le TP et l'AMG.

Tableau 2. Nombre de contacts présentant une réponse significative dans chaque région anatomique d'intérêt pour le paradigme de discrimination de visages célèbres et pour le paradigme de discrimination de visages inconnus.

	Visages célèbres		Visages inconnus	
	Hémisphère gauche	**Hémisphère droit**	**Hémisphère gauche**	**Hémisphère droit**
VMO	0	0	0	6
IOG	0	4	0	11
Total OCC	**0**	**4**	**0**	**17**
LFG+OTS	7	4	3	11
MFG+COS	0	8	1	0
ITG/MTG	2	5	0	3
Total PTL	**9**	**17**	**4**	**14**
antPHG	2	0	0	0
antCOS	3	3	4	3
antOTS	9	15	7	5
antFG	1	8	7	4
antITG/MTG	12	11	2	3
Total ATL	**27**	**37**	**20**	**15**
Total TP	**2**	**7**	**0**	**0**
Total AMG	**2**	**6**	**0**	**0**
Total HIPP	**10**	**16**	**1**	**4**
Total	**50**	**87**	**25**	**50**

AMG : amygdale ; antCOS : partie antérieure du sillon collatéral ; antFG : partie antérieure du gyrus fusiforme ; antITG/MTG : portion antérieure des gyri temporaux inférieur et moyen ; antOTS : partie antérieure du sillon occipito-temporal ; ATL : lobe temporal antérieur ; HIPP : hippocampe ; IOG : gyrus occipital inférieur ; ITG/MTG: gyri temporaux inférieur et moyen ; LFG+OTS : partie latérale du gyrus fusiforme et sillon occipito-temporal ; MFG+COS : partie médiale du gyrus fusiforme et sillon collatéral ; OCC : lobe occipital ; PTL : lobe temporal postérieur ; TP : pôle temporal ; VMO : région occipitale ventro-médiale.

Nous avons ensuite comparé la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans la matière grise dans chaque paradigme afin de quantifier l'implication de chaque région d'intérêt. En ce qui concerne le paradigme de discrimination de visages célèbres, les résultats étaient similaires à ceux décrits plus tôt sur l'ensemble des 55 patients, avec (1) une différence significative entre les régions d'intérêt (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP), indépendamment de l'hémisphère ($\chi(5) = 15{,}743$, $p = 0{,}008$), indiquant une plus grande proportion de contacts significatifs dans le PTL ($p = 0{,}001$) ; (2) une prédominance générale des réponses significatives dans l'hémisphère droit par rapport à l'hémisphère gauche (gauche : 50/1225, 4,1% du nombre total de contacts implantés ; droite : 87/887, 9,8% ; $\chi(1) = 27{,}815$, $p < 0{,}001$) ; et (3) une différence significative entre l'hémisphère gauche et droit dans le PTL, l'ATL et le TP (tous $p = 0{,}03$), mais seulement une tendance à une différence significative dans les trois autres régions (tous $p = 0{,}07$) (**Figure 24A**).

Au niveau du paradigme de discrimination de visages inconnus, une différence significative était également observée entre les six régions d'intérêt, indépendamment de l'hémisphère ($\chi(5) = 121{,}466$, $p < 0{,}001$), et indiquait une plus grande proportion de contacts significatifs dans l'OCC ($p < 0{,}001$) et le PTL ($p < 0{,}001$). La comparaison du nombre total de contacts significatifs dans l'hémisphère gauche et dans l'hémisphère droit montrait par ailleurs une prédominance des réponses significatives à droite (gauche : 25/1225, 2% des contacts implantés ; droite : 50/887, 5,6% ; $\chi(1) = 19{,}426$, $p < 0{,}001$). A l'échelle des régions d'intérêt, seuls l'OCC et le PTL présentaient une proportion de contacts significatifs plus importante à droite qu'à gauche (**Figure 24B**).

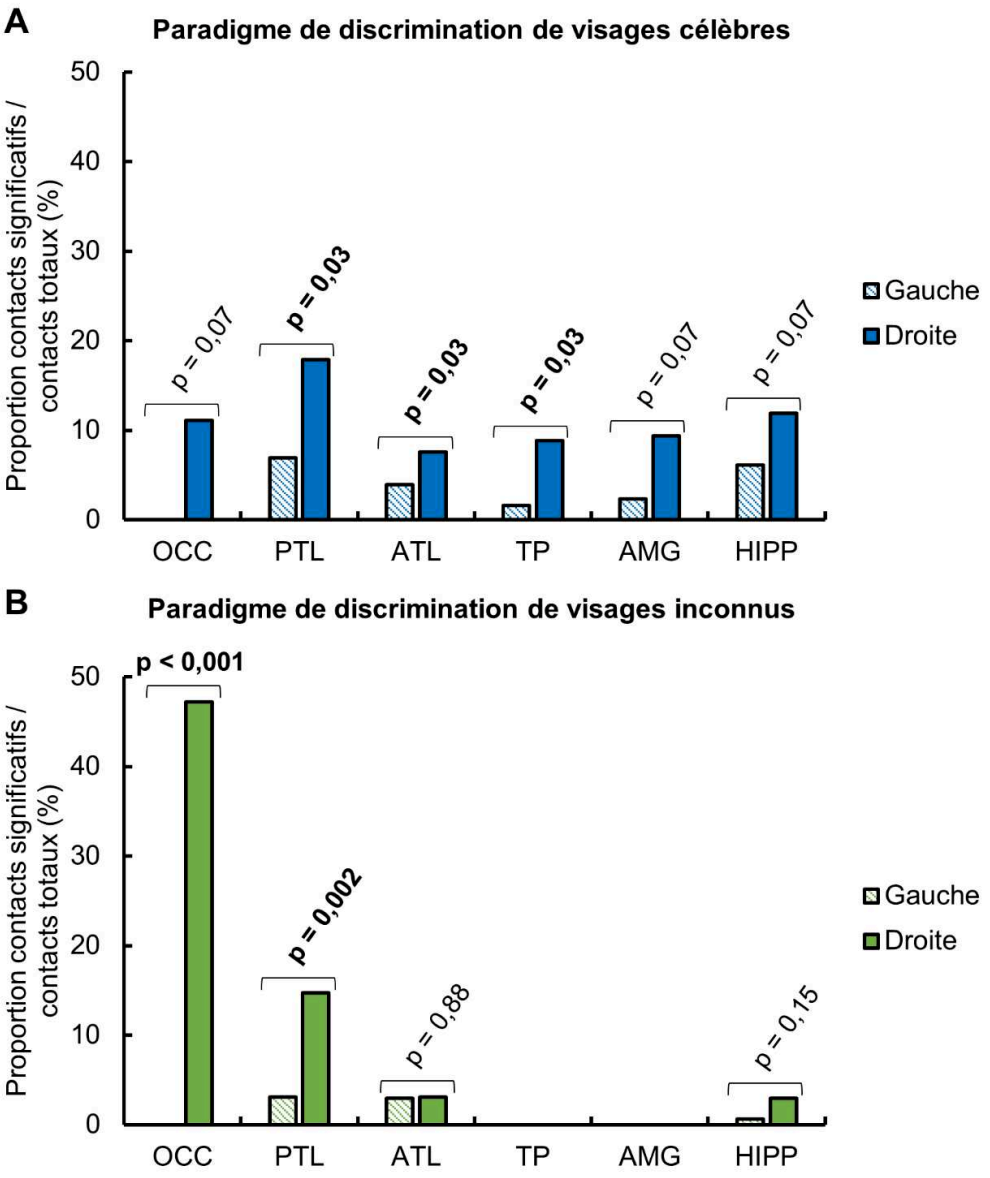


Figure 24. Proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans chaque grande région d'intérêt. A. Proportion de contacts significatifs par région dans le paradigme de discrimination de visages célèbres. Les valeurs p font référence à la comparaison des proportions dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (Khi-deux) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR, Benjamini & Hochberg, 1995). Les valeurs significatives à $p < 0,05$ sont indiquées en gras. **B.** Proportion de contacts significatifs par région pour le paradigme de discrimination de visages inconnus. Les valeurs p (corrigées par FDR) font référence à la comparaison des proportions dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région. Les valeurs significatives à $p < 0,05$ sont indiquées en gras.

Afin de déterminer si le nombre de contacts significatifs par région anatomique était significativement plus important dans un paradigme ou l'autre, nous avons comparé les proportions de contacts significatifs dans les deux paradigmes. De manière générale, le nombre de contacts significatifs dans le paradigme de discrimination de visages célèbres (137/2112, 6,5% de tous les contacts implantés) était plus important que le nombre de contacts significatifs dans le paradigme de discrimination de visages inconnus (75/2112, 3,6% ; $\chi(1) = 19{,}090$, $p < 0{,}001$). La comparaison des proportions dans chaque hémisphère a également montré un nombre plus important de contacts significatifs dans le paradigme de discrimination de visages célèbres que dans le paradigme de discrimination de visages inconnus, tant à gauche ($\chi(1) = 8{,}598$, $p = 0{,}003$) qu'à droite ($\chi(1) = 10{,}822$, $p = 0{,}001$). De plus, la comparaison des proportions dans chaque grande région anatomique (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP), indépendamment de l'hémisphère (tests du χ^2 avec correction FDR pour comparaisons multiples) a révélé un nombre plus important de contacts significatifs dans l'OCC pour le paradigme de discrimination de visages inconnus ($p = 0{,}004$), et dans l'ATL ($p = 0{,}004$), le TP ($p = 0{,}004$), l'AMG ($p = 0{,}005$) et l'HIPP ($p < 0{,}001$) pour le paradigme de discrimination de visages célèbres. Aucune différence entre les paradigmes n'était observée dans le PTL ($p = 0{,}204$).

En résumé, ces résultats montrent une distribution des contacts significatifs tout au long du VOTC, ceci pour les deux paradigmes de discrimination de visages. Cependant, plusieurs différences étaient observées selon le paradigme, avec (1) un plus grand nombre de contacts significatifs de manière générale dans le paradigme de discrimination de visages célèbres que dans le paradigme de discrimination de visages inconnus ; (2) un plus grand nombre de contacts significatifs dans l'OCC droit pour le paradigme de

discrimination de visages inconnus ; et (3) un plus grand nombre de contacts significatifs dans l'ATL, le TP, l'AMG et l'HIPP pour le paradigme de discrimination de visages célèbres.

(b) Quantification et comparaison des réponses électrophysiologiques dans les deux paradigmes

Les amplitudes à la fréquence d'intérêt étaient quantifiées en sommant les harmoniques oddball jusqu'à la fréquence de base (8 harmoniques pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, 4 harmoniques pour le paradigme de discrimination de visages inconnus), puis en corrigeant les amplitudes par soustraction de l'amplitude moyenne des points d'échantillonnage voisins. Les amplitudes à la somme des harmoniques étaient ensuite moyennées par grandes régions anatomiques d'intérêt (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP) et par hémisphère. Comme dans la partie précédente (4.3.1.), seule l'amplitude des régions contenant plus de cinq contacts significatifs était prise en compte, excluant ainsi les amplitudes moyennes du TP gauche, de l'AMG gauche et du lobe occipital bilatéral pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, et les amplitudes moyennes de l'OCC gauche, du PTL gauche, du TP bilatéral, de l'AMG bilatérale et de l'HIPP bilatéral pour le paradigme de discrimination de visages inconnus.

Pour chaque paradigme, nous avons réalisé une ANOVA à deux facteurs (Hémisphère x Régions d'intérêt) pour savoir si les amplitudes étaient différentes selon l'hémisphère ou selon la région considérée. Nous avons également réalisé des tests t à échantillons indépendants (dont les valeurs p étaient corrigées pour les comparaisons multiples par FDR) afin de comparer l'amplitude moyenne à gauche et à droite séparément pour chaque région d'intérêt dans laquelle l'amplitude moyenne des réponses était disponible dans les deux hémisphères (PTL, ATL et HIPP pour le

paradigme de discrimination de visages célèbres, ATL pour le paradigme de discrimination de visages inconnus).

Pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, l'ANOVA a montré un effet significatif de l'hémisphère ($F(1,121) = 5,919$, $p = 0,016$), avec de plus grandes amplitudes dans l'hémisphère droit, ainsi qu'un effet significatif de la région ($F(4,121) = 6,254$, $p < 0,001$), avec de plus grande amplitudes dans l'HIPP par rapport à l'ATL et au PTL ($p < 0,001$). Aucun effet d'interaction Hémisphère x Régions d'intérêt n'était observé ($F(2,121) = 1,586$, $p = 0,209$). Par ailleurs, les tests t réalisés pour comparer l'amplitude moyenne à gauche et à droite dans chaque région ont montré une absence de différence significative dans les trois régions considérées (**Figure 25A**).

Concernant le paradigme de discrimination de visages inconnus, l'ANOVA n'a montré aucun effet de l'hémisphère ($F(1,62) = 0,176$, $p = 0,676$) ni de la région d'intérêt ($F(2,62) = 0,648$, $p = 0,527$). Aucune différence gauche/droite n'était observée dans l'ATL (**Figure 25A**).

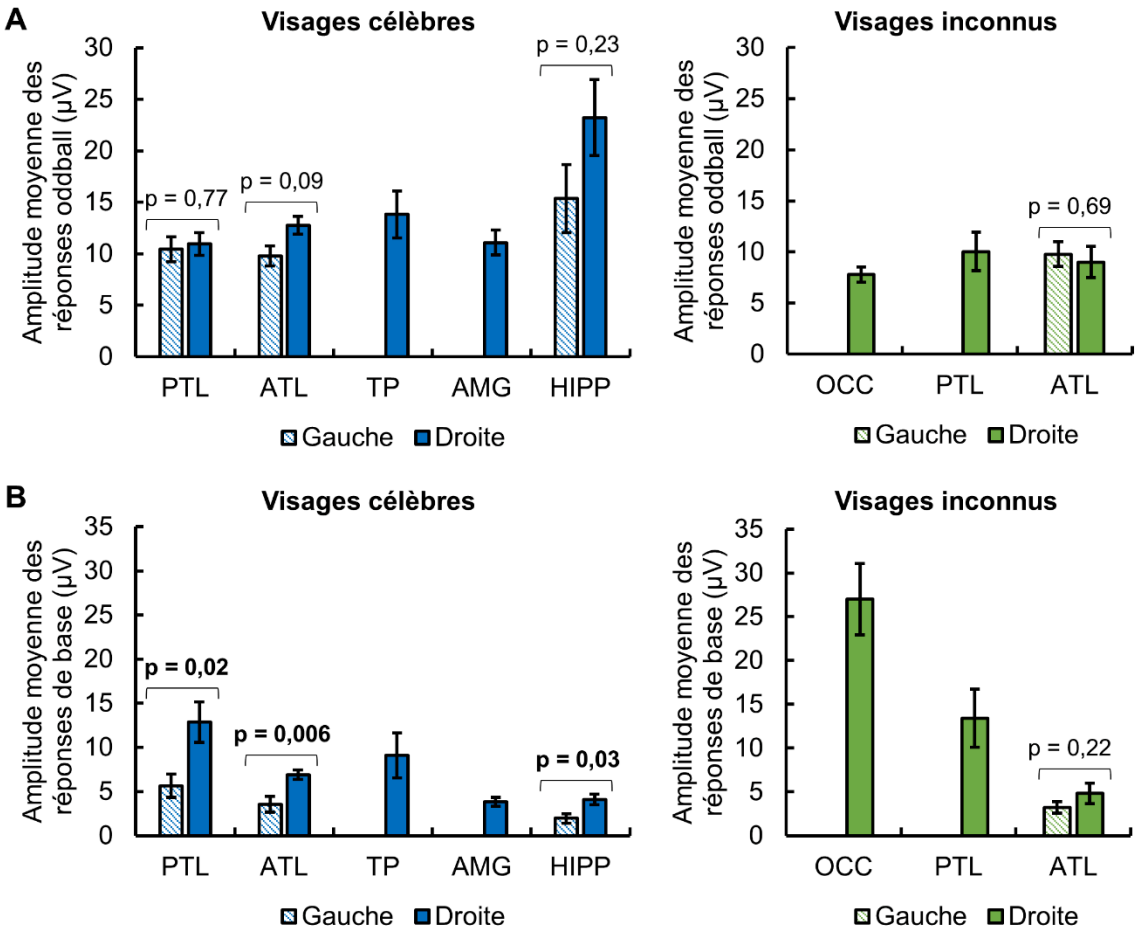


Figure 25. Quantification des amplitudes sur les contacts significatifs dans le paradigme de discrimination de visages célèbres et le paradigme de discrimination de visages inconnus. A. Amplitude moyenne des réponses à la somme des harmoniques oddball (8 harmoniques pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, 4 pour le paradigme de discrimination de visages inconnus) sur les contacts significatifs dans chaque région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit. A gauche, amplitudes moyennes par région pour le paradigme de discrimination de visages célèbres. A droite, amplitudes moyennes par région pour le paradigme de discrimination de visages inconnus. Seules les régions avec plus de cinq contacts significatifs sont considérées. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. Les valeurs p font référence à la comparaison des amplitudes dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (tests t) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR, Benjamini & Hochberg, 1995). **B.** Amplitude moyenne des réponses à la somme des huit harmoniques de base (6 Hz, 12 Hz, etc.) sur les contacts significatifs dans chaque région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit. A gauche, amplitudes moyennes par région pour le paradigme de discrimination de visages célèbres. A droite, amplitudes moyennes par région pour le paradigme de discrimination de visages inconnus. Seules les régions avec plus de cinq contacts significatifs sont considérées. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. Les valeurs p (tests t ; valeurs p corrigées pour comparaisons multiples) font référence à la comparaison des amplitudes dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région. Les valeurs p en gras indiquent une différence significative à $p < 0,05$.

Afin d'évaluer la différence d'implication des régions d'intérêt dans les réponses de synchronisation générale à la fréquence de présentation de tous les visages comparativement aux réponses plus spécifiques de discrimination d'une identité, les amplitudes à la fréquence de base étaient analysées et quantifiées sur la somme des harmoniques (8 harmoniques pour le paradigme de discrimination de visages célèbres, 4 harmoniques pour le paradigme de discrimination de visages inconnus), corrigée par soustraction de l'amplitude moyenne des points d'échantillonnage voisins.

L'ANOVA réalisée sur la fréquence de base dans le paradigme de discrimination de visages célèbres a montré un effet significatif de l'hémisphère ($F(1,121) = 16,716$, $p < 0,001$), avec de plus grandes amplitudes à droite, ainsi qu'un effet significatif de la région d'intérêt ($F(4,121) = 6,105$, $p < 0,001$), avec de plus grandes amplitudes dans le PTL par rapport à l'ATL ($p < 0,001$), à l'HIPP ($p < 0,001$) et à l'AMG ($p = 0,041$). Aucun effet d'interaction n'était observé ($F(2,121) = 1,817$, $p = 0,167$). Par ailleurs, les tests t ont montré une différence significative entre l'hémisphère gauche et droit dans les trois régions considérées (**Figure 25B**).

En ce qui concerne le paradigme de discrimination de visages inconnus, l'ANOVA à deux facteurs n'a montré aucun effet de l'hémisphère ($F(1,62) = 0,194$, $p = 0,661$) mais l'effet de la région d'intérêt était significatif ($F(2,62) = 17,806$, $p < 0,001$), avec de plus grandes amplitudes dans l'OCC par rapport à l'ATL ($p < 0,001$) et au PTL ($p = 0,002$). Aucune différence gauche/droite n'était observée dans l'ATL (**Figure 25B**).

Ainsi que précédemment décrit sur un échantillon plus large de participants, ces résultats montrent de nouveau une plus forte amplitude des réponses de discrimination des visages célèbres dans l'hippocampe. En comparaison, l'amplitude moyenne des

réponses de discrimination de visages inconnus était similaire dans les quatre régions considérées (ATL gauche et droit, PTL droit et OCC droit). On notera cependant que le faible nombre de contacts significatifs par région anatomique d'intérêt, notamment dans le paradigme de discrimination de visages inconnus, rend difficile la comparaison d'amplitudes entre les deux paradigmes.

4.4. Discussion

Dans cette étude, nous décrivons le profil de réponses électrophysiologiques évoquées par la discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus grâce à un large échantillon d'individus implantés avec des électrodes intracérébrales tout le long de la voie visuelle ventrale. Bien que certaines études intracérébrales se soient déjà intéressées aux réponses évoquées par la présentation de visages familiers dans les structures profondes, avec des résultats similaires à ceux retrouvés ici (activation plus forte des structures médiales face aux visages familiers par rapport à des visages inconnus; Seeck *et al.*, 1993; Trautner *et al.*, 2004; Dietl *et al.*, 2005; Barbeau *et al.*, 2008), notre étude est la première à montrer les réponses obtenues dans l'ensemble des structures occipito-temporales ventrales et médiales sur un aussi large échantillon.

Cette étude alliant FPVS et SEEG a ainsi mis en évidence plusieurs résultats importants : (1) le processus de discrimination de visages célèbres sollicite un réseau étendu de régions corticales ventrales et temporales médiales (incluant l'hippocampe et l'amygdale); et (2) au-delà du rôle perceptif ou mnésique habituellement associé aux lobes temporaux postérieurs ou antérieurs, le pattern de réponses observées montre une contribution non-négligeable du lobe temporal antérieur, plus particulièrement dans sa partie postérieure (voir Jacques, Rossion, *et al.*, 2020), dans la discrimination de visages

inconnus et du lobe temporal postérieur dans la discrimination de visages célèbres, suggérant un chevauchement fonctionnel dans ces régions.

4.4.1. Rôle des structures antérieures et médiales dans la discrimination entre visages familiers et visages inconnus

Nous avons montré que la discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus sollicitait un réseau étendu de régions corticales ventrales, mais aussi de structures médiales comme l'hippocampe ou l'amygdale. Bien que de précédentes études utilisant la même méthodologie pour cartographier les processus de catégorisation de visages parmi d'autres objets visuels (Jonas *et al.*, 2016; Hagen *et al.*, 2020) ou la discrimination de visages inconnus (Jacques, Rossion, *et al.*, 2020) aient aussi mis en évidence un réseau étendu de régions corticales ventrales impliquées dans ces processus, nous montrons ici une implication significative des régions temporales médiales que sont l'hippocampe et l'amygdale, ainsi que des régions temporales polaires (antérieures à une coordonnée Talairach y d'environ 0), régions qui n'étaient pas considérées dans ce type d'études jusqu'à présent. Plusieurs réponses intracérébrales significatives étaient ainsi observées dans ces régions (**Figure 20**), avec une proportion plus élevée dans l'hémisphère droit, malgré la présence de réponses dans les deux hémisphères. Par ailleurs, la comparaison des proportions de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans ces régions entre le paradigme de discrimination de visages célèbres et le paradigme de discrimination de visages inconnus a montré une plus forte concentration de réponses dans ces régions pour le paradigme impliquant des visages célèbres, suggérant leur plus forte sollicitation lors de la présentation de visages familiers. De plus, l'amplitude des réponses observées dans l'hippocampe, l'amygdale et le pôle temporal de l'hémisphère droit montrait un effet

d'inversion significatif, avec une différence Endroit – Envers statistiquement supérieure à 0, confirmant ainsi que les réponses obtenues à la fréquence de discrimination des visages célèbres n'étaient pas dues aux caractéristiques visuelles des stimuli oddball. A l'inverse, l'amplitude des réponses observées dans l'hippocampe et le pôle temporal de l'hémisphère gauche – l'amplitude moyenne des réponses dans l'amygdale gauche n'était pas considérée en raison d'un trop faible nombre de contacts significatifs – ne montrait aucun effet d'inversion entre les conditions Endroit et Envers, suggérant une probable origine visuelle de bas niveau de ces réponses temporales polaires et médiales gauches.

Nous discuterons ici du rôle de chacune des quatre régions temporales antérieures et médiales mises en évidence dans notre étude comme contribuant au processus de discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus.

(a) Rôle de l'hippocampe

Notre étude rapporte des réponses électrophysiologiques claires lors de la présentation périodique de visages célèbres parmi des visages inconnus dans l'hippocampe de participants implantés avec des électrodes intracérébrales. Ces réponses étaient présentes de manière bilatérale, bien qu'avec une plus forte proportion dans l'hémisphère droit. Par ailleurs, l'amplitude moyenne des réponses à la fréquence de discrimination de visages familiers était maximale dans l'hippocampe, notamment droit, renforçant l'importance de cette région au sein du réseau cérébral répondant aux visages célèbres.

Nos résultats sont concordants avec ceux de précédentes études en potentiels évoqués intracérébraux ayant démontré une plus forte amplitude de la réponse évoquée par des visages célèbres que de celle évoquée par des visages inconnus dans cette région (Seeck *et al.*, 1993; Trautner *et al.*, 2004; Dietl *et al.*, 2005; Barbeau *et al.*, 2008),

de manière bilatérale bien qu'avec une prédominance droite dans le cas où la latéralisation était considérée (Barbeau *et al.*, 2008). De plus, une activation plus importante de l'hippocampe est également fréquemment retrouvée pour les visages célèbres comparativement à d'autres visages moins familiers (nouvellement appris ou totalement inconnus) dans de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle (Leveroni *et al.*, 2000; Bernard *et al.*, 2004; Ishai *et al.*, 2005; Elfgren *et al.*, 2006; Trinkler *et al.*, 2009; Barense *et al.*, 2011) ; toutefois, une importante variabilité est observée au niveau de la latéralisation de cette activation hippocampique, parfois bilatérale (Ishai *et al.*, 2005; Trinkler *et al.*, 2009; Barense *et al.*, 2011), limitée à un hémisphère (Bernard *et al.*, 2004; Elfgren *et al.*, 2006) ou variant selon le type de visages contrastés avec les visages célèbres (activation gauche pour un contraste visages célèbres / visages nouvellement appris, et droite pour un contraste visages célèbres / visages inconnus; Leveroni *et al.*, 2000). Notre étude supporte l'idée d'une implication bilatérale de l'hippocampe, quoique prédominante dans l'hémisphère droite, dans le processus de discrimination d'un visage familier parmi des visages inconnus.

Cette réponse significative de nombreux contacts hippocampiques lors de l'apparition de visages célèbres supporte le rôle de cette structure dans l'activation de représentations en mémoire épisodique. Classiquement associé à cette fonction mnésique à long terme impliquant la création, le maintien et la récupération d'associations entre concepts et contextes (Tulving & Markowitsch, 1998; Squire *et al.*, 2004; Squire & Wixted, 2011; Eichenbaum *et al.*, 2012; Quian Quiroga, 2016), le rôle de l'hippocampe ne se limite toutefois pas à cette seule fonction. Nos résultats concordent en effet avec d'autres études montrant une implication de l'hippocampe dans l'activation de connaissances préexistantes concernant les stimuli présentés (Trinkler *et al.*, 2009;

Ramon *et al.*, 2015; voir également la revue de Duff *et al.*, 2020 sur le rôle de l'hippocampe dans la mémoire sémantique).

(b) Rôle de l'amygdale

Autre structure du lobe temporal médial enregistrée dans notre étude, l'amygdale semble également jouer un rôle important dans la reconnaissance des visages familiers. Une étude précoce en EEG intracérébral rapporte ainsi une plus forte amplitude de la réponse évoquée dans l'amygdale droite par la présentation de visages célèbres, comparativement à la présentation de visages inconnus (Seeck *et al.*, 1993). Certaines études en neuroimagerie fonctionnelle mettent également en évidence une activation significative de cette région, avec prédominance droite, lors de la présentation de visages célèbres (Ishai *et al.*, 2002, 2005; Avidan *et al.*, 2014), tandis que d'autres montrent une modulation de l'activité de cette région selon le niveau de familiarité (Dubois *et al.*, 1999; Gobbini *et al.*, 2004; Pierce *et al.*, 2004; Ishai *et al.*, 2005; Sugiura *et al.*, 2011; Ramon *et al.*, 2015).

Région à part entière dans le modèle de reconnaissance des visages familiers de Gobbini et Haxby (2007), l'amygdale est classiquement considérée comme ayant un rôle clé dans la réponse émotionnelle et la modulation de l'attention et de la vigilance face aux stimuli rencontrés (Davis & Whalen, 2001; Adolphs, 2003; Costafreda *et al.*, 2008; Santos *et al.*, 2011; Todorov, 2012). Nos résultats montrant une réponse différenciée pour les visages célèbres par rapport aux visages inconnus dans cette région sont concordants avec les précédentes études s'étant intéressées au rôle de l'amygdale et soutiennent l'idée d'une modulation de l'activité de l'amygdale, notamment droite, selon la familiarité du visage présenté et donc sa pertinence pour l'individu. L'absence complète de réponses significatives dans l'amygdale à la fréquence de changement d'identité dans le paradigme de discrimination de visages inconnus renforce également cette hypothèse.

(c) Rôle du pôle temporal

Jusqu'à présent, la contribution du pôle temporal dans les études de cartographie fonctionnelle du cortex occipito-temporal ventral couplant SEEG et FPVS n'a été que peu explorée, cette région n'étant souvent pas incluse dans les analyses (Jonas *et al.*, 2016; Lochy *et al.*, 2018; Hagen *et al.*, 2020). La seule étude ayant analysé les réponses dans cette région lors de la discrimination individuelle de visages inconnus (paradigme identique au paradigme de discrimination de visages inconnus tel que décrit dans notre étude ; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020) rapporte seulement quelques rares réponses significatives, avec 10 contacts répondant à la fréquence de discrimination de visages inconnus dans le TP gauche, et 4 contacts dans le TP droit, chez seulement 3 patients différents malgré un large échantillon de 69 participants. Ces résultats concordent avec notre étude dans laquelle l'administration de ce même paradigme de discrimination de visages inconnus chez 30 patients n'a évoqué aucune réponse significative dans le pôle temporal malgré le nombre élevé de contacts implantés dans cette structure. A l'inverse, plusieurs réponses significatives étaient observées à la fréquence de discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus, avec une vingtaine de réponses dans le pôle temporal bilatéral (avec prédominance droite) chez neuf participants différents parmi un échantillon de 55, et une dizaine de réponses chez quatre participants différents parmi un échantillon plus réduit de 30. Nos résultats semblent ainsi suggérer que les structures temporales polaires, avec prédominance droite, jouent un rôle important dans la reconnaissance de visages familiers.

En accord avec nos résultats, de nombreuses études rapportent une implication significative du pôle temporal lors de la reconnaissance de visages familiers, la plus précoce étant celle de Sergent et collaborateurs (1992) qui ont montré une activation plus importante du pôle temporal bilatéral en TEP lors d'une tâche de familiarité des visages

que lors d'une tâche de discrimination du genre de visages inconnus. Par la suite, d'autres études en neuroimagerie fonctionnelle ont retrouvé des résultats similaires, montrant une implication plus forte du pôle temporal lors de la présentation de visages familiers comparativement à d'autres stimuli (principalement des visages inconnus; Nakamura *et al.*, 2000; Pourtois *et al.*, 2005; Barense *et al.*, 2011; Gesierich *et al.*, 2012; Von Der Heide *et al.*, 2013; Blank *et al.*, 2014; McLelland *et al.*, 2014; Chedid *et al.*, 2016; voir aussi Rice, Hoffman, *et al.*, 2018), avec une latéralisation pouvant varier selon l'étude (droite: Nakamura *et al.*, 2000; Pourtois *et al.*, 2005; Blank *et al.*, 2014; bilatérale: Barense *et al.*, 2011; McLelland *et al.*, 2014; Chedid *et al.*, 2016; gauche: Gesierich *et al.*, 2012; Von Der Heide *et al.*, 2013). De manière plus spécifique, le type de tâches utilisées est un élément crucial à prendre en compte lors de la latéralisation des fonctions temporaux polaires, puisque le rôle du pôle temporal gauche a souvent été mis en lien avec la dénomination de noms propres (visages familiers mais aussi voix familières, monuments célèbres, etc.) (Damasio *et al.*, 1996, 2004; Grabowski *et al.*, 2001, 2003; Tsukiura *et al.*, 2002; Griffith *et al.*, 2006; Tranel, 2006, 2009; Semenza, 2011; Waldron *et al.*, 2014; Abel *et al.*, 2015; Brédart, 2017; Borghesani *et al.*, 2019), alors que le rôle du pôle temporal droit, bien que moins clairement défini[4], est souvent associé aux tâches de familiarité et de reconnaissance de personnes célèbres de manière plus générale (Tranel *et al.*, 1997;

[4] On notera ici que la frontière entre TP et ATL est parfois floue selon les articles (certains auteurs englobent ainsi ces deux structures anatomiques sous la seule dénomination de lobe temporal antérieur), et varie grandement d'une étude à l'autre, ce qui peut conduire à des confusions lors de la distinction du rôle de l'une et l'autre structure. Nous rappelons ici que le pôle temporal tel que décrit dans notre étude est défini comme étant antérieur au limen insulae sur une coupe coronale (coordonnées Talairach y d'environ 0).

Joubert *et al.*, 2006; Busigny *et al.*, 2009; Hailstone *et al.*, 2011; Ranieri *et al.*, 2015; Cosseddu *et al.*, 2018; Pisoni *et al.*, 2020).

Nos résultats supportent cette hypothèse de l'implication du pôle temporal droit dans la capacité à identifier un visage comme familier, sans même qu'il soit nécessaire d'effectuer une tâche explicite puisque les participants de notre étude devaient simplement réaliser une tâche de fixation de croix. La présence de réponses significatives dans le pôle temporal gauche doit quant à elle être considérée prudemment puisque ces réponses montraient un pattern d'amplitudes supérieures en condition Envers par rapport à la condition Endroit, favorisant l'hypothèse d'une contribution visuo-perceptive aux réponses observées dans cet hémisphère (voir également Olson *et al.*, 2015 pour une étude de cas rapportant un lien entre lésion unilatérale impliquant le pôle temporal et la partie antérieure des gyri temporaux gauches et troubles de discrimination visuelle).

(d) Rôle du cortex temporal antérieur ventral

En plus de ces trois régions, nous avons également montré une implication de l'ATL (d'environ -40 à 0 en coordonnées Talairach y) dans la discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus. De manière similaire à ce qui était observé pour les structures temporales polaires et médiales, cette réponse de l'ATL apparaissait plus importante dans le paradigme mettant en jeu des visages célèbres que dans le paradigme impliquant uniquement des visages inconnus. Une différence significative était ainsi observée entre les deux paradigmes au niveau de la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts enregistrés dans cette région. Ces résultats sont en accord avec les précédentes études montrant une forte implication de l'ATL lors de tâches impliquant des visages familiers (Sergent *et al.*, 1992; Brambati *et al.*, 2010; Nielson *et al.*, 2010; Sugiura *et al.*, 2011; Von Der Heide *et al.*, 2013; Ramon *et al.*, 2015; Chedid *et al.*, 2016; Visconti di Oleggio Castello *et al.*, 2017; voir aussi Rice, Hoffman, *et*

al., 2018), en lien avec le rôle communément attribué à cette structure cérébrale dans l'association entre le percept visage et les connaissances sémantiques qui y sont associées (Gobbini & Haxby, 2007; Collins & Olson, 2014; Duchaine & Yovel, 2015).

Bien que des réponses significatives de discrimination de visages célèbres aient été observées dans les deux hémisphères, leur proportion par rapport au nombre total de contacts implantés était significativement plus élevée à droite, en accord avec la prédominance droite du réseau de reconnaissance des visages (Rossion, 2014a; Duchaine & Yovel, 2015; Jonas, 2016). Toutefois, un effet d'inversion significatif était observé de manière bilatérale dans cette région, suggérant une contribution de haut niveau (au-delà des caractéristiques visuelles des images) dans les deux lobes temporaux antérieurs. Cette hypothèse concorde avec l'idée d'une implication bilatérale des lobes temporaux antérieurs dans la représentation des connaissances sémantiques associées à la reconnaissance de visages familiers (Olson *et al.*, 2013; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018), rapprochant nos résultats du modèle hub-and-spoke de l'organisation en mémoire sémantique (voir partie 1.2.2.).

De manière intéressante, les quatre régions davantage impliquées dans la discrimination des visages familiers parmi des visages inconnus que dans la discrimination de l'identité de visages inconnus (hippocampe, amygdale, pôle temporal et cortex temporal antérieur ventral) se superposent aux régions cérébrales impliquées dans les représentations sémantiques, épisodiques et affectives (Gobbini *et al.*, 2004; Olson *et al.*, 2013; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018), renforçant l'idée d'une différence cérébrale entre reconnaissance de visages familiers et inconnus qui s'étend au-delà des représentations purement visuelles et met en jeu un large ensemble de fonctions de haut niveau.

4.4.2. Distribution temporale postérieure et antérieure des réponses de discrimination de visages familiers ou inconnus

(a) Le lobe temporal antérieur est impliqué dans la discrimination individuelle des visages

Nos résultats ont montré une incursion des réponses de discrimination de visages inconnus dans la partie postérieure du lobe temporal antérieur bilatéral (principalement entre y = -20 et -40), avec plusieurs réponses significatives enregistrées dans cette région, et notamment dans le gyrus fusiforme antérieur. Notre étude réplique ainsi les résultats obtenus lors d'une récente cartographie fonctionnelle alliant SEEG et FPVS et utilisant le même paradigme sur un plus large échantillon de 69 patients (Jacques, Rossion, *et al.*, 2020).

Alors que de plus en plus d'études rapportent une réponse sélective aux visages (par rapport à d'autres objets visuels) dans le cortex temporal antérieur (Tsao *et al.*, 2008; Rajimehr *et al.*, 2009; Rossion, Hanseeuw, *et al.*, 2012; Pyles *et al.*, 2013; Zhen *et al.*, 2015; Expérience 2 dans Harry *et al.*, 2016; Jonas *et al.*, 2016; Gao *et al.*, 2018; Hagen *et al.*, 2020), les études montrant une implication de cette structure dans la discrimination individuelle de visages inconnus restent plus rares, en partie car la contribution de l'ATL est souvent sous-estimée dans les approches par IRMf, en raison des artefacts magnétiques causés par les canaux auditifs à proximité (Axelrod & Yovel, 2013; Rossion *et al.*, 2018). Renforçant cette idée, plusieurs études en IRMf ayant trouvé des réponses de discrimination individuelle de visages inconnus antérieurement aux régions temporales habituellement rapportées (i.e., antérieurement au gyrus fusiforme postérieur et moyen) rapportaient un pic d'activation proche du pôle temporal (coordonnée Talairach y environ supérieure à 0), passant sous silence tout un pan du lobe temporal antérieur. C'est ainsi

le cas de l'étude de Nasr & Tootell (2012) ayant comparé les réponses de discrimination individuelle de visages inconnus aux réponses de discrimination individuelle de maisons et qui rapporte une activation temporale antérieure plus forte pour la tâche de discrimination de visages au niveau des coordonnées y = -8 (hémisphère gauche) et y = -3 (hémisphère droit). C'est également le cas des études de Kriegeskorte *et al.* (2007), Goesaert et Op de Beeck (2013) ou Anzellotti *et al.* (2014) ayant utilisé une approche par MVPA (multivoxel pattern analysis) en IRMf pour distinguer les patterns d'activation cérébrale en lien avec différentes identités faciales inconnues et qui ont rapporté des réponses de discrimination individuelle au niveau des régions temporales proches du pôle ou en son sein (coordonnées y = 2 pour la première étude, y = -11 pour la deuxième[5], et y = 2 à 11 pour la troisième).

Quelques autres études en IRMf utilisant une approche MVPA ont toutefois montré l'implication de structures davantage postérieures au sein du lobe temporal antérieur lors de la discrimination d'identités faciales inconnues, s'approchant de celles identifiées dans notre étude (de y = -39 à -19 selon l'étude), bien que plus médiales, et suggérant une réponse différenciée de cette région selon l'identité faciale présentée (Nestor *et al.*, 2011, 2016).

En accord avec cela, certaines études ont montré qu'une lésion unilatérale du lobe temporal antérieur pouvait entraîner des troubles de discrimination individuelle de visages inconnus (Fox *et al.*, 2011; Busigny *et al.*, 2014; Olson *et al.*, 2015). Une récente étude a également montré des difficultés d'appariement de visages inconnus chez des patients ayant entrepris une lobectomie temporale antérieure unilatérale (Rice, Caswell, Moore,

[5] De manière générale, dans les cas où les coordonnées indiquées dans l'article étaient localisées dans l'espace MNI, nous les avons converties dans l'espace Talairach afin de pouvoir les comparer à nos coordonnées. Pour cela, nous avons utilisé l'outil en ligne BioImage Suite (Yale, USA) : https://bioimagesuiteweb.github.io/webapp/

Hoffman, *et al.*, 2018), suggérant un rôle important de cette structure dans la discrimination d'identités faciales.

Dans l'ensemble, ces résultats ont conduit certains auteurs à postuler un rôle du lobe temporal antérieur en tant qu'interface liant les représentations perceptives de l'identité avec les représentations sémantiques (Collins & Olson, 2014; Collins *et al.*, 2016; voir également Duchaine & Yovel, 2015). Bien qu'une contribution des représentations sémantiques soit peu probable dans notre paradigme n'impliquant que des visages inconnus, par nature dépourvus de ce type de représentations, nos résultats confirment au moins un aspect de cette hypothèse, celui du rôle des structures temporales antérieures dans la mise en œuvre de représentations perceptives de l'identité, en probable collaboration avec les structures plus postérieures du réseau de traitement des visages qui y sont étroitement connectées (Pyles *et al.*, 2013; Grill-Spector *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2020).

(b) Le lobe temporal postérieur joue un rôle dans la reconnaissance de visages familiers

Bien que le paradigme de discrimination de visages célèbres sollicite davantage les structures antérieures et médiales que le paradigme de discrimination de visages inconnus, plusieurs réponses significatives étaient également observées dans des structures plus postérieures, notamment dans le gyrus fusiforme et ses sillons adjacents. De manière plus surprenante, c'est également dans cette région temporale postérieure droite que la plus forte proportion de contacts significatifs par rapport au nombre de contacts implantés était observée, suggérant une forte réponse au contraste familier / inconnu dans cette région.

Etonnamment, les quelques rares études en potentiels évoqués intracérébraux à avoir étudié les réponses face aux visages familiers et inconnus n'ont rapporté aucune différence électrophysiologique entre ces deux types de stimuli dans le gyrus fusiforme postérieur et moyen (Barbeau *et al.*, 2008) ou sur des sites spécifiques aux visages dans le lobe temporal ventral (Puce *et al.*, 1999). C'est également le cas de certaines études en neuroimagerie fonctionnelle qui n'ont observé aucune différence d'activation en fonction de la familiarité dans cette région (Gorno-Tempini *et al.*, 1998, 2001; Ramon *et al.*, 2015). En revanche, plusieurs autres études en TEP ou IRMf ont rapporté une activation plus forte pour des visages familiers (célèbres ou personnellement familiers) que pour des visages inconnus dans le lobe temporal postérieur, et plus précisément dans le gyrus fusiforme postérieur ou moyen (région anatomique) ou dans la FFA (région fonctionnelle) (Sergent *et al.*, 1992; Eger *et al.*, 2005; Ewbank & Andrews, 2008; Weibert & Andrews, 2015; Weibert *et al.*, 2016; Visconti di Oleggio Castello *et al.*, 2017), ou inversement une activation plus forte pour des visages inconnus que pour des visages nouvellement familiers (Leveroni *et al.*, 2000; Rossion *et al.*, 2001; Rossion, Schiltz, *et al.*, 2003; voir également Natu & O'Toole, 2011 pour une revue sur les régions cérébrales en lien avec le traitement de visages familiers et inconnus). Nos résultats sont en accord avec les études montrant une réponse différenciée selon la familiarité du visage présenté, dans le sens d'une activation plus forte lorsque la familiarité augmente.

Toutefois, on ne peut écarter la possibilité que les réponses de discrimination à la fréquence d'apparition des visages célèbres soient dues à d'autres facteurs que la seule familiarité. En effet, le paradigme de discrimination de visages célèbres est caractérisé par la répétition d'une même identité célèbre (bien que présentée sous différents points de vue, conditions d'éclairage, expressions faciales, etc…) tous les neuf items, ce qui

rend possible le fait que la réponse à la fréquence oddball soit en partie expliquée par la survenue périodique de la même identité faciale, qu'elle soit familière ou non. De manière intéressante, une récente étude en EEG de scalp et FPVS a utilisé un paradigme similaire à celui présenté dans notre étude, dans lequel différents visages inconnus étaient présentés à une fréquence de 6 Hz tandis que différentes images du même visage apparaissaient périodiquement tous les sept items (Campbell *et al.*, 2020). Les auteurs faisaient varier la familiarité du visage présenté à la fréquence oddball, en montrant soit un visage inconnu, un visage personnellement familier (un ami du participant) ou le visage du participant lui-même. Cette étude a montré une réponse périodique significative à la fréquence de présentation de la même identité faciale (6 Hz / 7 = 0,86 Hz) dans la région occipito-temporale droite, peu importe sa familiarité, suggérant qu'il est possible d'observer une réponse en lien avec la reconnaissance périodique de la même identité faciale, même lorsque celle-ci n'était pas familière. Par ailleurs, l'amplitude des réponses augmentaient avec la familiarité du visage, laissant supposer une probable combinaison entre discrimination individuelle et familiarité dans l'origine des réponses à la fréquence odbball dans ce type de paradigme. On notera cependant un biais important dans cette étude de Campbell et collaborateurs car, bien que différentes images du même visage aient été utilisées en tant que stimuli oddball, les photographies étaient toutes prises le même jour, ne permettant pas d'exclure un effet dû à des caractéristiques visuelles de bas niveau (similarité des vêtements ou de la coupe de cheveux par exemple).

En conclusion, l'interprétation la plus plausible de nos résultats montrant une proportion importante de réponses significatives dans le lobe temporal postérieur droit serait donc que cette région est à la fois capable de discriminer des identités faciales différentes (Ewbank & Andrews, 2008; Axelrod & Yovel, 2015; Weibert & Andrews, 2015;

Weibert *et al.*, 2016; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020) mais aussi de moduler sa réponse selon la familiarité des visages (Verosky *et al.*, 2013; Natu & O'Toole, 2015; Weibert & Andrews, 2015; Weibert *et al.*, 2016; Visconti di Oleggio Castello *et al.*, 2017).

4.4.3. Limitations potentielles et futures extensions

Ainsi que discuté ci-dessus, le paradigme de discrimination de visages célèbres tel qu'il a été conçu en présentant de manière périodique différentes images de la même identité célèbre permet difficilement de distinguer la part de réponses provenant des processus de discrimination individuelle de l'identité de celle provenant des processus de familiarité. Afin de s'assurer que les réponses à la fréquence oddball ne soient pas dues uniquement à l'apparition périodique de la même identité faciale, il serait nécessaire d'étudier la localisation des réponses intracérébrales dans un paradigme similaire mais dans lequel les stimuli oddball seraient différentes identités célèbres et non pas une seule. Un tel paradigme a déjà fait l'objet d'une expérience en EEG de scalp (Yan & Rossion, en révision) et a déjà commencé à être testé auprès de participants implantés en SEEG, ce qui permettra à terme d'éclaircir ce point.

Une autre critique qui pourrait être faite à cette étude repose sur la comparaison des réponses au paradigme de discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus avec les réponses à un paradigme de discrimination impliquant uniquement des visages inconnus. En effet, dans le premier paradigme, la réponse périodique repose sur le contraste entre plusieurs identités faciales inconnues présentées en stimuli de base et une unique identité faciale célèbre présentée en stimulus oddball, alors que dans le second paradigme, la réponse périodique repose sur la suppression de l'adaptation à une identité inconnue par la survenue de différentes identités inconnues. De plus, les stimuli utilisés dans chaque paradigme diffèrent de manière importante, avec des photographies

naturelles et très variables dans l'un, et des photographies standardisées et sans éléments faciaux externes dans l'autre. Bien que cette comparaison ne soit pas idéale, elle a le mérite de mettre en évidence les régions qui sont uniquement activées lorsque des visages familiers sont impliqués (régions temporales antérieures et médiales) et permet déjà d'observer une certaine distinction dans le pattern de réponses cérébrales face à l'un ou l'autre paradigme. Dans le but d'étudier une éventuelle différence dans la réponse des régions cérébrales selon la familiarité du visage, il serait intéressant de contraster, au sein d'une même séquence de stimulation visuelle rapide, différentes identités faciales avec un niveau de familiarité similaire. C'est le projet du paradigme Familiarity Generalization qui a été développé au cours de la thèse et dont la collecte de données en SEEG a déjà commencé. Ce paradigme consiste à présenter différentes photographies naturelles et variables du même visage à une fréquence rapide de 6 Hz, et à faire apparaître périodiquement le visage d'une autre identité partageant des traits physiques similaires (même âge, même genre, couleur et coupe de cheveux similaire). Dans une condition, tous les visages présentés sont célèbres, tandis que dans l'autre, tous les visages présentés sont inconnus. Déjà testé en EEG de scalp sur 14 participants, ce paradigme montre une importante différence dans la réponse de discrimination de l'identité selon la familiarité des visages présentés, avec une réduction significative de l'amplitude des réponses à la fréquence oddball dans la condition avec les visages inconnus, comparativement à la condition avec les visages célèbres.

Par ailleurs, bien que notre paradigme utilise essentiellement des visages familiers célèbres, il pourrait être intéressant d'étudier différents niveaux de familiarité, comprenant des visages personnellement familiers ou des visages familiarisés au cours de la démarche expérimentale (voir Ramon & Gobbini, 2018; Campbell *et al.*, 2020). L'un des principaux avantages des visages célèbres est qu'ils permettent d'avoir un large set de

stimuli faciles à constituer via Internet et qui soit identique pour tous les participants d'une même culture. Les visages célèbres ont cependant pour inconvénient que leurs représentations perceptives soient limitées à ce qui est montré dans les médias, et que par conséquent d'importantes variabilités interindividuelles puissent être observées dans le degré de familiarité avec un visage selon l'exposition du participant aux médias. Dans cette étude, la familiarité des participants avec les visages célèbres était évaluée au moyen d'un questionnaire afin de réduire ce biais.

Enfin, de prochaines études devront s'intéresser au décours temporel des processus évalués ici, afin de clarifier la contribution des régions sollicitées, et notamment évaluer dans quelle mesure la réponse des régions temporales postérieures est dépendante de facteurs top-down.

5. ETUDE DES MECANISMES D'ASSOCIATION ENTRE UN VISAGE ET UN NOM EN EEG DE SCALP ET EN SEEG

Nous avons vu dans le chapitre précédent que la présentation périodique d'un visage familier parmi des visages inconnus induisait une réponse électrophysiologique de discrimination à la fréquence d'apparition de l'identité familière dans plusieurs régions du VOTC, et notamment dans les structures temporales antérieures et médiales. Toutefois, la reconnaissance d'un visage se fait rarement de manière isolée : lorsque nous percevons le visage d'une identité connue, les informations sémantiques la concernant, et notamment son nom, vont (dans la majorité des cas) nous revenir automatiquement à l'esprit. Avec cette étude, nous avons voulu aller plus loin que la simple familiarité visuelle pour un visage célèbre détecté parmi des visages inconnus, et nous nous sommes donc intéressés à l'étude des mécanismes d'association entre un visage célèbre et son nom.

Cette partie fait l'objet d'un article publié dans PLoS Biology (voir ci-dessous).

Introduction

Associer le visage d'une personne familière avec son nom est une activité quotidienne et automatique dans la plupart des cas. C'est toutefois un processus cognitif difficile, souvent vulnérable à des oublis ou confusions, même dans la population neurotypique. Il arrive ainsi fréquemment que le nom d'une personne ne puisse être retrouvé immédiatement, voire confondu avec celui d'une autre, d'autant plus chez le sujet vieillissant (Young *et al.*, 1985; Burke *et al.*, 1991; Evrard, 2002; Brédart, 2016, 2017; Kljajevic & Erramuzpe, 2018). De plus, cette capacité à associer un nom à un visage se trouve fréquemment altérée dans la population neurologique (Lucchelli & De Renzi, 1992;

Fukatsu *et al.*, 1999; Milders *et al.*, 1999; Miceli *et al.*, 2000; Martins & Farrajota, 2007; Calabria *et al.*, 2012; Busigny *et al.*, 2015; Papagno *et al.*, 2016).

Toutefois, les bases cérébrales de ce mécanisme d'association visage-nom sont encore largement méconnues, principalement parce que ces deux stimuli ont plus souvent été étudiés de manière séparée que combinée. Au-delà des études ayant démontré des régions communes d'activation pour les visages et les mots, en plus des régions spécialisées dans le traitement de l'un ou l'autre de ces stimuli (Gorno-Tempini *et al.*, 1998; Nielson *et al.*, 2010; Chedid *et al.*, 2016; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018), ce qui est nécessaire désormais est de savoir si certaines régions cérébrales procèdent à une *intégration* de ces deux types de stimuli en une représentation partagée, transmodale.

Dans cette étude (Volfart, Jonas, Maillard, Colnat-Coulbois, *et al.*, 2020), nous avons utilisé un paradigme FPVS couplé à l'enregistrement de l'activité cérébrale en EEG de scalp et en SEEG pour évaluer les réponses d'intégration visage-nom de manière combinée. Pour cela, plusieurs expériences ont été réalisées.

La première expérience, testée chez 12 sujets en EEG de scalp, avait pour objectif de vérifier la validité du paradigme et savoir si les réponses cérébrales d'association visage-nom pouvaient être capturées par ce type d'approche. L'expérience consistait à présenter le visage (différentes photographies) et le nom écrit (plusieurs polices et couleurs d'écriture) d'une identité célèbre (identité de base) à une fréquence visuelle rapide (4 Hz). Tous les sept stimuli (4 Hz / 7 = 0,571 Hz), une autre identité célèbre était présentée, que ce soit sous forme de visage ou de nom (condition Face Name). L'hypothèse sous-jacente était que, si le visage et le nom d'une identité familière sont automatiquement intégrés en une représentation commune dans le cerveau, alors la survenue d'une identité différente devrait rompre cette intégration et évoquer une réponse électrophysiologique à la fréquence du changement, soit 0,571 Hz. Cette expérience a

montré la validité du paradigme et révélé d'importantes réponses électrophysiologiques à la fréquence de changement d'identité, suggérant l'intégration automatique des visages et noms appartenant à l'identité de base.

La deuxième expérience visait à répliquer les résultats de la première, tout en ajoutant deux conditions contrôles pour s'assurer que la réponse électrophysiologique à la fréquence de changement d'identité ne soit pas uniquement due à une irrégularité statistique dans la présentation de l'un ou l'autre type de stimuli. Ces conditions contrôles consistaient à remplacer les noms de l'identité de base par d'autres noms d'identités célèbres pour évaluer la contribution des réponses spécifiques à la modalité « visages » au sein de la réponse d'intégration visage-nom (condition Face Only), ou à remplacer les visages de l'identité de base par d'autres visages pour évaluer la contribution des réponses spécifiques à la modalité « noms » (condition Name Only). L'hypothèse sous-jacente était la suivante : si l'association visage-nom résulte uniquement de l'activation conjointe de régions spécifiques à une modalité, alors l'activité électrophysiologique dans la condition Face Name devrait être égale à la somme de l'activité dans les conditions Face Only et Name Only ; si, au contraire, l'association visage-nom repose sur l'activation de régions communes en plus des régions spécifiques à une modalité, alors l'activité dans la condition Face Name devrait être supérieure à la somme de l'activité dans les conditions Face Only et Name Only. Cette deuxième expérience, menée chez 20 participants en EEG de scalp, a permis de répliquer les résultats de la première expérience, avec de fortes réponses dans la condition Face Name, et a montré qu'environ un tiers de la réponse EEG enregistrée dans la condition Face Name au niveau de la région occipito-temporale gauche ne pouvait être expliquée par la somme de l'activité dans les conditions contrôles. De plus, l'administration de cette expérience chez sept participants implantés en SEEG dans l'hémisphère gauche a mis en évidence l'existence

de réponses purement transmodales dans l'ATL ventral gauche, c'est-à-dire des réponses significatives dans la condition Face Name en l'absence totale de réponses dans les conditions contrôles.

Grâce à cette étude, nous avons montré que (1) l'approche FPVS est capable d'enregistrer des réponses d'intégration visage-nom de manière objective (exactement à la fréquence déterminée) et rapide (en quelques minutes de test) ; (2) les réponses d'intégration visage-nom ne peuvent être expliquées par la simple combinaison linéaire des réponses unimodales ; et (3) l'ATL gauche est impliqué dans l'intégration du visage et du nom d'identités célèbres en une seule représentation partagée.

On notera que la principale limite de cette étude repose sur le fait que seul l'hémisphère gauche était étudié grâce aux enregistrements SEEG, ce qui ne nous permet pas de conclure sur la latéralisation de ce processus. Afin de pallier ce manque d'échantillonnage, ce paradigme continue encore à l'heure actuelle d'être administré aux patients implantés en SEEG, afin de réaliser, à terme, une cartographie fonctionnelle du processus d'association visage-nom.

PLOS BIOLOGY

RESEARCH ARTICLE

Neurophysiological evidence for crossmodal (face-name) person-identity representation in the human left ventral temporal cortex

Angélique Volfart[1,2], **Jacques Jonas**[1,3], **Louis Maillard**[1,3], **Sophie Colnat-Coulbois**[1,4], **Bruno Rossion**[1,2,3]*

1 Université de Lorraine, CNRS, CRAN, Nancy, France, **2** Université Catholique de Louvain, Institute of Research in Psychological Science, Institute of Neuroscience, Louvain-La-Neuve, Belgium, **3** Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurologie, Nancy, France, **4** Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Service de Neurochirurgie, Nancy, France

* bruno.rossion@univ-lorraine.fr

Check for updates

OPEN ACCESS

Citation: Volfart A, Jonas J, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B (2020) Neurophysiological evidence for crossmodal (face-name) person-identity representation in the human left ventral temporal cortex. PLoS Biol 18(4): e3000659. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659

Academic Editor: Winrich A. Freiwald, The Rockefeller University, UNITED STATES

Received: August 2, 2019

Accepted: March 9, 2020

Published: April 3, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659

Copyright: © 2020 Volfart et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All EEG and SEEG data, together with a readme text file explaining the structure of the data, are available on a Dryad

Abstract

Putting a name to a face is a highly common activity in our daily life that greatly enriches social interactions. Although this specific person–identity association becomes automatic with learning, it remains difficult and can easily be disrupted in normal circumstances or neurological conditions. To shed light on the neural basis of this important and yet poorly understood association between different input modalities in the human brain, we designed a crossmodal frequency-tagging paradigm coupled to brain activity recording via scalp and intracerebral electroencephalography. In Experiment 1, 12 participants were presented with variable pictures of faces and written names of a single famous identity at a 4-Hz frequency rate while performing an orthogonal task. Every 7 items, another famous identity appeared, either as a face or a name. Robust electrophysiological responses were found exactly at the frequency of identity change (i.e., 4 Hz / 7 = 0.571 Hz), suggesting a crossmodal neural response to person identity. In Experiment 2 with twenty participants, two control conditions with periodic changes of identity for faces or names only were added to estimate the contribution of unimodal neural activity to the putative crossmodal face-name responses. About 30% of the response occurring at the frequency of crossmodal identity change over the left occipito-temporal cortex could not be accounted for by the linear sum of unimodal responses. Finally, intracerebral recordings in the left ventral anterior temporal lobe (ATL) in 7 epileptic patients tested with this paradigm revealed a small number of "pure" crossmodal responses, i.e., with no response to changes of identity for faces or names only. Altogether, these observations provide evidence for integration of verbal and nonverbal person identity-specific information in the human brain, highlighting the contribution of the left ventral ATL in the automatic retrieval of face-name identity associations.

UNCORRECTED PROOF

repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m.

Funding: This study was supported by a LUE grant (http://lue.univ-lorraine.fr/en) and an FNRS/FWO grant (HUMVISCAT), grant no. 30991544 (https://www.frs-fnrs.be/fr/financements/credits-et-projets/eos). AV was supported by a grant of the Université de Lorraine (MENESR doctoral grant). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Abbreviations: antCoS, anterior segment of the collateral sulcus; antFG, anterior fusiform gyrus; antMTG/ITG, anterior part of the inferior and middle temporal gyri; antOTS, anterior segment of the occipito-temporal sulcus; antPHG, anterior segment of the parahippocampal gyrus; ATL, anterior temporal lobe; CMS, common mode sense; DRL, driven right leg; EEG, electroencephalography; EOG, electrooculogram; FFT, fast Fourier transform; fMRI, functional magnetic resonance imaging; FPVS, fast periodic visual stimulation; LOT, left occipito-temporal region of interest; RT, response time; SD, semantic dementia; MTL, medial temporal lobe; PTL, posterior temporal lobe; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal region of interest; SEEG, stereo electroencephalography; SSVEP, steady-state visual evoked potential; TMS, transcranial magnetic stimulation; VOTC, ventral occipito-temporal cortex.

Introduction

Putting a name to a familiar face is a highly common activity in our daily life, which greatly enriches social interactions. For neurotypical adult individuals, this association is often automatic—i.e., names are retrieved even without the intention to do so—and yet quite difficult: often, someone's name cannot be remembered, or can take a few seconds to be evoked from one's face [1–3]. These difficulties increase with ageing, with people being often concerned with a reduced ability to retrieve specific names associated with familiar faces [4–7]. An inability to accurately put a name on a face is particularly salient in patients with Alzheimer disease [8,9], semantic dementia (SD) [10,11], or traumatic brain injury [12,13].

Many studies have described brain-damaged patients with an impaired ability to retrieve a name from a person's face with a preserved ability to provide semantic information about the person (e.g., the person's profession) [14–19]. The reverse pattern of impairment, i.e., impaired access to semantic information with preserved naming of a face, has not been described, to our knowledge. These findings have been interpreted within cognitive models of person recognition, in which person-related semantic representations act as a gateway to name retrieval [20–23].

The neural basis of face-name association remains largely unknown. Rare studies performed in epileptic patients with depth electrodes implanted in the medial temporal lobe (MTL) have revealed single neurons firing selectively to a famous person identity irrespective of the presentation format (e.g., Jennifer Aniston's face and her written name) [24]. However, while these neurons have been defined as "concept cells", they are thought to play a role in creation of associations and recollection of (recent or recently refreshed) conscious episodic memory events rather than supporting long-term semantic associations [25].

At the system level of brain organization, two opposite views can be advanced. On the one hand, verbal and nonverbal person-specific information may be processed separately in the left and right anterior temporal lobe (ATL), respectively, and integrated through re-entrant interhemispheric connections [26,27]. This proposal relies on the consistent observation that the left and right cerebral hemispheres contribute differently to the processing of names and faces, respectively. In neuroimaging, familiar faces activate most strongly the right occipito-temporal cortex, whereas written proper names preferentially activate the left hemisphere [28–32]. Consistent with these studies, group studies of SD patients have shown that the recognition of famous names is relatively more affected by a left anterior temporal atrophy, while famous face recognition deficits are relatively more affected by a right anterior temporal atrophy [11,33,34]. Neuropsychological single-case studies of patients with anterior temporal atrophy [35–38] or focal anterior temporal damage [39] have also found evidence for graded hemispheric dissociations within person-related recognition abilities, i.e., relative differential impairments in accessing person-related information from faces or names depending on the hemispheric side of the lesion. Moreover, the lack of crossmodal adaptation effects to sequences of faces and names with the same identity in functional magnetic resonance imaging (fMRI) [40] has reinforced this view of two separate processing pathways for faces and names in the human brain.

On the other hand, other authors have proposed a semantic "hub" in the bilateral ATLs, integrating modality-specific representations into a shared amodal/transmodal representation [41–45]. This theory was first grounded in the observation of SD patients whose progressive bilateral ATL atrophy has been systematically associated with a severe multimodal semantic impairment [46–48]. According to this view, modality-specific person-related representations stored in different parts of the brain ("spokes") are integrated into a common individual representation in the ATL (hub). Within this bilateral semantic network, between-hemisphere

UNCORRECTED PROOF

differences are relative rather than absolute and can be interpreted as a consequence of the differential connectivity with other regions such as language areas and the left hemisphere [49,50]. This "hub-and-spoke" model of semantic processing in the human brain has been supported by a wealth of evidence ranging from clinical observations [41,46,48,51], functional neuroimaging [45,52–55], transcranial magnetic stimulation (TMS) [56,57], and computational simulations [41,58]. Regarding the specific association of familiar faces and names, which is only a subcomponent of person semantics, the hub-and-spoke model predicts modality-specific representations of a person's identity ("spokes"), in addition to an integrated multimodal representation in the bilateral ATL. Supporting this view, neuroimaging studies have provided evidence that the recognition of famous faces and names activates the same regions in the bilateral temporal lobes [28,45,59,60], with potential re-entrant interactions to the cortical face network leading to priming effects between faces and names of the same identity [61,62]. However, the lateralization of these common person-related representations appears inconsistent across studies, i.e., being either unilateral [28,60] or bilateral [45,59,63], possibly because these studies have often used explicit naming tasks, which involve different components of language processing and are thus strongly left lateralized. Most importantly, irrespective of the hemispheric lateralization issue, to our knowledge, no direct evidence has been provided so far for an integrated neural representation of faces and names at the level of a specific person identity. That is, beyond evidence for neural populations responding to both faces and names in addition to unimodal responses, what is critically lacking at present is experimental evidence for neural integration of a specific face and a name identity into a common, i.e., crossmodal, representation.

To provide evidence for such a crossmodal neural representation of person identity, we developed an original crossmodal frequency-tagging paradigm coupled to brain activity recording via both scalp and intracerebral electroencephalography (EEG). Our approach is based on the early observation that the brain's electroencephalographic activity synchronizes exactly with the temporal frequency of a periodic visual stimulus (e.g., a flickering light at 17 Hz generates an EEG response at 17 Hz) [64]. These digitally captured periodic EEG responses, often named steady-state visual evoked potentials (SSVEPs), can be expressed in the frequency domain through Fourier transform [65,66]. Compared to standard recordings of event-related potentials, this approach has substantial advantages in terms of sensitivity (high signal-to-noise ratio) and objectivity (i.e., the response occurs at a frequency predefined by the experimenter and can be quantified easily) [67]. Over the last decade, this "frequency-tagging" or "fast periodic visual stimulation" (FPVS) approach in human EEG has been successfully extended to study higher-level visual functions, in particular using periodic "oddball" stimulation to measure face [68,69] and written words [70] categorization. The term "SSVEP" is not used here because it refers to the type of response obtained rather than the approach, and is a loaded term, with different researchers having different views on what is and what is not a SSVEP (as opposed to a transient event-related potential) [71]. The term "frequency-tagging" is more appropriate, although often used in the context of spatially distinct stimuli flickering at different frequencies [67,72], and this is why the term "FPVS" is preferred here.

Based on these principles and observations, in the present study, we performed a first experiment in which variable pictures of faces and written names of a single famous identity were presented at 4 Hz (i.e., 250-ms stimulus onset asynchrony) while recording brain activity in healthy volunteers with scalp EEG. At every stimulation cycle, either a picture or a name of that same ("base") identity appeared, with the items selected randomly in a large pool of variable pictures and names (Fig 1). Hence, compared to previous studies, the FPVS approach is extended here to a multimodal (i.e., faces and written names) stimulation. Importantly, participants in the study did not have to explicitly associate the names and faces, only perform an

UNCORRECTED PROOF

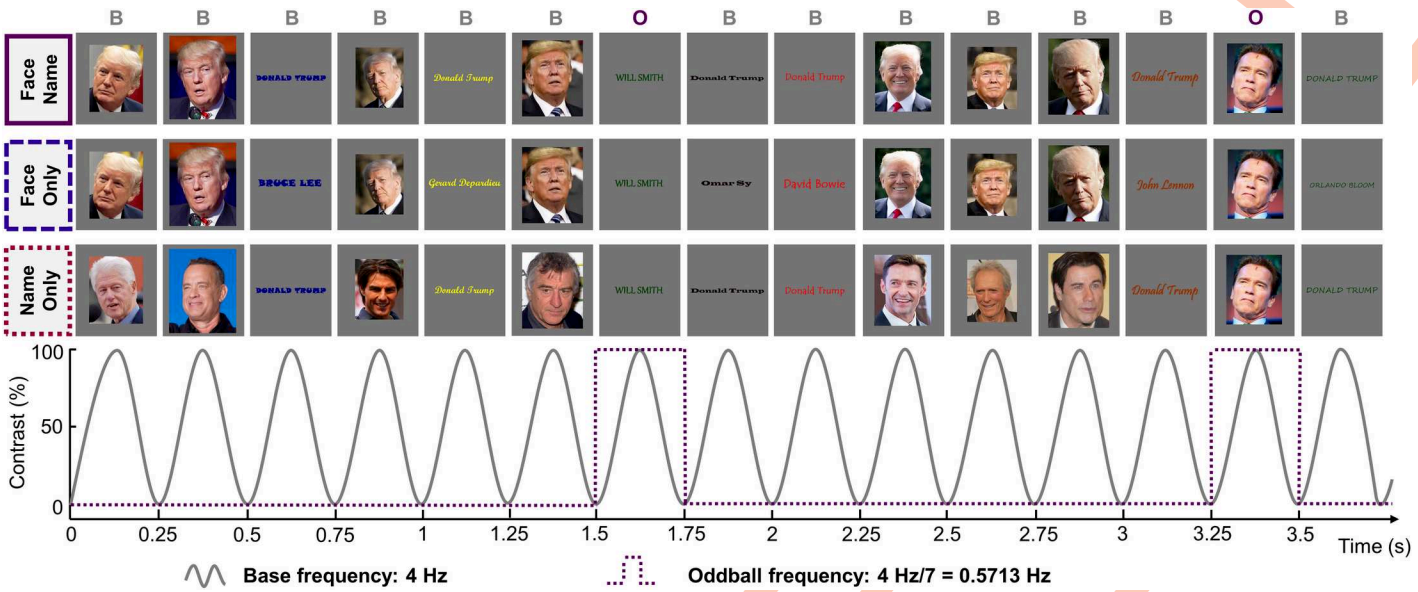


Fig 1. Design of Experiments 1 and 2. Example of a sequence with the identity D. Trump as base stimuli. Experiment 1 included the condition Face Name only (top row), with four famous identities as frequent stimuli. Experiment 2 used two famous identities, but included all 3 conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. Visual stimuli (names and faces) are presented at a frequency of 4 Hz with a sinusoidal contrast modulation, and an identity change occurs every seven stimuli (every 0.571 Hz = 4 Hz / 7). For viewing purpose, faces and names are showed at the same position for the three conditions, but the actual order of stimuli was randomized. In Experiment 1, name stimuli were only uppercase and written in more conventional fonts (e.g., Arial, Agency, etc.) than those displayed in the figure. In Experiment 2, name stimuli could be either uppercase or lowercase and were written in less conventional fonts to increase the variability among the stimuli and reduce the potential reliance of the response on low-level visual confounds. Note that face images shown here are not the exact same images as in original paradigms but equivalent images with copyright agreements (CC-BY licenses). Sources (by order of appearance in the figure, left to right, top to bottom) are as follows: https://flic.kr/p/2bnDkJ6; https://flic.kr/p/Mj9V9J; https://flic.kr/p/MBK3za; https://flic.kr/p/MBK4u6; https://flic.kr/p/PeJVCb; https://flic.kr/p/PeJX47; https://flic.kr/p/PeJXHy; https://flic.kr/p/aHvjQc; https://flic.kr/p/NeRpv8; https://flic.kr/p/Ms12cD; https://flic.kr/p/8kTTLh; https://flic.kr/p/7Ybc2J; https://flic.kr/p/DwpstN; https://flic.kr/p/mAWhLD; https://flic.kr/p/nxmqZi.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g001

unrelated orthogonal task throughout the stimulation. Every seven items, a different famous identity appeared, either as a face or as a name. If the face and name of the famous base identity are automatically associated during this stimulation sequence, then the occurrence of a different identity among the flow of same-identity stimuli should disrupt this association. Critically, a population of neurons sensitive to person identity from both modalities (written names and face pictures) should therefore adapt/habituate at every stimulation cycle when the given identity is repeated, irrespective of the change of stimulation format and (most importantly) stimulation modality. In this case, identity-oddball responses should emerge in the EEG whether faces or names interrupt this repetition at the periodic "identity-oddball" rate (Fig 1, top row). Consequently, if faces and names of a given identity are automatically integrated into a common crossmodal semantic representation (a hub), an electrophysiological identity-oddball response should appear in the EEG spectrum exactly at the frequency of person identity change (4 Hz / 7 = 0.571 Hz), even without any explicit face- or name-related task from our participants.

In a second experiment, having established the presence of neural responses reflecting the putative integration of identity-related faces and names, we ensured that these responses were not due to the mere sum of independent populations of neurons showing identity-oddball responses because of the statistical regularity of the modal identity-oddball response (i.e., a population of face-selective neurons responding to identity-oddball faces falling more often every 7 stimuli than any other regularity in the sequence; e.g., for faces: f1-n1-n1-f1-f1-n1-*f2*-f1-n1-f1-n1-n1-f1-*f3*-n1-n1, etc.). To do that, we added two control conditions to the Face

UNCORRECTED PROOF

Name condition (FN), investigating the potential contribution of modality-specific processes to the face-name association response (Fig 1). In the Face Only condition (FO), names of the base identity were replaced by other famous names in order to isolate unimodal face responses that potentially contribute to the neural response observed in the Face Name condition. In the Name Only condition (NO), face images of the base identity were replaced by other famous faces, isolating unimodal name responses potentially contributing to the face-name response. Importantly, a different famous face or name identity was always presented every 7 items in all conditions, and pictures of faces and written names appeared as frequently in all conditions. However, in the two control conditions, automatic association of faces and names of a specific identity was not possible.

Two alternative hypotheses were considered: (1) If face-name association results from the conjoint activation of separated brain regions containing modality-specific person-related representation ("face" regions and "name" regions), then electrophysiological activity in the Face Name condition should not differ from the sum of the electrophysiological responses in the Face Only and Name Only conditions (additive processing; FN = FO + NO). (2) If, on the contrary, a face-name association also emerges from regions coding shared person-related representations, then the electrophysiological response in the Face Name condition should be greater than the sum of the activities in the two control conditions (integrative processing; FN > FO + NO). Given the above debate, the lateralization of the putative specific crossmodal response evoked in the Face Name condition was also of high interest.

Finally, we had the rare opportunity to test this paradigm in seven epileptic patients implanted in the left ventral ATL with depth electrodes (stereo electroencephalography or SEEG), in order to search more directly for local integrated face-name representations, i.e., face-name association responses without modality-specific responses.

Results

As for materials and methods, this section will be divided into three parts: Experiment 1, Experiment 2a in scalp EEG, and Experiment 2b in intracerebral EEG. Our first hypothesis was that face and name representations of the famous base identity are automatically integrated during the Face Name sequence. Therefore, we should observe electrophysiological oddball responses at the frequency of person identity change (4 Hz / 7, i.e., 0.571 Hz) and its harmonics.

Experiment 1

Face-name responses. Consistent with our hypothesis and despite randomly mixing faces and written names (Fig 1), we found clear responses at the frequency of person identity change (1 / 7, i.e., 0.571 Hz and its harmonics). When considering the average of activity across the whole scalp, we found significant oddball responses at harmonics 3, 4, 5, and 6 (1.714 Hz, 2.285 Hz, 2.857 Hz, and 3.428 Hz; $p < 0.01$ for the third harmonic, $p < 0.05$ for the fourth harmonic, and $p < 0.001$ for the fifth and sixth harmonics).

Face-name responses were found over bilateral low occipito-temporal sites, below electrodes PO7 and PO8 (Fig 2). According to this topographical distribution, we defined two bilateral symmetrical occipito-temporal regions of interest (ROIs): electrodes P9, PO9, and PO11 for the left hemisphere (= left occipito-temporal [LOT]); P10, PO10, and PO12 for the right hemisphere (= right occipito-temporal [ROT]); and the middle occipital ROI lying in between (Oz, OIz and Iz), and where responses to the base rate were prominent (Fig 3). When considering only responses on pooled electrodes in the left and right ROIs (average of

UNCORRECTED PROOF

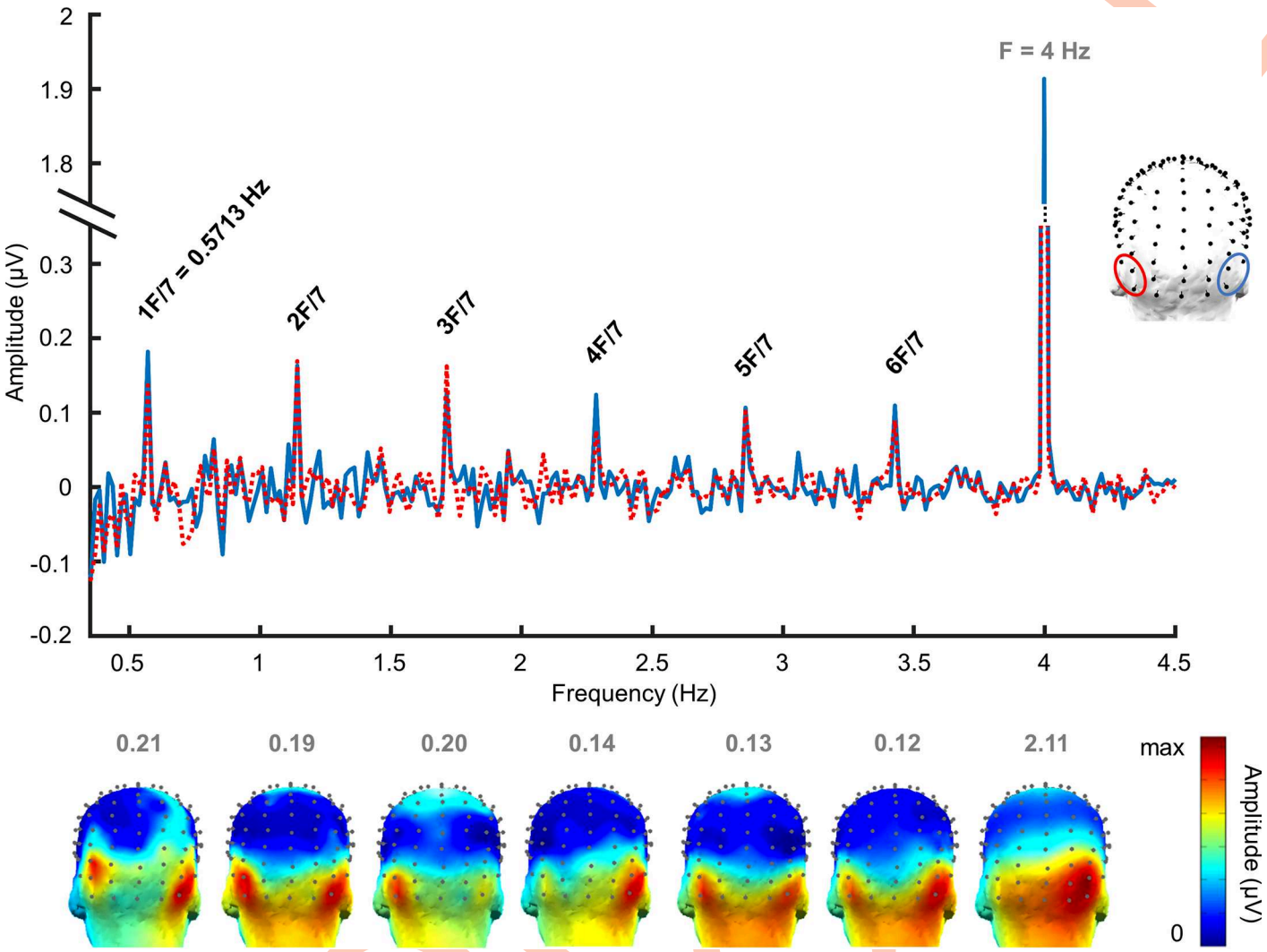


Fig 2. FFT spectrum of EEG responses in Experiment 1. The baseline-corrected FFT spectrum (in μV) in the left and right ROIs (mean amplitude of pooled electrodes) is presented (grand-averaged data, $n = 12$ participants). The location of the ROIs is indicated by the topographical head on the right of the EEG spectrum. Black labels on the FFT spectrum refer to identity-oddball frequencies. All identity-oddball harmonics are significant at $p < 0.05$. The light gray label indicates the base frequency. Below the spectrum, 3D topographical distribution maps of responses are displayed for each identity-oddball harmonic and for the base frequency. Color scales' maxima are shown above each map and indicate the maximal baseline-corrected amplitude in μV at each harmonic of interest. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FFT, fast Fourier transform; ROI, region of interest.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g002

responses on the 3 electrodes in each ROI), all identity-oddball harmonics were significant in both hemispheres ($p < 0.05$) (Fig 2).

To quantify the periodic response related to person identity change, we computed the sum of six oddball harmonics (0.571 Hz, 1.714 Hz, 2.285 Hz, and so forth) regardless of base identity. We found a significant difference in baseline-corrected amplitudes (μV) between the three ROIs ($F(2,22) = 13.87$, $p = 0.0001$, $d = 2.26$). Whereas no difference was found between face-name responses in the LOT and ROT regions (1.09 μV ± 0.48 and 1.12 μV ± 0.49, respectively; $p = 1$), the amplitude of responses in the middle ROI (0.654 μV ± 0.40) was significantly lower than in occipito-temporal ROIs ($p = 0.0003$ for the difference with the ROT; $p = 0.008$ with the LOT). This effect was not due to variations of the noise level between the middle

UNCORRECTED PROOF

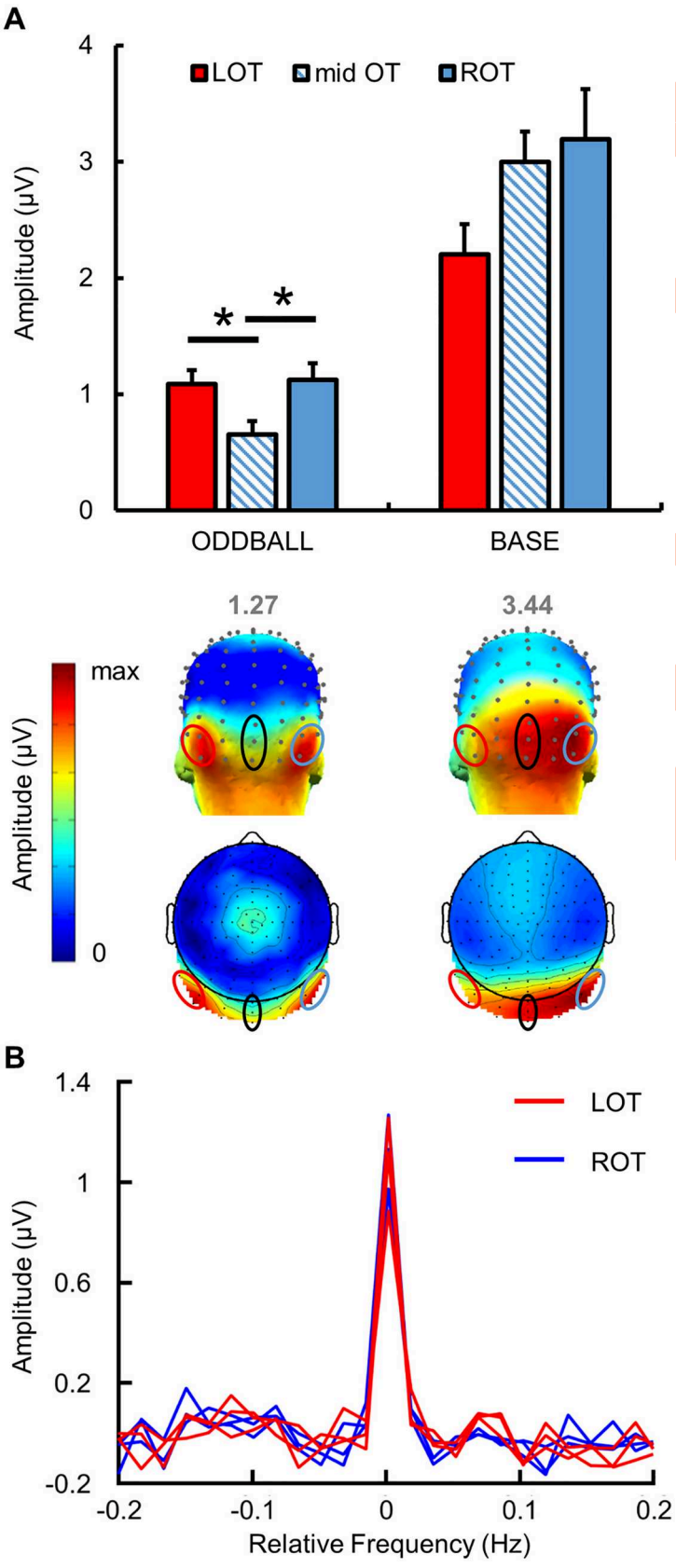

A
LOT
mid OT
ROT
Amplitude (μV)
4
3
2
1
0
*
*
ODDBALL
BASE
1.27
3.44
max
0
B
LOT
ROT
1.4
1
0.6
0.2
-0.2
-0.2
-0.1
0
0.1
0.2
Relative Frequency (Hz)

Fig 3. Quantification and scalp topography of EEG responses in Experiment 1. (A) Mean identity-oddball and base responses in μV (baseline-corrected amplitude) at the sum of 6 harmonics for the three ROIs (3 electrodes each) (grand-averaged data, $n = 12$ participants). Error bars indicate standard error of the mean, reflecting variability across participants. Asterisks indicate significant differences with a p-value < 0.05. Below, 3D and 2D topographies of oddball and base responses at the group level. Color scales' maxima are shown above each map, corresponding to the maximal baseline-corrected amplitude value. (B) Chunked segmentation centered on the oddball frequency and summed across six harmonics, with LOT channels in red and ROT channels in blue. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. LOT, left occipito-temporal; mid OT, middle occipito-temporal; ROT, right occipito-temporal.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g003

occipital ROI and the lateral ROIs: the standard deviation of the noise (standard deviation of amplitudes in the bins surrounding the identity-oddball frequency, i.e., 22 bins) at the electrodes of each ROI was not different between the lateral (left and right) ROIs and the middle occipital ROI ($F(2,6) = 0.935$, $p = 0.443$) (S1 Fig).

Overall, these results confirm the predominance of bilateral occipito-temporal responses at the frequencies of interest when considering the whole group (Fig 3A and 3B).

Impressively, at the individual level, significant responses were found in 100% of participants for the sum of harmonics across all electrodes of the bilateral ROIs and across identities (Z-score range across subjects = 2.59–11.60; all p-values < 0.01) (S2 Fig).

Base frequency responses. A general visual response was expected at 4 Hz, frequency of the base stimulation, thought to reflect general visual synchronization processes. Consistently, there were clear significant base responses ($p < 0.001$) up to the sixth base harmonic (6F = 23.994 Hz) when considering the average of all electrodes. The topographical scalp distribution of base frequency responses showed an overall distribution over the right middle occipital region (Fig 3A).

To quantify base stimulation responses, we computed the sum of the first six base harmonics and contrasted baseline-corrected amplitudes (in μV) in each ROI. A significant difference was found between ROIs ($F(2,22) = 4.92$, $p = 0.017$, $d = 1.34$). Post hoc analysis showed a trend towards statistical difference between the LOT (2.20 μV ± 0.26) and middle ROI (2.99 μV ± 0.26) ($p = 0.059$) and between the LOT and the ROT (3.19 μV ± 0.43) ($p = 0.065$) but no difference between the middle ROI and the ROT ($p = 1$).

Experiment 2a (scalp EEG)

Experiment 1 showed a robust (face-name) oddball response over occipito-temporal sites when a change of identity occurred in the sequence, irrespective of the presentation modality of the base rate and oddball stimuli (i.e., an amodal oddball response). However, we cannot fully exclude that an oddball is generated due to the statistical irregularity in a single modality only, in different populations of neurons coding for facial identity of names and faces separately. If this is the case, the oddball response identified in Experiment 1 should merely be equal to the sum of the two modality-specific violations. Hence, in Experiment 2, we sought to replicate the results of Experiment 1 in the Face Name condition, and added two control conditions (Face Only and Name Only, Fig 1) to be able to determine whether face-name association responses were due to a genuine integrative process (i.e., FN > FO + NO). In this case, we sought to quantify the specific contribution of the integrated response to the overall identity-oddball response. Twenty participants were presented with these three conditions.

First, results in scalp EEG were grand-averaged across subjects, conditions and electrodes to determine the range of significant harmonic frequencies. The first six oddball harmonics (0.571 Hz, 1.714 Hz, and so forth; $p < 0.001$ for the second to the sixth harmonic) and the first nine consecutive base harmonics (4 Hz, 7.998 Hz, and so forth; all p-values < 0.001) were taken into consideration for further analyses.

UNCORRECTED PROOF

Comparison between Face Name and control conditions. Grand-averaged data across subjects and electrodes were considered separately for the three conditions. In the Face Name condition, clear oddball responses were found at the second, third, fourth, fifth, and sixth harmonics ($p < 0.05$ for the second harmonic; p-values < 0.001 for the third to fifth harmonics; $p < 0.01$ for the sixth harmonic). In the Face Only condition, only the fifth and sixth oddball harmonics reached significance (respectively, $p < 0.01$ and $p < 0.05$), while in the Name Only condition, no oddball harmonic reached significance. These results show a greater proportion of significant oddball harmonic responses in the Face Name condition relative to the control conditions. Consistently, a significant difference was found between the three conditions at the sum of harmonics ($\chi^2(2) = 10.80$, $p = 0.005$, $d = 2.17$). Post hoc tests demonstrated a larger amplitude at the sum of oddball frequencies in the Face Name condition (0.32 μV ± 0.25) compared to Face Only (0.12 μV ± 0.10, $p = 0.003$) and Name Only (0.09 μV ± 0.13, p = 0.002) conditions. No significant difference was found between Face Only and Name Only conditions ($p = 0.39$).

As in Experiment 1, the Face Name condition elicited strong bilateral occipito-temporal responses. The topographical distribution of control conditions was different in that Face Only responses appeared to be strongly right lateralized, while Name Only responses exhibited a bilateral occipito-temporal activation (Fig 4A and 4B). According to these scalp topographies and considering that there was no significant response in the middle occipital ROI of Experiment 1, two bilateral occipito-temporal ROIs were defined: I1, POI1, PO11, PO9 and P9 for the left hemisphere (= LOT); and I2, POI2, PO12, PO10 and P10 for the right hemisphere (= ROT).

When considering only responses on pooled electrodes in the left and right ROIs (average of responses on the 5 electrodes in each ROI), the first to sixth oddball harmonics were significant in both hemispheres (all p-values < 0.001 except the first harmonic in both ROIs, $p < 0.01$) in the Face Name condition. In the Face Only condition, the second to sixth oddball harmonics were significant in both hemispheres (all p-values < 0.001 except the second harmonic in the left ROI, $p < 0.05$). In the Name Only condition, the third to sixth harmonics were significant in both hemispheres (all p-values < 0.05) (S3 Fig).

To quantify the periodic response, baseline-corrected amplitudes at the sum of harmonics were analysed by regions of interest. A two-way ANOVA with repeated measures showed a main effect of condition ($F(2,38) = 5.996$, $p < 0.001$, $d = 2.27$) but no main effect of ROIs ($F(1,19) = 1.026$, $p = 0.324$, $d = 0.46$). Post hoc tests showed significantly larger amplitudes in the Face Name condition compared to the Face Only and Name Only conditions ($p < 0.001$ for both comparisons) but no significant difference between the two control conditions ($p = 0.935$). A significant interaction was also found between ROIs and conditions ($F(2,38) = 3.533$, $p = 0.039$, $d = 0.86$), and post hoc tests showed a significant difference between the left and right ROIs in the Face Only condition ($p = 0.028$) but not in the two other conditions (p-values > 0.05).

These results replicated the findings of Experiment 1, with a bilateral occipito-temporal distribution of person identity responses, and highlighted a strong right lateralization of oddball responses in the Face Only condition. Moreover, the level of noise recorded on the electrodes of the two ROIs did not differ in all 3 conditions (p-value range = 0.30 to 0.98; S1 Fig).

Comparison between Face Name condition and the sum of Face Only and Name Only. Following our hypotheses on the neural organization of face-name association processes, we asked whether the response observed in the Face Name condition could result from the mere addition of the responses in Face Only and Name Only conditions. To answer this question, the uncorrected-baseline amplitudes of the two control conditions were summed at the sum of oddball harmonics across electrodes and then corrected (sum FO + NO). The

UNCORRECTED PROOF

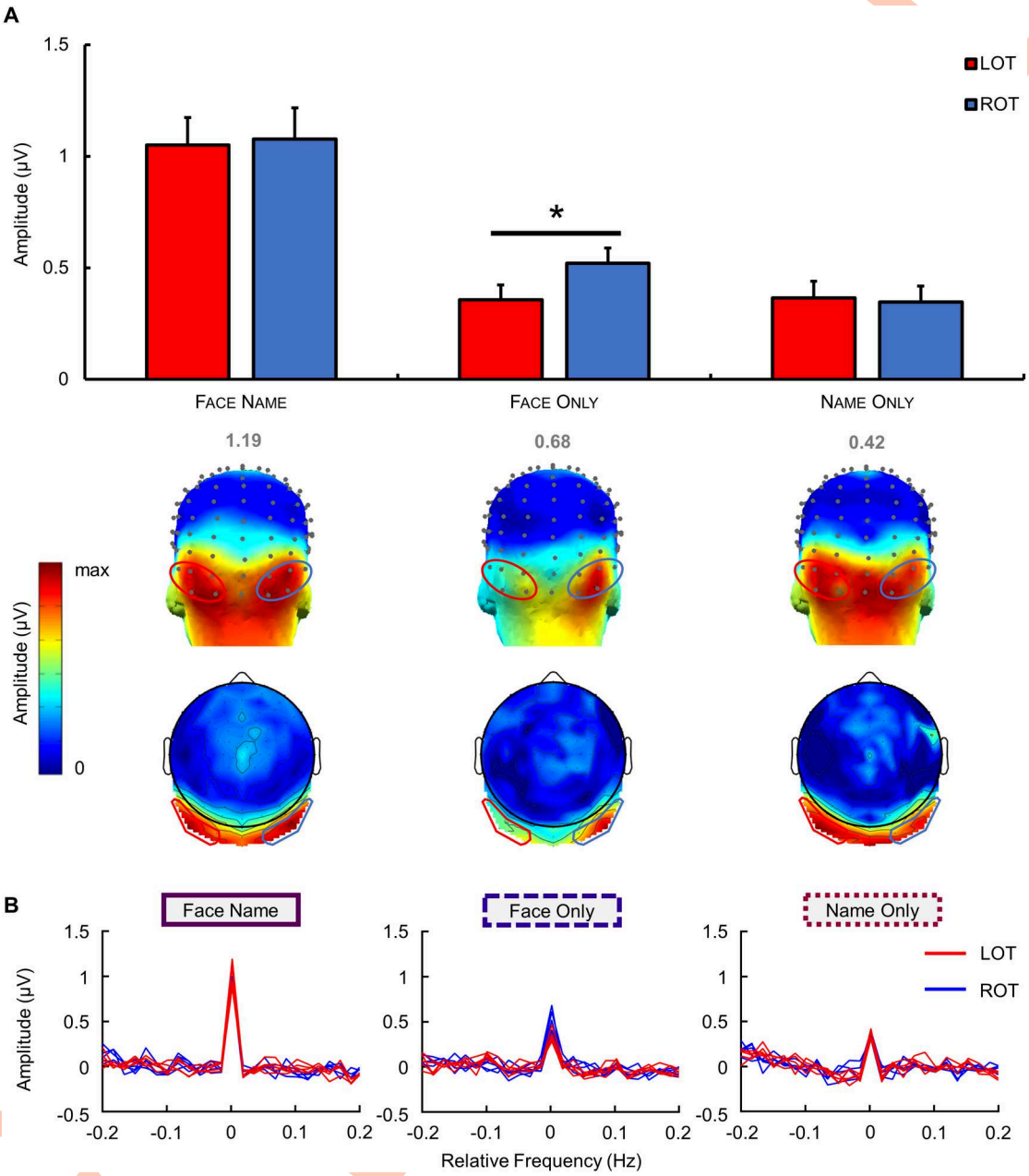


Fig 4. Quantification and scalp topography of EEG responses in each condition of Experiment 2. (A) Mean group-level identity-oddball responses in baseline-corrected amplitude (μV) at the two bilateral ROIs (shown with red and blue ovals on the topographical head to indicate the left and right ROI, respectively) regardless of identity. Error bars indicate standard error from the mean, reflecting variability across participants. Below, 3D and 2D topography maps show the distribution of oddball-identity responses at the sum of oddball harmonics for each condition at the group level. Color scales' maxima are shown above each map, corresponding to the maximal baseline-corrected amplitude in μV. Asterisks indicate significant differences with a p-value < 0.05. (B) Chunked baseline-corrected amplitude spectrum for each condition at the sum of the six oddball harmonics at the group level. The middle of the chunked segment represents the oddball response over the sum of harmonics. LOT channels are represented in red; ROT channels are in blue. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g004

topography of the sum (FO + NO) appeared to be right lateralized, compared to the bilateral distribution of face-name responses (Fig 5A). However, no significant difference was found

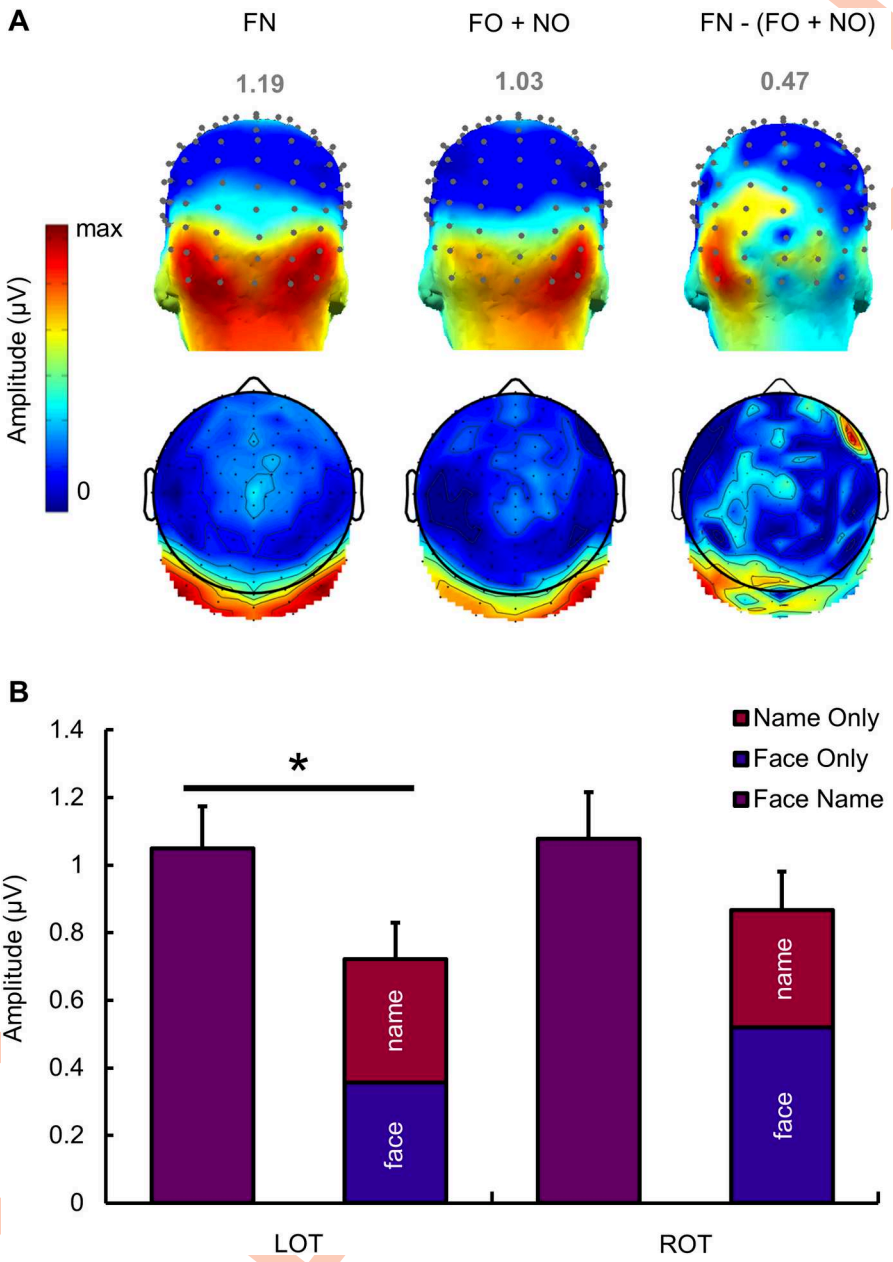


Fig 5. Comparison of responses between the 3 conditions of Experiment 2 in scalp EEG. (A) Three-dimensional (3D) and 2D group-level scalp topographies at the sum of identity-oddball harmonics (baseline-corrected amplitudes in μV) for the Face Name condition, the sum of Face Only and Name Only, and the subtraction of the responses at the sum of control conditions from the response at the Face Name condition. Color scales' maxima are shown above each map and correspond to the maximal amplitude for each condition. Although there is a small area responding at the frequency of interest over the right frontal region in the [FN − (FO + NO)] comparison, it is important to mention that this response is driven by one electrode only (electrode F6), while other electrodes nearby do not show any significant response. (B) Mean baseline-corrected amplitudes in μV at the sum of identity-oddball harmonics for the Face Name condition and the sum of the two control conditions Face Only and Name Only. Error bars indicate standard error from the mean. The asterisk indicates a significant difference at $p < 0.05$. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FN, Face Name; FO, Face Only; NO, Name Only.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g005

UNCORRECTED PROOF

between the ROIs at the sum (FO + NO) ($t = -1.208$, $p = 0.242$, $d = -0.294$) (no difference in noise level between left and right ROIs: $p = 0.135$). To highlight the difference in electrophysiological responses between Face Name and the sum (FO + NO), we also subtracted uncorrected-baseline amplitudes of the sum from uncorrected-baseline amplitudes of the Face Name condition [FN–(FO + NO)] and applied a baseline correction. This subtraction showed a left-lateralized selective response for the Face Name condition (Fig 5A).

To quantify this response, corrected-baseline amplitudes of the sum (FO + NO) were compared with amplitudes of the Face Name condition (Fig 5B). A two-way ANOVA with repeated measures showed a main effect of condition ($F(1,19) = 5.003$, $p = 0.037$, $d = 1.02$), revealing a greater amplitude of the effect at the oddball-identity frequency in the Face Name condition compared to the sum (FO + NO). There was no main effect of ROIs ($F(1,19) = 1.031$, $p = 0.323$, $d = 0.46$) and no interaction effect between ROIs and conditions ($F(1,19) = 1.247$, $p = 0.278$, $d = 0.51$). Further analyses (paired t tests) showed that the difference between the amplitude of the Face Name condition and the amplitude of the sum (FO + NO) was significant in the LOT ($t = 2.726$, $p = 0.013$) but not in the ROT ($t = 1.509$, $p = 0.148$). It is interesting to note that the amplitude of the response for the sum of control conditions (FO + NO) represented only 68% of the amplitude of the *Face Name* response in the left ROI, while it represented a greater extent (80%) of the Face Name response in the right ROI. That is, thanks to the straightforward quantification of the EEG response afforded by the FPVS approach, we were able to determine that about a third (32%) of the total Face Name response in the left hemisphere and a fifth (20%) of the total Face Name response in the right hemisphere was not explained by the sum of modality-specific representations elicited by control conditions.

Base frequency responses. As in Experiment 1, a general visual response was expected at 4 Hz. Consistently, clear base responses were found in each condition. In the Face Name condition, the first to fifth base harmonics were highly significant (p-values < 0.001). In the Face Only condition, base responses were clearly visible up to the ninth base harmonic (9F = 35.991 Hz; p-values < 0.001). In the Name Only condition, the first to eighth base harmonics were statistically significant (p-values < 0.001, except for the sixth base harmonic: $p < 0.01$).

To quantify base EEG responses, we compared the baseline-corrected amplitudes (in μV) in the three main conditions at the sum of 9 base harmonics across all electrodes. A significant difference was found between conditions ($F(1.386,26.340) = 8.561$, $p = 0.004$). Post hoc tests showed a larger amplitude of the base response in the Face Only condition (1.39 μV ± 0.42) relative to the two other conditions (Face Name: 1.23 μV ± 0.42; Name Only: 1.26 μV ± 0.36; respectively, $p = 0.003$ and $p = 0.0002$).

We also contrasted baseline-corrected amplitudes (in μV) in each ROI for base responses in the 3 conditions. We found a significant effect of ROIs ($F(1,19) = 8.498$, $p = 0.009$, $d = 1.34$), showing a predominance of the response in the right hemisphere. There was also a significant effect of condition ($F(2,38) = 14.325$, $p < 0.001$, $d = 1.74$). Post hoc tests showed that the amplitude at the base frequency in the Face Only condition was greater than in the two other conditions (all p-values < 0.001), but there was no difference between the amplitude at the base frequency in the Face Name and the Name Only conditions ($p = 1$). There was no interaction effect between conditions and ROIs ($F(2,38) = 0.883$, $p = 0.422$, $d = 0.43$). These results suggest that the response at the base frequency was right lateralized, in line with the results of Experiment 1. Accordingly, the topographical scalp distribution of base frequency responses in Experiment 2 showed an overall distribution over the right middle occipital region (S4 Fig).

UNCORRECTED PROOF

Experiment 2b (intracerebral EEG)

Seven patients with refractory partial epilepsy were implanted with intracranial electrodes for clinical purposes and were tested with Experiment 2 (three conditions). Across 196 contacts implanted in the gray matter of the left ventral ATL (i.e., located anteriorly to the posterior tip of the hippocampus), we found 7 contacts showing significant responses at the frequency of person identity change (0.571 Hz) in at least one condition in 4 participants. The responses recorded on these 7 contacts and their anatomical locations in the individual anatomy are shown in S5 Fig (see also S6 Fig for their location in the Talairach space). One contact was found significant in the Name Only condition but not in the other Face Name and Face Only conditions (Talairach coordinates: $x = -66$, $y = -14$, $z = -19$; TM'11 in participant 5, located in the anterior part of the inferior and middle temporal gyri [antMTG/ITG]). One contact was found significant in both the Face Name and the Name Only conditions ($x = -39$, $y = -18$, $z = -16$; TM'4 in participant 5, located in the anterior fusiform gyrus [antFG]). Importantly, a total of 5 contacts were found to elicit a significant response in the Face Name condition but no response in the two control conditions. However, for two of these contacts, the response was not significantly larger in the Face Name condition than when computing the sum of the responses in the other conditions [FN–(FO + NO)] ($z < 1.65$). These two contacts were respectively located in the antFG ($x = -42$, $y = -17$, $z = -16$; TM'5 in participant 5) and anterior segment of the occipito-temporal sulcus (antOTS; $x = -30$, $y = -15$, $z = -27$; TM'2 in participant 6).

Strikingly, three of these 5 contacts showed a "pure" face-name association response, i.e., a significant response in Face Name, no significant response in Face Only and Name Only, and a significant difference between Face Name and the sum (FO + NO). The responses recorded on these three contacts and their anatomical locations are shown in Fig 6 (see S6 Fig for their location in the Talairach space). They were located in a restricted anatomical region in the antFG ($x = -37$, $y = -7$, $z = -27$; TM'1 in participant 2) or its adjacent sulci (anterior segment of the collateral sulcus [antCoS], $x = -33$, $y = -33$, $z = -23$; TB'4 in participant 1; antOTS, $x = -34$, $y = -15$, $z = -25$; TM'3 in participant 6). It is important to note that these results were independent of the number of sequences viewed by the participants. Among the three participants showing pure responses in the Face Name condition, only one (participant 1) was tested twice (total of 12 sequences), while the two other participants were tested only once with the experiment (total of 6 sequences).

In order to assess whether pure face-name responses were specific to the ATL, we also considered responses on the contacts implanted posteriorly to the ATL, in the left posterior temporal lobe (PTL) of the same 7 participants (see S7 Fig for the topographic parcellation of the ventral occipito-temporal cortex [VOTC]). Across the 41 contacts implanted in the gray matter of this region, we found 8 contacts showing significant responses at the identity-oddball frequency in at least one condition in 3 participants, all located in the left fusiform gyrus. The responses recorded on these 8 contacts and their anatomical locations in the individual anatomy are shown in S8 Fig (see also S6 Fig for their location in the Talairach space). Importantly, no pure face-name response was found on any of these contacts. Two contacts were found to be significant in the Face Name condition and not in the Face Only and Name Only conditions, but the difference [FN–(FO + NO)] was not significant ($x = -31$ to -35, $y = -45$, $z = -19$; F'2 and F'3 in participant 2). One contact was significant in the Name Only condition but not in other conditions ($x = -34$, $y = -33$, $z = -21$; F'1 in participant 3). Three contiguous contacts in the same participant were significant in the Face Name and Face Only conditions but not in the Name Only condition ($x = -32$ to -39, $y = -41$, $z = -19$; F'3 to F'5 in participant 4).

UNCORRECTED PROOF

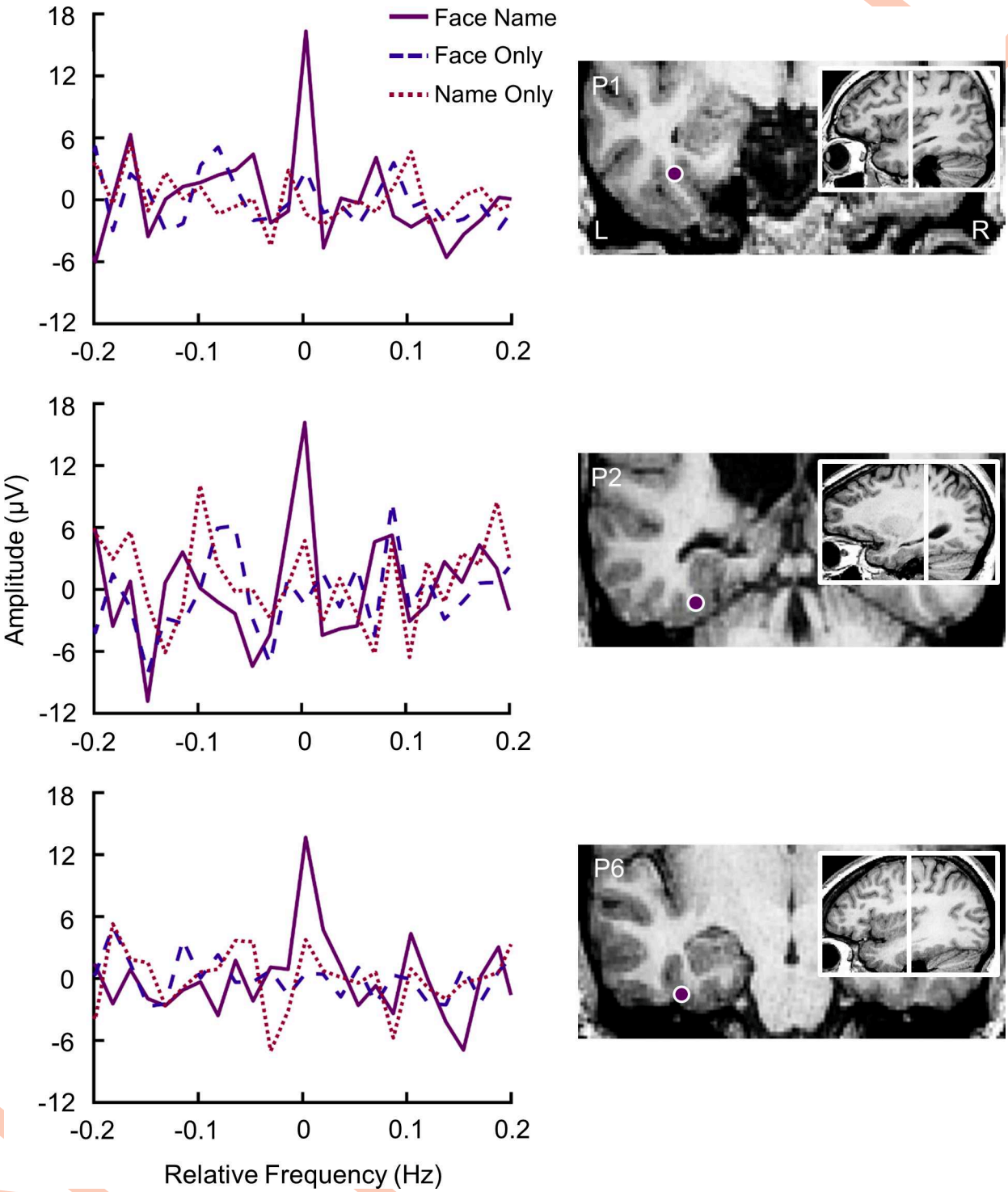


Fig 6. Pure face-name (person identity) intracerebral responses in the ATL. On the left, baseline-subtracted chunked FFT segments depicting oddball responses in Face Name, Face Only, and Name Only conditions as recorded at an individual contact. These contacts show a pure Face Name effect because (1) they show a strong electrophysiological response at the oddball frequency in the Face Name condition and (2) the sum of their responses in the two other conditions is significantly different from the response in the Face Name condition. On the right is shown the location of the individual contact responding selectively to the Face Name condition using a postimplantation CT scan co-registered to a preimplantation MRI. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; FFT, fast Fourier transform.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.g006

Two contacts were found to be significant in all 3 conditions ($x = -25$ to -29, $y = -41$, $z = -19$; F'1 and F'2 in participant 4).

Finally, to test whether there were local variations of the noise level that may explain why significant responses were found on some contacts and not on others, for each contact, we compared the standard deviation of the noise between all significant contacts across ATL and PTL ($N = 15$) and their adjacent nonsignificant contact ($N = 12$). There were no statistical differences regardless of the condition (p-value range: 0.84 to 0.96) (S1 Fig).

Discussion

Using an original frequency-tagging approach with mixed modalities of stimulation while recording scalp EEG and intracerebral EEG (SEEG), we found a neural response at the specific frequency at which different famous identities, either as a written name or a face picture, interrupted the successive presentation of a repeated specific identity, also presented in either format. The response was identified objectively, i.e., exactly at the predicted frequency of oddball presentation and its harmonics, over the bilateral occipito-temporal cortex in scalp EEG in Experiment 1. Thanks to another advantage of the fast periodic stimulation approach, i.e., its high signal-to-noise ratio, this response was clearly identified in 100% of the participants for the sum of harmonics across all electrodes of the bilateral ROIs and across the 4 famous identities tested.

To ensure that this crossmodal face-name response was not merely due to the linear superimposition of identity-oddball responses to faces and names generated by separated brain regions containing modality-specific person-related representations, we compared this response to the identity-oddball response elicited in 2 control conditions (Experiment 2, with 2 famous identities and 20 participants). In the Face Only condition, names of the base identity were replaced by other famous names, in order to isolate unimodal face responses that potentially contribute to the neural response observed in the Face Name condition. In the Name Only condition, face images of the base identity were replaced by other famous faces, isolating unimodal name responses potentially contributing to the neural face-name response. Critically, we found a Face Name response in the EEG spectrum significantly above and beyond the sum of the Face Only and Name Only responses [FN > (FO + NO)]. Moreover, thanks to frequency-tagging, we were able to quantify the contribution of the integrated response, which reached up to a third of the total EEG oddball response in the Face Name condition over the left hemisphere. Overall, these observations provide direct evidence for an integrated representation of face and name inputs of specific identities in the human brain. Finally, through intracerebral recordings in the left ventral ATL, we were able to identify a few electrode contacts with a unique response profile, i.e., showing a significant response in the Face Name condition only, suggesting that they capture neural activity associated with a multimodal integrated representation of person identity.

Integrative hub or re-entrant interhemispheric connections?

Our hypotheses on the neural mechanism subtending face-name associations were grounded on two theories of the organization of semantic (here, person-related) knowledge: one that postulates separate modality-specific regions in each hemisphere [26,27], and the other postulating the existence of a common crossmodal region (integrative hub) in addition to modality-specific regions [43–45]. Although a large extent of the oddball EEG response recorded on the scalp (68% and 80% over the left and right hemispheres, respectively) point to modality-specific responses selective to a person identity, our observation of a significant and substantial

UNCORRECTED PROOF

nonlinearity (i.e., Face Name > Face Only + Name Only) clearly provides support for an integrative hub of face and name identity.

The exact neural sources of this effect, which was found over low occipito-temporal channels, are unknown, and may concern either or both of the PTLs and ATLs. Proponents of the unitary hub theory postulate that both hemispheres contribute to and are activated during multimodal semantic processing [44,45,52,53,55]. While the hub-and-spokes model has been revisited in favor of a graded functionalization of semantic representations according to the functional connectivity of the ATL subregions with other cerebral regions (e.g., more activation of the left hemisphere when language processes are involved) [49,50,73], our protocol did not require an explicit language-related task and used an equal number of verbal (written names) and pictorial (face pictures) stimuli. Hence, according to this view, whether the neural response recorded in scalp EEG originates from the ATL or more posterior regions, it should have engaged both hemispheres in a similar way. Interestingly, Face Name responses were significantly greater than the sum of Face Only and Name Only responses over left occipito-temporal electrodes in scalp EEG. However, there was also a trend for an effect in the same region of the right hemisphere, and no significant interaction between conditions and hemispheres, so that overall, the EEG results cannot be taken as evidence against the view that both hemispheres equally hold an integrated ("hub") representation of faces and names. A more comprehensive recording of intracerebral responses across the bilateral occipito-temporal cortices with a paradigm as used here should shed more light on this issue of hemispheric lateralization in future investigations.

The role of the (left) ATL

Our SEEG results are consistent with neuroimaging studies that have shown a common locus for famous face and name recognition in the ATL, even though face-name identity association per se was not investigated [28,45,59,60]. Moreover, several studies have found a specific role of the left temporal pole (anterior to the ATL in our study) in retrieving proper names when presented with a famous face or voice [74–76] and in providing semantic information when presented with a famous name [77]. However, these studies provided no direct evidence of an integration of person-related information at the level of identity. Here with SEEG, we recorded few but significant "pure" face-name responses in the left ventral ATL, i.e., not only a significant difference between Face Name and the sum (FO + NO) but a significant response in Face Name with no significant response in Face Only and Name Only.

Admittedly, the likelihood to find 3 pure face-name association responses among 196 ATL contacts sampled may appear to be very low. However, (1) these 3 pure face-name association responses were found in 3 different participants (i.e., in 3 out of 7 participants, in 43% of the participants); (2) the number of significant contacts depends on the size of the functional area (the smaller an area, the less likely it is to be sampled with electrodes and thus to record a significant response); and (3) the number of recorded contacts included in the proportion, and therefore the size of the ROI, is set arbitrary (our ATL region was wide, including lateral regions, i.e., the inferior and middle temporal gyri, and extending posteriorly until the posterior tip of the hippocampus, see S7 Fig). For example, restricting our ROI to the left antFG and adjacent sulci (medial bank of the antOTS and lateral bank of the antCOS), a region that is sampled by 1 or 2 SEEG electrodes per subject, leads to a proportion increase to 11.5% (3/26).

These pure face-name responses show that the left ventral ATL contains representations that are both crossmodal and sensitive to person identity. Presumably, in the Face Name condition, the neural activity must adapt or habituate to both faces and names during the presentation of a repeated identity and show a release from adaptation when a different identity is

UNCORRECTED PROOF

periodically presented, leading to a face-name oddball response. In the control conditions, the neural activity also adapts or habituates to the repeating faces or names of the specific identity but this adaptation is randomly (and not periodically) interrupted at every change of identity (at every oddball stimuli and at every other face and name replacing the specific identity in the sequence), leading to the absence of oddball response in these conditions. These results show that the left ventral ATL is a neural locus for the integration of a specific face and a name identity into a shared crossmodal representation. Thus, in concordance with studies showing a convergence of sensory information in the ATL [44,78], our results suggest that this ventral anterior temporal region receives visual information from both unimodal face and name regions. Moreover, our findings highlighting the integration of different input stimuli (face pictures and written names) into a semantic concept/identity in the ventral ATL are consistent with previous studies showing the importance of this region in semantic tasks irrespective of the input modality or stimulus category [55,73,79]. Nonetheless, it is important to point out that our findings shedding light on the left ventral ATL do not preclude a similar involvement of its right hemispheric counterpart, which was not explored in SEEG in the present study. We therefore emphasize again the need for additional intracerebral recordings in larger samples of participants [80,81] in the bilateral ventral ATL in order to clarify its role in crossmodal person-related processing. In addition, recording of electrical activity of individual neurons [82] in the human ATL may provide more direct evidence for integration of identity-related faces and names at the neuronal level and provide useful contrasting information with previously recorded responses in the MTL [24].

The relationship between scalp and intracerebral responses

We found a striking difference between responses recorded on the scalp and intracerebrally with SEEG. In scalp EEG, we found a significant response in the 3 conditions with up to a 32% increase in the amplitude elicited by the Face Name condition compared to the amplitude of the sum of control conditions over the left occipito-temporal cortex (and about 20% over the right homologous region). This shows that the bulk of the response (68% and 80% in the left and right hemispheres, respectively) still originates from separate modalities, suggesting the existence of modality-specific representations of identity in addition to a crossmodal representation. In SEEG, we recorded 5 contacts with a significant response in Face Name only and no significant response in Face Only and Name Only, including 3 contacts with significantly larger responses in Face Name compared to the sum of the two control conditions in the left ventral ATL. One plausible explanation for this discrepancy between the two approaches (recording of pure integrated responses inside the brain but not on the scalp) is that scalp EEG recorded a combination of responses coming from modality-specific regions and pure face-name association responses coming from crossmodal regions coding shared person-related representations.

Clinical relevance of the FPVS approach

Semantic impairments are common in the neurological population, and face-name associations are particularly susceptible to be impaired. As mentioned in the introduction, several neurological conditions are frequently associated with face-name association deficits (e.g., SD, Alzheimer disease, etc.). However, face-name association deficits are difficult to evaluate in these neurological populations since the tests that are commonly used (e.g., the Iowa Famous Faces Test [83–85] or the Boston Famous Faces test [86,87]) require naming and decisional processes in addition to semantic processing. Moreover, these tests require explicit tasks that can be misunderstood by participants who may have comprehension difficulties (e.g., due to a

UNCORRECTED PROOF

low IQ). Our FPVS-EEG technique provides an objective measure of face-name association processes that do not require to name faces or to ask for an explicit task or an explicit semantic decision or response. FPVS-EEG could therefore be a method of choice to diagnose face-name association deficits in neurological populations, for example, in patients with SD characterized by a degradation of crossmodal anterior temporal regions, the nonlinear pattern found in typical brains (FN > FO + NO) could be reduced or absent, with more linear patterns of responses (FN = FO + NO) observed.

Materials and methods

For clarity purposes, this section is divided in three parts. First, we describe the materials and methods for Experiment 1 (Face Name condition alone, 4 facial identities) administered to normal participants in scalp EEG. In the second and third sections, we describe materials and methods for Experiment 2 (Face Name condition and two control conditions, 2 facial identities) applied to neurotypical participants in scalp EEG and to epileptic participants in intracerebral EEG (SEEG), respectively.

Ethics statement

All subjects gave written informed consent to participate, and the study was approved by the Biomedical Ethical Committee of the University of Louvain (B403201111965) (scalp EEG) and by the Research Ethics Committee of the CHRU-Nancy (2015-A01951-48) (SEEG). The experiments were performed in compliance with the Declaration of Helsinki.

Experiment 1

Participants. Twelve volunteers (6 females, all right-handed, mean age = 22.61 years, standard deviation = 2.13 years) were tested individually and received financial compensation in exchange for their participation. All participants reported normal or corrected-to-normal vision.

Stimuli. Four highly famous male identities, two politicians (Donald Trump and Vladimir Putin) and two actors (Brad Pitt and Johnny Depp), were selected. For each of them, 18 natural photographs (depicting different head orientations, lighting conditions, facial expressions, and background) were selected from the internet. The stimuli were selected to be as variable as possible to minimize repetition effects due to low-level features [88]. For each celebrity, the written names were presented on a gray background in capital letters but were made variable by using 18 different fonts and six different colors. Thirty-six other famous identities were also selected (18 pictures and 18 written names) to create one stimulus per identity (either a face or a name). Names of these other celebrities were also written in 18 fonts, different from those used with the four main identities, and the same six colors were chosen (red, black, green, brown, yellow, and blue). Face pictures were resized to 200 × 250 pixels.

FPVS procedure. Brain activity of each participant was recorded with high-density (128 channels) scalp EEG while participants were seating in front of a computer screen at a distance of 87 cm. To help participants pay attention to the screen before each sequence, a fixation cross was first displayed on the uniform gray background for 2–5 seconds (this duration randomly varied between sequences). A 60-second sequence was then run, plus 2 seconds of fading time before and after the sequence to avoid potential blinks and eye movements due to the sudden appearance or disappearance of flickering stimuli. During the fade-in, the contrast modulation depth of the periodic stimulation progressively increased from 0% to 100% to reach full contrast while it decreased during the fade-out. Across sequences, participants were presented with stimuli through sinusoidal contrast modulation from 0% to 100% at a rate of 4

UNCORRECTED PROOF

Hz (= 4 stimuli per second). A relatively low stimulation frequency of 4 Hz (compared to higher stimulation frequencies at 6 Hz used in face categorization studies [88]) was selected based on pilot data and to provide sufficient stimulus duration to extract information necessary to associate specific face and name identities. Within a sequence, each stimulation cycle lasted 250 ms (i.e., 1,000 ms/4) in which an image appeared and disappeared in the middle of the screen as its contrast followed a sinusoidal function (Fig 1). Image size varied randomly at each stimulus presentation cycle across five equidistant steps between 80% and 120%, in order to further reduce the potential impact of low-level adaptation. At 100%, face images subtended about 6.78˚ × 5.47˚ of visual angle, while words subtended on average 13.03˚ × 1.41˚ of visual angle.

The stimulation was repeated once for each of the four famous target identity, representing a total of eight sequences. Each sequence was composed of base and identity-oddball stimuli. Base stimuli were highly variable photographs and written names corresponding to one of the four famous identities (B. Pitt, J. Depp, D. Trump, and V. Putin), while identity-oddball stimuli were variable photographs or names of different identities (Fig 1). Within sequences, all images were randomly selected from the pool of images of their respective types (base stimuli or identity-oddball stimuli). All images appeared at a frequency of 4 Hz (base frequency, reflecting a general visual processing) and identity-oddball stimuli were displayed every seven stimuli, i.e., every 0.571 Hz (4 Hz / 7; identity-oddball frequency, thought to reflect the disruption from the flow of same-identity stimuli).

Four blocks of eight stimulation sequences were defined prior to the beginning of the experiment, each with a fixed, counterbalanced order of sequences within a block, so that randomization uncertainties due to a small number of participants were avoided. Blocks were administered one after another, every subject being presented with only one block (subject 1 was presented with block 1, subject 2 with block 2, . . . subject 5 with block 1, etc.). Within a block, participants were invited to rest their eyes between every trial.

Participants were aware that they would be presented with famous faces and names, but no further information was given about the procedure. They were asked not to pay particular attention to these stimuli and rather look at the blue fixation cross located in the middle of the screen. Their task was to press the space bar of the keyboard when the fixation cross turned to red. Color changes randomly occurred 8 times for 500 ms within every sequence. This task was orthogonal to the manipulation of interest and was used to ensure that participants maintain a constant level of attention throughout the experiment. Mean accuracy and response time (RT) to the orthogonal task (detecting color changes of the fixation cross) were computed independently for each participant. Behavioral performance was close to ceiling, with a mean accuracy of 98.31% (standard deviation = 2.05%) and mean RTs around 502 ms (standard deviation = 59 ms).

At the end of the experiment, participants were provided with a questionnaire depicting 44 black-and-white faces (the 4 famous base identities, the 36 famous identity-oddball identities, and 4 unknown distractors). This questionnaire was designed to ensure that target identities were well known to the participants. They had to tell if they knew the depicted celebrity (yes, no, uncertain) and for each one, to rate its familiarity on a 5-point scale (ranging from rarely seen to very frequently seen on TV or other media). They also had to tell if they had noticed this face during the experiment or not. Overall, 89.8% (standard deviation = 15%) of the 40 famous faces (4 base identities and 36 identity-oddball stimuli) were rated as known by the participants. Considering base identities only, participants had no difficulty recognizing them, with perfect recognition for D. Trump, J. Depp, and V. Putin (recognized for 100% of the participants), and near perfect recognition for B. Pitt (recognized by 91.6% of the participants; 11/12). None of the four unknown faces (not used in the experiment) were rated as known. When

UNCORRECTED PROOF

rating face familiarity, participants indicated that they were frequently exposed to these famous people in the media (mean rating of 3.74 on a 5-point scale, with 1 = rarely, 5 = many times; standard deviation = 0.61). D. Trump, J. Depp, and V. Putin were reported as seen by all the participants during testing. Only one participant did not report having seen Brad Pitt during the course of the experiment and this was related to the nonrecognition of this famous face as represented in the black-and-white questionnaire.

EEG recording. EEG was recorded using a 128-channels Biosemi ActiveTwo system. The system uses two additional electrodes for reference (CMS, common mode sense) and ground (DRL, driven right leg). Vertical and horizontal electrooculogram (EOG) was recorded by placing two flat-type electrodes above and below the participant's right eye and two at the outer canthi of the eyes. The EEG and EOG were digitized at a sampling rate of 512 Hz. Recordings were manually initiated when participants showed an artifact-free EEG signal. To facilitate analyses, Biosemi channel labels were later converted to an extended 10–20 system of electrode placement [69].

EEG analysis. Preprocessing of EEG data was carried out using Letswave 5 (https://github.com/NOCIONS/Letswave5), a custom software running over Matlab R2012b (MathWorks, Natick, MA), and followed procedure developed for frequency tagging studies of face stimuli in a number of published studies [68,71,89]. After importation of raw EEG data files, vertical jumps in the signal due to voltage drift during pauses between trials were corrected for by aligning continuous blocks of recording to the first block. EEG data were band-pass filtered (0.1 to 100-Hz fourth-order zero-phase Butterworth filter) and multi-notch filtered (width 0.5 Hz) to remove 50 Hz's electrical noise on four harmonics. A downsampling to 256 Hz was applied to reduce file size and increase processing speed. The data were then segmented using four distinct stimulation start triggers (one per famous base identity) into epochs from 2 seconds before stimulation to 2 seconds after the end of stimulation (−2 seconds to 66 seconds). A blink detection was applied and a threshold of more than 0.15 blinks per second for each epoch was used in order to apply correction of eye movements when needed [71]. Following this threshold, an ICA (Independent Component Analysis) was computed for three subjects. When needed, noisy electrodes across multiple trials (less than 5% of channels) were linearly interpolated with 3 to 6 pooled neighboring channels. Epochs were then re-referenced to the common average.

Frequency domain analyses were carried out by further segmenting epochs using an integer number of bins of 0.571 Hz cycles beginning 2 seconds after onset of the stimulation sequence (then removing fade-in artifact-prone responses) until approximately 60 seconds, before stimulus fade-out (15.235 bins in total). Resulting epochs were then averaged to improve signal-to-noise ratio. A fast Fourier transform (FFT) was computed and amplitude spectra were extracted. Data were grand-averaged for each channel across participants.

A baseline-subtraction was computed to account for differences in baseline noise across the frequency spectrum and to quantify the electrophysiological responses in microvolts [90]. The difference between the amplitude of the bin of interest and the average of amplitude in the 20 surrounding bins was computed, excluding the immediately adjacent bin in case of remaining spectral leakage, and the local maximum and minimum amplitude bins to avoid projecting the signal in the neighboring bins containing noise. To quantify the responses at the frequency of identity change, we computed the sum of identity-oddball harmonics (0.571 Hz, 1.142, and so on until the sixth harmonic, i.e., 3.427 Hz). To do so, responses on the FFT spectrum were segmented into 6 separate chunks centered on the bin containing the harmonic of interest (see also S9B Fig illustrating the same procedure with SEEG data). Each chunk contained 31 bins (i.e., a chunk length of 0.5208 Hz), with the bin in the middle (the 16th bin, with 15 bins on each side) corresponding to the identity-oddball frequency. The 6 chunks were then summed

UNCORRECTED PROOF

for each participant (see also S9C Fig), and a grand-average was computed across participants. The quantification of the response at the sum of harmonics was computed following the same principle as for the quantification of responses on the whole FFT spectrum, i.e., with a baseline-subtraction.

In order to determine whether a significant response was present at the frequencies of interest and harmonics, Z-scores were calculated by computing the difference between the amplitude at the bin of interest and the mean amplitude in the 22 surrounding bins (11 bins on either side, no exclusion of the local maximum and minimum amplitude bins) and dividing this value by the standard deviation of amplitudes in the 22 corresponding surrounding bins [68]. An electrode was considered as showing a significant response if the Z-score at the frequency bin of the identity-oddball stimulation exceeded 1.65 (i.e., $p < 0.05$).

Following the analysis of amplitudes, we examined the overall scalp topography at base and identity-oddball frequencies.

Experiment 2a (scalp EEG)

Experiment 1 was designed as a proof of concept and to identify facial identities providing large responses in the paradigm. Experiment 2 used only two facial identities (D. Trump and V. Putin) and increased variability in written stimuli to counter low-level effects. Most importantly, it added two key control conditions to identify the role of modality-specific representations within the face-name sequence.

Participants. Twenty-two volunteers (10 males, all right-handed) received financial compensation in exchange for their participation in the experiment. One male and one female participant were excluded from the EEG analyses because of excessive artifacts in a large set of electrodes across multiple epochs during data recording. The final sampling of participants ($n = 20$) had a mean age of 22.96 years (standard deviation = 1.91 years). All participants reported normal or corrected-to-normal vision.

Stimuli. Images and names of two famous identities (D. Trump and V. Putin) were used as base identities. The same 18 natural photographs as in Experiment 1 were used, but the variability among written names was increased by using both uppercase and lowercase letters, and less conventional fonts (e.g., Ravie, Pristina, Segoe Script, etc., instead of Arial, Candara, etc.). A gray background and the same six colors as in Experiment 1 were used for the written stimuli. Seventy-two other famous identities were also selected, 36 being the same as in Experiment 1 so that oddball stimuli were unchanged, and 36 novel ones, serving as base control stimuli. Thirty-six face photographs were used, each depicting a single famous face, with different viewpoints, lighting conditions, background, and facial expressions (18 identity-oddball faces and 18 base control faces). Face pictures were resized to 200 × 250 pixels. Thirty-six written stimuli were created, with 18 using the same design criteria as those of the base identities (= control names) and 18 being written in different fonts (= identity-oddball names).

FPVS procedure. The paradigm and testing conditions were similar to Experiment 1, with the two control conditions added. The experiment consisted of three conditions for each famous base identity, i.e., a total of 6 different sequences (3 conditions × 2 identities).

In the Face Name condition, base and identity-oddball stimuli were similar to those used in Experiment 1, with the exception that only D. Trump and V. Putin appeared as base stimuli and that written stimuli were even more variable in terms of size color and font (Fig 1). In the Face Only condition, famous base faces were unchanged, but famous base names were replaced by 18 different famous names. Identity-oddball stimuli were the same than in the Face Name condition (Fig 1). This condition aimed at controlling the amount of modality (face)-specific representations that are activated in the face-name association sequence. If a

UNCORRECTED PROOF

response is observed at the identity-oddball frequency in this condition (0.571 Hz), it cannot reflect the disruption of face-name associative representations (i.e., D. Trump's name with his face) but can reflect the fact that 50% (on average) of the stimuli appearing every 7 stimuli are faces of a different identity than the base face identity (D. Trump). The reverse was done in the Name Only condition in which only famous base names were unchanged, while famous base faces were replaced by 18 different famous faces. Identity-oddball stimuli remained unchanged according to the Face Name condition (Fig 1). The purpose of this condition was to quantify and isolate the amount of modality(name)-specific representations that are elicited by the face-name paradigm. If a response is observed in this condition at the identity-oddball frequency, it can reflect a disruption in the activation of name representations due to the occurrence of different identity names among identity-oddball stimuli.

Each sequence was presented once within a block, and the order of sequences was counterbalanced. Each subject was presented with two blocks, i.e., two presentations per sequence. Within sequences, all images were randomly selected from the pool of images of their respective types (base stimuli or identity-oddball stimuli). All images appeared at a frequency of 4 Hz (base frequency, reflecting a general visual processing) and identity-oddball stimuli appeared every six base stimuli, i.e., every 0.571 Hz. At 100% of their size, face images subtended about 6.78˚ × 5.47˚ of visual angle, while words subtended on average 13.65˚ × 1.62˚ of visual angle.

Mean accuracy and RT to the orthogonal task (detecting color changes of the fixation cross) were computed independently for each participant. We considered behavioral data across identities in the three main conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. A one-way ANOVA with repeated measures found no difference between conditions according to accuracy ($F(2,38) = 0.241$, $p = 0.787$) or RTs ($F(2,38) = 0.148$, $p = 0.863$).

Participants also had to complete the same questionnaire as in Experiment 1. Here, 89.25% (standard deviation = 15.75%) of the 40 famous faces were rated as known. The two base identities (D. Trump and V. Putin) were rated as known by all the participants. Overall, some unknown faces were sometimes reported as known, with a 5% occurrence among participants. In these very few cases the supposedly unknown face was globally rated as less frequently seen in the media (mean = 2.83), but the results presented a large variability (standard deviation = 1.61). When asking participants more information about these faces, they reported incorrect information, suggesting confusion and misrecognition of the faces. When rating face familiarity, participants reported a frequent encounter of famous faces in the media (mean = 3.64; standard deviation = 0.53). All the participants reported having seen D. Trump, and only one participant did not rate V. Putin as seen during the testing.

EEG recording and analysis. EEG recordings and analyses were performed exactly as in Experiment 1, considering the Face Name, Face Only, and Name Only conditions, regardless of identity.

Experiment 2b (intracerebral EEG)

Participants. Considering the selective left-lateralized face-name responses observed in scalp EEG and patients' availability, we selected the left ATL as ROI. We recruited 7 participants (6 females, mean age: 30.7 ± 12.5 years, 4 right-handed) undergoing clinical intracerebral evaluation with depth electrodes (SEEG [91]) for refractory partial epilepsy (Epilepsy Unit, University Hospital of Nancy). Participants with at least one intracerebral electrode implanted in the left ventral ATL were included. The ventral ATL was defined as the ventral region located anteriorly to the posterior tip of the hippocampus (see S7 Fig for the topographic parcellation of the VOTC used in this study) [80,81]. The ventral ATL comprises the following

UNCORRECTED PROOF

anatomical regions: the anterior segment of the parahippocampal gyrus (antPHG), the antCoS, the antFG, the antOTS, and the antMTG/ITG.

Intracerebral EEG recording. Intracerebral electrodes were stereotactically implanted within the participants' brains for clinical purposes, i.e., in order to delineate their seizure onset zones. SEEG avoids the need for large craniotomies as in the more popular implantation of subdural grid electrodes to record intracranial EEG (electrocorticography or ECoG) but offers the possibility to accurately explore mesial structures, deep sulci, and the insula [91]. Due to its intrinsic precision placement features, SEEG may be associated with fewer complications than implantation of subdural grid electrodes [92]. A recent meta-analysis provides strong data regarding the safety of SEEG based on a systematic review of all published complications [92–94]. The implantation scheme is defined individually for each patient according to electro-clinical hypotheses derived from noninvasive investigation; the number of implanted electrodes is minimized, and their location and trajectories are defined strictly based on clinical criteria. After induction of general anesthesia, the stereotactic frame (Leksell model G, Elekta instrument, Stockholm, Sweden) is positioned on the patient's head. A stereotactic CT scan is then performed and fused to the preoperative non-stereotactic MRI using the iPlan Stereotaxy software (Brainlab AG, München, Germany). Electrodes are then implanted according to the following procedure: After reporting the calculated coordinates on the frame, stereotactic guided drilling of the skull is performed and a bone screw is inserted. The intracerebral electrode (DixiMedical, Besançon, France; diameter of 0.8 mm; 5 to 18 platinum/iridium contacts with 2-mm length, 1.5 mm apart) is inserted and secured to the screw with a tight seal in order to prevent cerebrospinal fluid leak. Fluoroscopic control is performed to rule out major electrode positioning errors before removing the stereotactic frame. A safety margin of 2 mm is respected between the trajectory and the nearby vessels [94].

A total of 196 contacts (mean number per participant = 28; range = 11–39) were distributed over the left ventral ATL of 7 participants, and 41 contacts (mean number per participant = 10; range = 10–11) were implanted over the left PTL in 4 participants. Intracerebral EEG was sampled at a 512 Hz and referenced to either a midline prefrontal scalp electrode (FPz, available in 3 participants) or an intracerebral contact in the white matter (in 4 participants).

FPVS procedure. Stimuli and the FPVS procedure were the same as in Experiment 2 in scalp EEG, except the number of blocks. All participants were administered with at least 6 sequences (2 Face Name, 2 Face Only, and 2 Name Only), corresponding to one session of the experiment. For 4 participants, the experiment was administered twice, corresponding to a total of 12 sequences (4 Face Name, 4 Face Only, and 4 Name Only).

Mean accuracy and RT to the fixation cross task were calculated for each participant. A one-way ANOVA with repeated measures found no difference between conditions according to accuracy ($F(2,16) = 1.019$, $p = 0.383$) or RTs ($F(2,16) = 0.326$, $p = 0.726$).

Intracerebral EEG analysis. SEEG analyses were carried out using the free software Letswave 5 (see https://github.com/NOCIONS/letswave6 for the most recent version) and largely followed procedures used in previous SEEG studies with this approach [80,81]. Segments of SEEG data corresponding to stimulation sequences were extracted. These segments were then cropped to an integer number of 0.571 Hz cycles beginning after the 2-second fade-in and ending before the 2-second fade-out (30,471 bins, approximately 60 seconds). Sequences were averaged in the time domain separately for each condition and each participant. No further preprocessing was applied to the recordings. Subsequently, a FFT was applied to these averaged segments.

Responses significantly above noise level in the frequency domain at the identity-oddball stimulation frequency (0.571 Hz) and its harmonics were determined in each condition as follows: (1) the FFT spectrum was cut into segments of 0.8 Hz centered at the identity-oddball

UNCORRECTED PROOF

response frequency and the 6 first harmonics, i.e., 0.571 Hz, 1.142 Hz, 1.714 Hz, etc. (S9B Fig); (2) the amplitude values of these 6 FFT segments were summed (S9C Fig); and (3) the summed FFT spectrum was transformed into a Z-score (S9D Fig). Z-scores were computed as the difference between the amplitude at the identity-oddball frequency bin and the mean amplitude of 22 surrounding bins (12 bins on each side, excluding the first bin directly adjacent to the bin of interest) divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins [80]. A contact was considered as showing a significant response in a given condition if the Z-score at the bin of the identity-oddball frequency exceeded 3.1 (i.e., $p < 0.001$ one-tailed: signal > noise; a conservative threshold is used to take into account the number of contacts and harmonics tested).

Identity-oddball amplitude responses were quantified using baseline-subtracted amplitudes. Baseline-corrected amplitudes were computed as the difference between the amplitude at each frequency bin and the average of 22 surrounding bins (12 bins on each side, excluding the first bin directly adjacent to the bin of interest). Amplitude responses were quantified as the sum of the baseline-subtracted amplitudes at the identity-oddball frequencies from the first until the sixth harmonic (0.571 Hz until 3.428 Hz), separately for each condition.

At each contact, the amplitude in the Face Name condition was compared to the sum of amplitudes in the Face Only and Name Only conditions. To do so, for each contact, we summed the 2 FFT spectra corresponding to the conditions Face Only and Name Only (S9E Fig), and we subtracted this resulting summed FFT spectrum from the FFT spectrum corresponding to the Face Name condition (S9F Fig). Then, to assess the significance of this subtraction, we followed the same procedure as for single conditions: (1) the subtracted FFT spectrum was cut into segments of 0.8 Hz centered at the identity-oddball response frequency and the six first harmonics, i.e., 0.571 Hz, 1.142 Hz, 1.714 Hz, etc. (S9F Fig); (2) the amplitude values of these 6 FFT segments were summed (S9G Fig); and (3) the summed FFT spectrum was transformed into a Z-score (S9H Fig). Z-scores were computed as the difference between the amplitude at the identity-oddball frequency bin and the mean amplitude of 22 surrounding bins (12 bins on each side, excluding the first bin directly adjacent to the bin of interest) divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins [80]. A contact was considered as showing a larger response for the Face Name than for the sum Face Only + Face Name if the Z-score at the frequency bin of the identity-oddball stimulation exceeded 1.65 (i.e., $p < 0.05$, one-tailed).

Contact localization in the individual anatomy. The exact position of each contact in the individual anatomy was determined for each participant by co-registration of the postoperative CT scan with a T1-weighted MRI of the participant's head. To accurately label each contact in the individual anatomy, we used the same topographic parcellation of the VOTC as in previous studies [81,95] (S7 Fig). Major VOTC sulci (collateral sulcus and occipito-temporal sulcus) served as mediolateral landmarks, while coronal reference planes containing given landmarks served as posteroanterior landmarks. A coronal plane including the anterior tip of the parieto-occipital sulcus served as the border of the occipital lobe and PTL. A coronal plane including the posterior tip of the hippocampus served as the border between the PTL and the ATL. Therefore, contacts located anteriorly to the posterior tip of the hippocampus were labeled in the ATL.

All EEG and SEEG data are deposited in a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m [96].

UNCORRECTED PROOF

Statistical testing

To compare effects between conditions or ROIs, one- or two-way ANOVA with repeated measures (Greenhouse-Geisser corrected when sphericity was violated) and paired *t* tests were computed when assumptions of normality were respected. Bonferroni-corrected post hoc tests were applied when ANOVA showed statistical differences between groups. When assumptions of normality were violated, nonparametric Friedman tests and Wilcoxon signed-rank tests (Bonferroni adjusted for multiple comparisons) were carried out. Effect sizes (Cohen's *d*) are provided.

Supporting information

S1 Fig. Noise comparison across conditions and regions in scalp EEG and SEEG. In Experiment 1, the mean standard deviation of the noise around the identity-oddball frequency is displayed for the left, middle, and right ROIs (3 electrodes in each). In Experiment 2 with scalp EEG, the mean standard deviation of the noise in the left and right ROIs (5 electrodes each) is shown for the 3 conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. In Experiment 2 with intracerebral EEG, the mean standard deviation of the noise around the identity-oddball bin is shown for all significant contacts in the ATL and PTL ($N = 15$) and for all their nonsignificant adjacent contacts ($N = 12$) across all the 6 participants showing a significant response in at least one condition, either in the ATL or PTL. Error bars indicate standard deviation of the mean. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; mid OT, middle occipito-temporal; PTL, posterior temporal lobe; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal; SEEG, stereo electroencephalography.
(TIF)

S2 Fig. Scalp EEG responses at the individual level in Experiment 1. Individual participant data for the 12 participants of Experiment 1 are shown at the frequency of person identity change (sum of 6 harmonics), independently of base identity. Each topography and the waveform to its right correspond to the data of one participant. Head plots are scaled from 0 μV (dark blue) to the voltage of the maximal channel (red), separately for each participant. Waveforms show the average of baseline-corrected chunked frequency spectrum of the 6 channels in bilateral occipito-temporal ROIs (P10, PO10, and PO12 for the LOT, and P9, PO9, and PO11 for the ROT), centered on the sum of harmonics, with an *x* axis of relative frequency in Hz and a *y* axis of amplitude (μV). All participants showed a significant response ($p < 0.01$) at the frequency of person identity change in the bilateral ROIs. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal.
(TIF)

S3 Fig. FFT spectrum of scalp EEG responses in Experiment 2. Baseline-corrected FFT spectra (in μV) of the responses in the 3 conditions of Experiment 2 are shown at the group level ($n = 20$ participants). The red and blue lines represent the average of the 5 electrodes in the left and right ROIs, respectively; the location of the ROI is indicated by the topographical head on the top of each spectrum. Black labels on the FFT spectrum signal the significant oddball frequencies; the light gray label indicates the base frequency. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FFT, fast Fourier transform; ROI, region of interest.
(TIF)

UNCORRECTED PROOF

S4 Fig. Scalp EEG responses at the base frequency in Experiment 2. Base frequency responses (sum of the first 9 base harmonics) are shown for each of the 3 conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. Above, mean group-level base responses in baseline-corrected amplitude (μV) at the two lateral ROIs regardless of identity. Error bars indicate standard error from the mean, reflecting variability across participants. Asterisks indicate significant differences at $p < 0.05$. Below, topography of the response at the base frequency for each condition. Red and blue ovals show the electrodes included in the left and right ROIs, respectively. The color scale maximum is shown in light gray above each map and corresponds to the maximal baseline-corrected amplitude (in μV) in each condition. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal.
(TIF)

S5 Fig. Anatomical location and SEEG responses of the significant contacts in the ATL. Anatomical location and electrophysiological responses of the 7 significant contacts in the ATL in 4 participants (P1, P2, P5, P6) and of their adjacent contacts. The significant contacts are highlighted in red. Significant base responses were determined in the same way as significant identity-oddball responses by (1) epoching the EEG frequency spectrum into segments centered on the first 6 base harmonics (i.e., 4 Hz, 8 Hz, etc.); (2) summing the amplitude values of these 6 frequency spectra segments; and (3) transforming it into a Z-score (difference between the amplitude at the base frequency bin and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; EEG, electroencephalography; SEEG, stereo electroencephalography
(TIF)

S6 Fig. Spatial distribution of significant and nonsignificant intracerebral contacts in the Talairach space. Map of all 237 VOTC recording contacts implanted in the gray matter of the left ATL and PTL across the 7 participants displayed in the Talairach space using a transparent reconstructed cortical surface of the Colin27 brain (left hemisphere, ventral view). Each circle represents a single recording contact. Color-filled circles correspond to significant contacts in at least one condition. Significant contacts are color-coded according to the condition(s) for which we recorded significant responses at the oddball-identity frequency ($p < 0.001$). "Pure FN" contacts are contacts on which the response was significant in the Face Name condition but not in the Face Only and Name Only conditions, and the response in the Face Name condition was larger ($p < 0.05$) than the response in the sum of the two control conditions. "Non pure" FN contacts are contacts on which the response was significant in the Face Name condition but not in the Face Only and Name Only conditions, but the response in the Face Name condition was not significantly larger than the sum of the two control conditions. Note that the more posterior "Pure" FN contact is still located in the ATL (i.e., anterior to the posterior tip of the hippocampus in the individual anatomy). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; FN, Face Name; FO, Face Only; NO, Name Only; PTL, posterior temporal lobe; VOTC, ventral occipito-temporal cortex.
(TIF)

UNCORRECTED PROOF

S7 Fig. Schematic representation of the parcellation scheme of the VOTC. Anatomical regions were defined in each individual hemisphere according to major anatomical landmarks [95]. The ventral temporal sulci (collateral sulcus, occipito-temporal sulcus, and midfusiform sulcus) serve as medial/lateral borders of regions, whereas 2 coronal reference planes containing anatomical landmarks (posterior tip of the hippocampus and anterior tip of the parieto-occipital sulcus) serve as an anterior/posterior boundary for each region. Importantly, the posterior tip of the hippocampus separated the PTL and the ATL, and therefore contacts located anteriorly to the posterior tip of the hippocampus were labeled in the ATL. The anatomical location of each significant contact was determined in the individual brain according to this anatomical subdivision. The schematic locations of these anatomical structures are shown on a reconstructed cortical surface of the Colin27 brain. AntFG, anterior fusiform gyrus; antMTG/ITG, anterior part of the inferior and middle temporal gyri; antPHG, anterior segment of the parahippocampal gyrus; ATL, anterior temporal lobe; CoS, collateral sulcus; HIP, hippocampus; latFG, lateral part of the fusiform gyrus; medFG, medial part of the fusiform gyrus; MFS, midfusiform sulcus; MTG/ITG, inferior and middle temporal gyri; OCC, occipital lobe; OTS, occipito-temporal sulcus; PHG, parahippocampal gyrus; POS, parieto-occipital sulcus; PTL, posterior temporal lobe; VOTC, ventral occipito-temporal cortex.
(TIF)

S8 Fig. Anatomical location and SEEG responses of the significant contacts in the PTL. Anatomical location and electrophysiological responses of the 8 significant contacts in the PTL in 3 participants (P2, P3, P4) and of their adjacent contacts. The significant contacts are highlighted in red. Significant base responses were determined in the same way as significant identity-oddball responses by (1) epoching the EEG frequency spectrum into segments centered on the first 6 base harmonics (i.e., 4 Hz, 8 Hz, etc.); (2) summing the amplitude values of these 6 frequency spectrum segments; and (3) transforming it into a Z-score (difference between the amplitude at the base frequency bin and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; SEEG, stereo electroencephalography; PTL, posterior temporal lobe.
(TIF)

S9 Fig. Illustration of the identification procedure of significant intracerebral contacts from the raw FFT spectrum. (A) The anatomical location of the contact that is illustrated in this example is shown in both coronal and sagittal views and indicated by a green dot. (B) Intracerebral frequency-domain responses recorded in this individual contact in the Face Name condition. Significant responses were determined by first segmenting the EEG frequency spectrum into 6 segments centered at the identity-oddball frequency and its harmonics. These 6 segments are illustrated by 6 gray bars on the x axis and correspond to the length of each frequency spectrum segment. (C) Pattern of response of the 6 individual frequency segments is shown as gray lines. These segments were then summed, resulting in the green spectrum. The 0 mark represents the identity-change frequency. (D) Z-score transformation of the summed FFT spectrum. Z-score was computed as the difference between the amplitude at the identity-change frequency and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of the 22 surrounding bins. The dashed line indicates the threshold of 3.1 ($p < 0.001$) that was used in intracerebral EEG to detect significant responses. (E) Computation of the subtraction between the Face Name condition and the sum of the two control conditions: Face Only and Name Only. First, raw FFT spectra of the Face Only and Name Only conditions were summed. This sum was then subtracted from the raw FFT spectrum of the

UNCORRECTED PROOF

Face Name condition. (F) Intracerebral frequency-domain responses resulting from the subtraction [Face Name − (Face Only + Name Only)]. Significant responses in this subtraction were determined by first segmenting the EEG frequency spectrum into 6 segments centered at the identity-oddball frequency and its harmonics. These 6 segments are illustrated by 6 gray bars on the *x* axis that correspond to the length of each segment. (G) Pattern of response of the 6 individual segments is shown as gray lines. Because these responses resulted from the subtraction of two conditions (Face Only and Name Only) from one condition (Face Name), only the identity-oddball amplitude remains positive, while the amplitude of the surrounding bins is mostly negative. These segments were then summed, resulting in the green spectrum. As a consequence of the subtraction process, only the frequency of interest has a positive amplitude. The 0 mark represents the identity-change frequency. (H) Z-score transformation of the summed FFT spectrum. The dashed line indicates the threshold of 1.65 ($p < 0.05$) that was used in intracerebral EEG to detect significant responses at the subtraction [Face Name − (Face Only + Name Only)]. In this example, the Z-score at the identity-oddball frequency exceeds 1.65, indicating that the face-name response is not only explained by the sum of modality-specific responses. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FFT, fast Fourier transform; FN, Face Name; FO, Face Only; NO, Name Only.
(TIF)

Author Contributions

Conceptualization: Angélique Volfart, Bruno Rossion.

Data curation: Angélique Volfart, Jacques Jonas, Louis Maillard, Sophie Colnat-Coulbois.

Formal analysis: Angélique Volfart.

Funding acquisition: Bruno Rossion.

Investigation: Angélique Volfart, Jacques Jonas.

Methodology: Angélique Volfart, Bruno Rossion.

Project administration: Jacques Jonas, Bruno Rossion.

Resources: Bruno Rossion.

Supervision: Jacques Jonas, Bruno Rossion.

Validation: Bruno Rossion.

Visualization: Angélique Volfart, Jacques Jonas, Bruno Rossion.

Writing – original draft: Angélique Volfart, Jacques Jonas, Bruno Rossion.

Writing – review & editing: Angélique Volfart, Jacques Jonas, Louis Maillard, Sophie Colnat-Coulbois, Bruno Rossion.

References

1. Brédart S. Names and Cognitive Psychology. In: Hough C, editor. The Oxford Handbook of Names and Naming. Oxford, UK: Oxford University Press; 2016. pp. 476–487.
2. Brédart S. The cognitive psychology and neuroscience of naming people. Neurosci Biobehav Rev. 2017; 83: 145–154. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.008 PMID: 29038031
3. Young AW, Hay DC, Ellis AW. The faces that launched a thousand slips: Everyday difficulties and errors in recognizing people. Br J Psychol. 1985; 76: 495–523. https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1985.tb01972.x PMID: 4075060

UNCORRECTED PROOF

4. Maylor EA. Recognizing and naming faces: aging, memory retrieval, and the tip of the tongue state. J Gerontol. 1990; 45: 215–226.
5. Evrard M. Ageing and lexical access to common and proper names in picture naming. Brain Lang. 2002; 81: 174–179. https://doi.org/10.1006/brln.2001.2515 PMID: 12081390
6. James LE. Specific effects of aging on proper name retrieval: Now you see them, now you don't. J Gerontol Ser B. 2006; 61: 180–183. https://doi.org/10.1093/geronb/61.3.P180 PMID: 16670188
7. Kljajevic V, Erramuzpe A. Proper name retrieval and structural integrity of cerebral cortex in midlife: A cross-sectional study. Brain Cogn. 2018; 120: 26–33. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.11.003 PMID: 29253727
8. Greene JDW, Hodges JR. Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease: Relationship to anterograde episodic and general semantic memory. Brain. 1996; 119: 111–128. https://doi.org/10.1093/brain/119.1.111 PMID: 8624675
9. Calabria M, Sabio A, Martin C, Hernández M, Juncadella M, Gascón-Bayarri J, et al. The missing link between faces and names: Evidence from Alzheimer's disease patients. Brain Cogn. 2012; 80: 250–256. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.07.002 PMID: 22940399
10. Calabria M, Miniussi C, Bisiacchi PS, Zanetti O, Cotelli M. Face–name repetition priming in semantic dementia: A case report. Brain Cogn. 2009; 70: 231–237. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.02.005 PMID: 19285772
11. Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. Brain. 2004; 127: 860–872. https://doi.org/10.1093/brain/awh099 PMID: 14985259
12. Miceli G, Capasso R, Daniele A, Esposito T, Magarelli M, Tomaiuolo F. Selective deficit for people's names following left temporal damage: an impairment of domain-specific conceptual knowledge. Cogn Neuropsychol. 2000; 17: 489–516. https://doi.org/10.1080/02643290050110629 PMID: 20945192
13. Milders MW, Deelman B, Berg I. Retrieving familiar people's names in patients with severe closed-head injuries. J Clin Exp Neuropsychol. 1999; 21: 171–185. https://doi.org/10.1076/jcen.21.2.171.932 PMID: 10425515
14. Semenza C, Zettin M. Generating proper names: A case of selective inability. Cogn Neuropsychol. 1988; 5: 711–721. https://doi.org/10.1080/02643298808253279
15. Lucchelli F, De Renzi E. Proper Name Anomia. Cortex. 1992; 28: 221–230. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)80050-0 PMID: 1499308
16. Otsuka Y, Suzuki K, Fujii T, Miura R, Endo K, Kondo H, et al. Proper name anomia after left temporal subcortical hemorrhage. Cortex. 2005; 41: 39–47. https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70176-x PMID: 15633705
17. Martins IP, Farrajota L. Proper and common names: A double dissociation. Neuropsychologia. 2007; 45: 1744–1756. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.016 PMID: 17303198
18. Kurimoto M, Takaiwa A, Nagai S, Hayashi N, Endo S. Anomia for people's names after left anterior temporal lobe resection—case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2010; 50: 36–40.
19. Semenza C. The neuropsychology of proper names. Mind Lang. 2009; 24: 347–369.
20. Bruce V, Young A. Understanding face recognition. Br J Psychol. 1986; 77: 305–327. https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1986.tb02199.x PMID: 3756376
21. Valentine T, Bredart S, Lawson R, Ward G. What's in a name? Access to information from people's names. Eur J Cogn Psychol. 1991; 3: 147–176. https://doi.org/10.1080/09541449108406224
22. Neuner F, Schweinberger SR. Neuropsychological impairments in the recognition of faces, voices, and personal names. Brain Cogn. 2000; 44: 342–366. https://doi.org/10.1006/brcg.1999.1196 PMID: 11104530
23. Hanley JR. An appreciation of Bruce and Young's (1986) serial stage model of face naming after 25 years: Face naming. Br J Psychol. 2011; 102: 915–930. https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02032.x PMID: 21988392
24. Quian Quiroga R, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. Nature. 2005; 435: 1102–1107. https://doi.org/10.1038/nature03687 PMID: 15973409
25. Quian Quiroga R. Concept cells: the building blocks of declarative memory functions. Nat Rev Neurosci. 2012; 13: 587–597. https://doi.org/10.1038/nrn3251 PMID: 22760181
26. Gainotti G. The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: A position paper. Cortex. 2012; 48: 521–529. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.06.019 PMID: 21807363
27. Gainotti G. Implications of recent findings for current cognitive models of familiar people recognition. Neuropsychologia. 2015; 77: 279–287. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.002 PMID: 26359717

UNCORRECTED PROOF

28. Nielson KA, Seidenberg M, Woodard JL, Durgerian S, Zhang Q, Gross WL, et al. Common neural systems associated with the recognition of famous faces and names: An event-related fMRI study. Brain Cogn. 2010; 72: 491–498. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.01.006 PMID: 20167415

29. Sugiura M, Sassa Y, Watanabe J, Akitsuki Y, Maeda Y, Matsue Y, et al. Cortical mechanisms of person representation: Recognition of famous and personally familiar names. NeuroImage. 2006; 31: 853–860. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.002 PMID: 16478667

30. Nakamura K, Kawashima R, Sato N, Nakamura A, Sugiura M, Kato T, et al. Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. Brain. 2000; 123: 1903–1912. https://doi.org/10.1093/brain/123.9.1903 PMID: 10960054

31. Gorno-Tempini ML, Price CJ. Identification of famous faces and buildings: A functional neuroimaging study of semantically unique items. Brain. 2001; 124: 2087–2097. https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2087 PMID: 11571224

32. Gainotti G. Laterality effects in normal subjects' recognition of familiar faces, voices and names. Perceptual and representational components. Neuropsychologia. 2013; 51: 1151–1160. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.03.009 PMID: 23542500

33. Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. Behav Neurol. 2012; 25: 35–44. https://doi.org/10.3233/BEN-2012-0347 PMID: 22207421

34. Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, Kobylecki C, Jones M, Richardson AM, et al. Semantic dementia and the left and right temporal lobes. Cortex. 2018; 188–203. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.024 PMID: 28947063

35. Cosseddu M, Gazzina S, Borroni B, Padovani A, Gainotti G. Multimodal face and voice recognition disorders in a case with unilateral right anterior temporal lobe atrophy. Neuropsychology. 2018; 32: 920–930. https://doi.org/10.1037/neu0000480 PMID: 30080078

36. Gainotti G. Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: A systematic review. Neuropsychologia. 2007; 45: 1591–1607. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.013 PMID: 17275042

37. Gainotti G, Barbier A, Marra C. Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. Brain. 2003; 126: 792–803. https://doi.org/10.1093/brain/awg092 PMID: 12615639

38. Gainotti G, Ferraccioli M, Marra C. The relation between person identity nodes, familiarity judgment and biographical information. Evidence from two patients with right and left anterior temporal atrophy. Brain Res. 2010; 1307: 103–114. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.009 PMID: 19836361

39. Busigny T, de Boissezon X, Puel M, Nespoulous J-L, Barbeau EJ. Proper name anomia with preserved lexical and semantic knowledge after left anterior temporal lesion: A two-way convergence defect. Cortex. 2015; 65: 1–18. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.12.008 PMID: 25617826

40. Harris RJ, Rice GE, Young AW, Andrews TJ. Distinct but overlapping patterns of response to words and faces in the fusiform gyrus. Cereb Cortex. 2016; 26: 3161–3168. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv147 PMID: 26157025

41. Rogers TT, Lambon Ralph MA, Garrard P, Bozeat S, McClelland JL, Hodges JR, et al. Structure and deterioration of semantic memory: A neuropsychological and computational investigation. Psychol Rev. 2004; 111: 205–235. https://doi.org/10.1037/0033-295X.111.1.205 PMID: 14756594

42. Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. Nat Rev Neurosci. 2007; 8: 976–987. https://doi.org/10.1038/nrn2277 PMID: 18026167

43. Lambon Ralph MA. Neurocognitive insights on conceptual knowledge and its breakdown. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2014; 369: 20120392. https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0392 PMID: 24324236

44. Lambon Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. Nat Rev Neurosci. 2017; 18: 42–55. https://doi.org/10.1038/nrn.2016.150 PMID: 27881854

45. Rice GE, Hoffman P, Binney RJ, Lambon Ralph MA. Concrete versus abstract forms of social concept: an fMRI comparison of knowledge about people versus social terms. Philos Trans R Soc B Biol Sci. 2018; 373: 20170136. https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0136 PMID: 29915004

46. Coccia M, Bartolini M, Luzzi S, Provinciali L, Lambon Ralph MA. Semantic memory is an amodal, dynamic system: Evidence from the interaction of naming and object use in semantic dementia. Cogn Neuropsychol. 2004; 21: 513–527. https://doi.org/10.1080/02643290342000113 PMID: 21038218

47. Jefferies E, Lambon Ralph MA. Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. Brain. 2006; 129: 2132–2147. https://doi.org/10.1093/brain/awl153 PMID: 16815878

UNCORRECTED PROOF

48. Hoffman P, Evans GAL, Lambon Ralph MA. The anterior temporal lobes are critically involved in acquiring new conceptual knowledge: Evidence for impaired feature integration in semantic dementia. Cortex. 2014; 50: 19–31. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.10.006 PMID: 24268323

49. Rice GE, Hoffman P, Lambon Ralph MA. Graded specialization within and between the anterior temporal lobes. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1359: 84–97. https://doi.org/10.1111/nyas.12951 PMID: 26502375

50. Hoffman P, Lambon Ralph MA. From percept to concept in the ventral temporal lobes: Graded hemispheric specialisation based on stimulus and task. Cortex. 2018; 101: 107–118. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.015 PMID: 29475076

51. Mayberry EJ, Sage K, Lambon Ralph MA. At the edge of semantic space: the breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. J Cogn Neurosci. 2010; 23: 2240–2251. https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21582 PMID: 21126159

52. Rice GE, Lambon Ralph MA, Hoffman P. The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. Cereb Cortex. 2015; 25: 4374–4391. https://doi.org/10.1093/cercor/bhv024 PMID: 25771223

53. Visser M, Jefferies E, Lambon Ralph MA. Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. J Cogn Neurosci. 2010; 22: 1083–1094. https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21309 PMID: 19583477

54. Visser M, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Lambon Ralph MA. The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: Novel evidence from distortion-corrected fMRI. Neuropsychologia. 2010; 48: 1689–1696. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.02.016 PMID: 20176043

55. Visser M, Jefferies E, Embleton KV, Lambon Ralph MA. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. J Cogn Neurosci. 2012; 24: 1766–1778. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00244 PMID: 22621260

56. Pobric G, Jefferies E, Lambon Ralph MA. Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 20137–20141. https://doi.org/10.1073/pnas.0707383104 PMID: 18056637

57. Pobric G, Jefferies E, Lambon Ralph MA. Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: Evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. Neuropsychologia. 2010; 48: 1336–1342. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.036 PMID: 20038436

58. Chen L, Lambon Ralph MA, Rogers TT. A unified model of human semantic knowledge and its disorders. Nat Hum Behav. 2017; 1: 0039. https://doi.org/10.1038/s41562-016-0039 PMID: 28480333

59. Chedid G, Wilson MA, Provost J-S, Joubert S, Rouleau I, Brambati SM. Differential involvement of the anterior temporal lobes in famous people semantics. Front Psychol. 2016; 7: 1333. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01333 PMID: 27625630

60. Gorno-Tempini ML, Price CJ, Josephs O, Vandenberghe R, Cappa SF, Kapur N, et al. The neural systems sustaining face and proper-name processing. Brain. 1998; 121: 2103–2118. https://doi.org/10.1093/brain/121.11.2103 PMID: 9827770

61. Amado C, Kovács P, Mayer R, Ambrus GG, Trapp S, Kovács G. Neuroimaging results suggest the role of prediction in cross-domain priming. Sci Rep. 2018; 8: 10356. https://doi.org/10.1038/s41598-018-28696-0 PMID: 29985455

62. Ambrus GG, Amado C, Krohn L, Kovács G. TMS of the occipital face area modulates cross-domain identity priming. Brain Struct Funct. 2019; 224: 149–157. https://doi.org/10.1007/s00429-018-1768-0 PMID: 30291480

63. Joassin F, Meert G, Campanella S, Bruyer R. The associative processes involved in faces-proper names versus animals-common names binding: A comparative ERP study. Biol Psychol. 2007; 75: 286–299. https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.04.002 PMID: 17521799

64. Adrian ED, Matthews BH. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. Brain. 1934; 57: 355–385.

65. Regan D. Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1966; 20: 238–248. https://doi.org/10.1016/0013-4694(66)90088-5 PMID: 4160391

66. Regan D. Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine. Elsevier. 1989.

67. Norcia AM, Appelbaum LG, Ales JM, Cottereau BR, Rossion B. The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. J Vis. 2015; 15: 4. https://doi.org/10.1167/15.6.4 PMID: 26024451

68. Liu-Shuang J, Norcia AM, Rossion B. An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. Neuropsychologia. 2014; 52: 57–72. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.022 PMID: 24200921

UNCORRECTED PROOF

69. Rossion B, Torfs K, Jacques C, Liu-Shuang J. Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. J Vis. 2015; 15: 1–18. https://doi.org/10.1167/15.1.18 PMID: 25597037

70. Lochy A, Van Reybroeck M, Rossion B. Left cortical specialization for visual letter strings predicts rudimentary knowledge of letter-sound association in preschoolers. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113: 8544–8549. https://doi.org/10.1073/pnas.1520366113 PMID: 27402739

71. Retter TL, Rossion B. Uncovering the neural magnitude and spatio-temporal dynamics of natural image categorization in a fast visual stream. Neuropsychologia. 2016; 91: 9–28. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.028 PMID: 27461075

72. Regan D, Heron JR. Clinical investigation of lesions of the visual pathway: a new objective technique. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1969; 32: 479. https://doi.org/10.1136/jnnp.32.5.479 PMID: 5360055

73. Visser M, Lambon Ralph MA. Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. J Cogn Neurosci. 2011; 23: 3121–3131. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00007 PMID: 21391767

74. Grabowski TJ, Damasio H, Tranel D, Boles Ponto LL, Hichwa RD, Damasio AR. A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. Hum Brain Mapp. 2001; 13: 199–212. PMID: 11410949

75. Tranel D. The left temporal pole is important for retrieving words for unique concrete entities. Aphasiology. 2009; 23: 867. https://doi.org/10.1080/02687030802586498 PMID: 20161625

76. Waldron EJ, Manzel K, Tranel D. The left temporal pole is a heteromodal hub for retrieving proper names. Front Biosci. 2014; 6: 50–57.

77. Schneider B, Heskje J, Bruss J, Tranel D, Belfi AM. The left temporal pole is a convergence region mediating the relation between names and semantic knowledge for unique entities: Further evidence from a "recognition-from-name" study in neurological patients. Cortex. 2018; 109: 14–24. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.026 PMID: 30273798

78. Binney RJ, Parker GJM, Lambon Ralph MA. Convergent connectivity and graded specialization in the rostral human temporal lobe as revealed by diffusion-weighted imaging probabilistic tractography. J Cogn Neurosci. 2012; 24: 1998–2014. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00263 PMID: 22721379

79. Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Lambon Ralph MA. The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. Cereb Cortex. 2010; 20: 2728–2738. https://doi.org/10.1093/cercor/bhq019 PMID: 20190005

80. Jonas J, Jacques C, Liu-Shuang J, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Maillard L, et al. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113: 4088–4097. https://doi.org/10.1073/pnas.1522033113 PMID: 27354526

81. Lochy A, Jacques C, Maillard L, Colnat-Coulbois S, Rossion B, Jonas J. Selective visual representation of letters and words in the left ventral occipito-temporal cortex with intracerebral recordings. Proc Natl Acad Sci. 2018; 115: 7595–7604.

82. Quian Quiroga R, Panzeri S. Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. Nat Rev Neurosci. 2009; 10: 173–185. https://doi.org/10.1038/nrn2578 PMID: 19229240

83. Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. Nature. 1996; 380: 499–505. https://doi.org/10.1038/380499a0 PMID: 8606767

84. Tranel D. Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. Neuropsychology. 2006; 20: 1–10. https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.1 PMID: 16460217

85. Drane DL, Ojemann JG, Phatak V, Loring DW, Gross RE, Hebb AO, et al. Famous face identification in temporal lobe epilepsy: Support for a multimodal integration model of semantic memory. Cortex. 2013; 49: 1648–1667. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.08.009 PMID: 23040175

86. Albert MS, Butters N, Levin J. Temporal gradients in the retrograde amnesia of patients with alcoholic Korsakoff's disease. Arch Neurol. 1979; 36: 211–216. https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500400065010 PMID: 426664

87. Tranel D, Damasio H, Damasio AR. A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. Neuropsychologia. 1997; 35: 1319–1327. https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00085-7 PMID: 9347478

88. Zimmermann FGS, Yan X, Rossion B. An objective, sensitive and ecologically valid neural measure of rapid human individual face recognition. R Soc Open Sci. 2019; 6: 181904. https://doi.org/10.1098/rsos.181904 PMID: 31312474

89. Quek GL, Liu-Shuang J, Goffaux V, Rossion B. Ultra-coarse, single-glance human face detection in a dynamic visual stream. NeuroImage. 2018; 176: 465–476. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.034 PMID: 29678757

UNCORRECTED PROOF

90. Retter TL, Rossion B. Visual adaptation provides objective electrophysiological evidence of facial identity discrimination. Cortex. 2016; 80: 35–50. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.025 PMID: 26875725

91. Talairach J, Bancaud J. Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. Prog Neurol Surg. 1973; 5: 297–354. https://doi.org/10.1159/000394343

92. 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. Epilepsia. 2016; 57: 386–401. https://doi.org/10.1111/epi.13298 PMID: 26899389

93. Bourdillon P, Ryvlin P, Isnard J, Montavont A, Catenoix H, Mauguière F, et al. Stereotactic electroencephalography is a safe procedure, including for insular implantations. World Neurosurg. 2017; 99: 353–361. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.12.025 PMID: 28003163

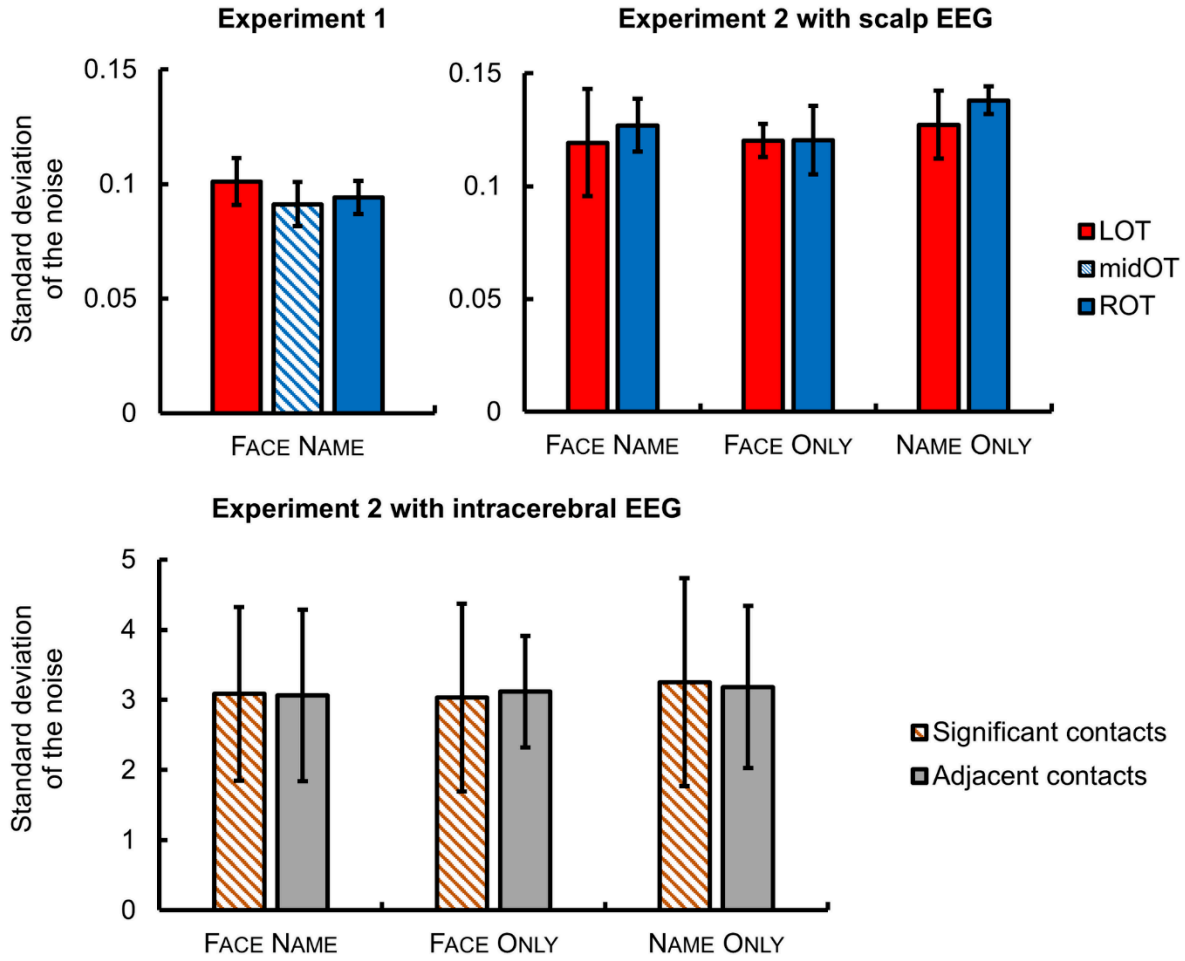
94. Salado AL, Koessler L, De Mijolla G, Schmitt E, Vignal J-P, Civit T, et al. sEEG is a safe procedure for a comprehensive anatomic exploration of the insula: a retrospective study of 108 procedures representing 254 transopercular insular electrodes. Oper Neurosurg. 2017; 14: 1–8.

95. Jonas J, Jacques C, Liu-Shuang J, Brissart H, Colnat-Coulbois S, Maillard L, et al. A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. Proc Natl Acad Sci. 2016; 113: E4088–E4097. https://doi.org/10.1073/pnas.1522033113 PMID: 27354526

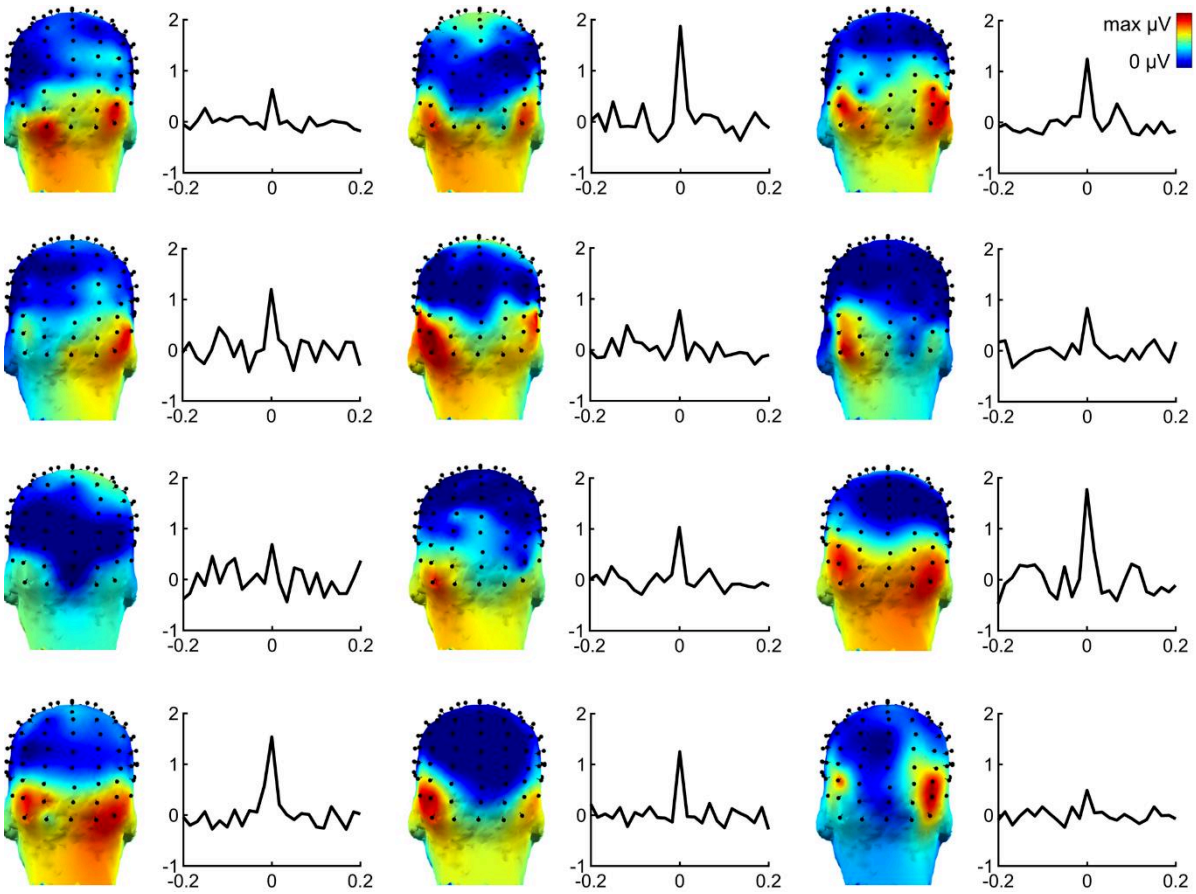
96. Volfart A, Jonas J, Maillard LG, Colnat-Coulbois S, Rossion B. Data from: Neurophysiological evidence for crossmodal (face-name) person-identity representation in the human left ventral temporal cortex. Dryad Digit Repos. 2020. https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m

UNCORRECTED PROOF

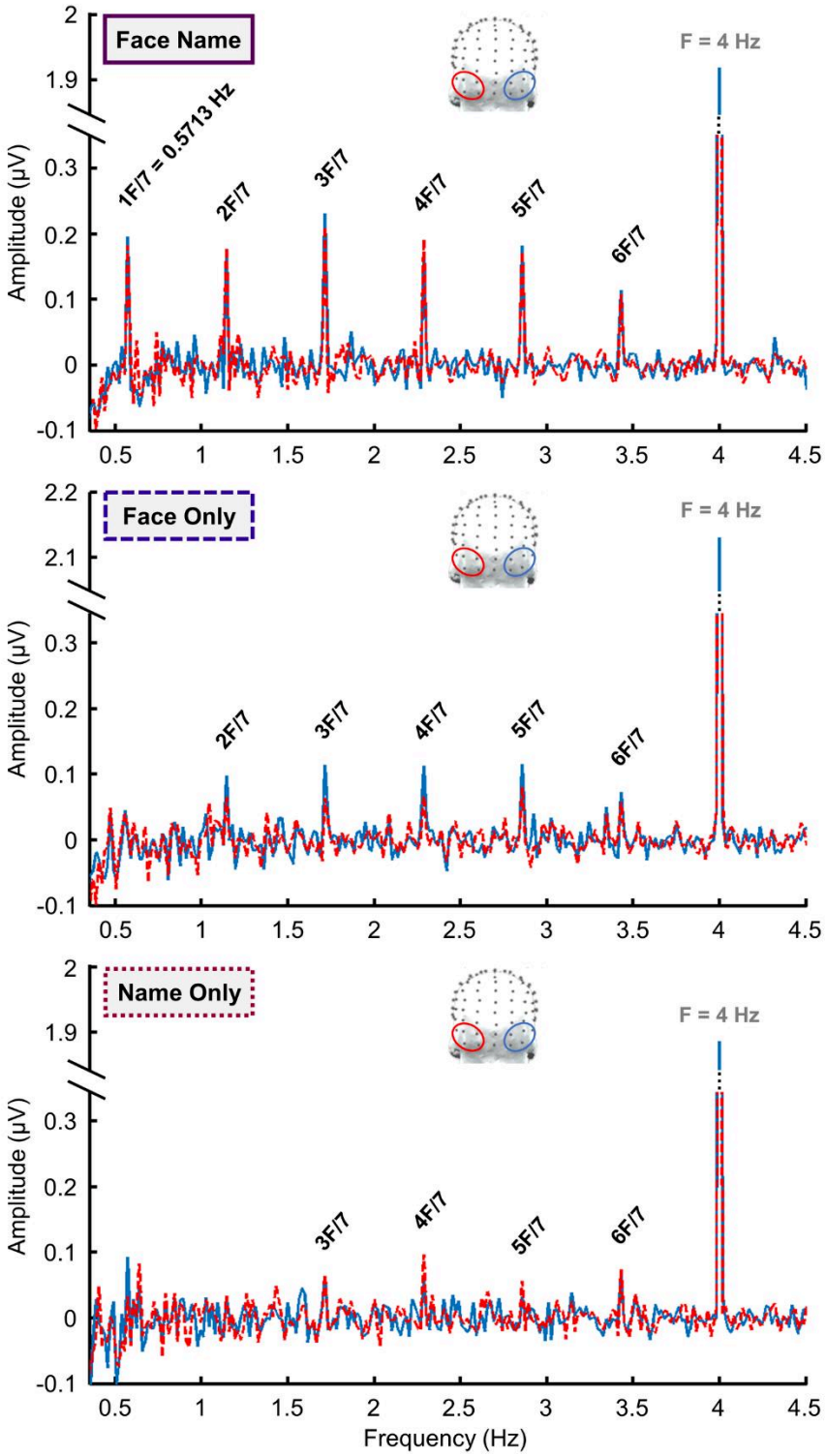
Supporting information



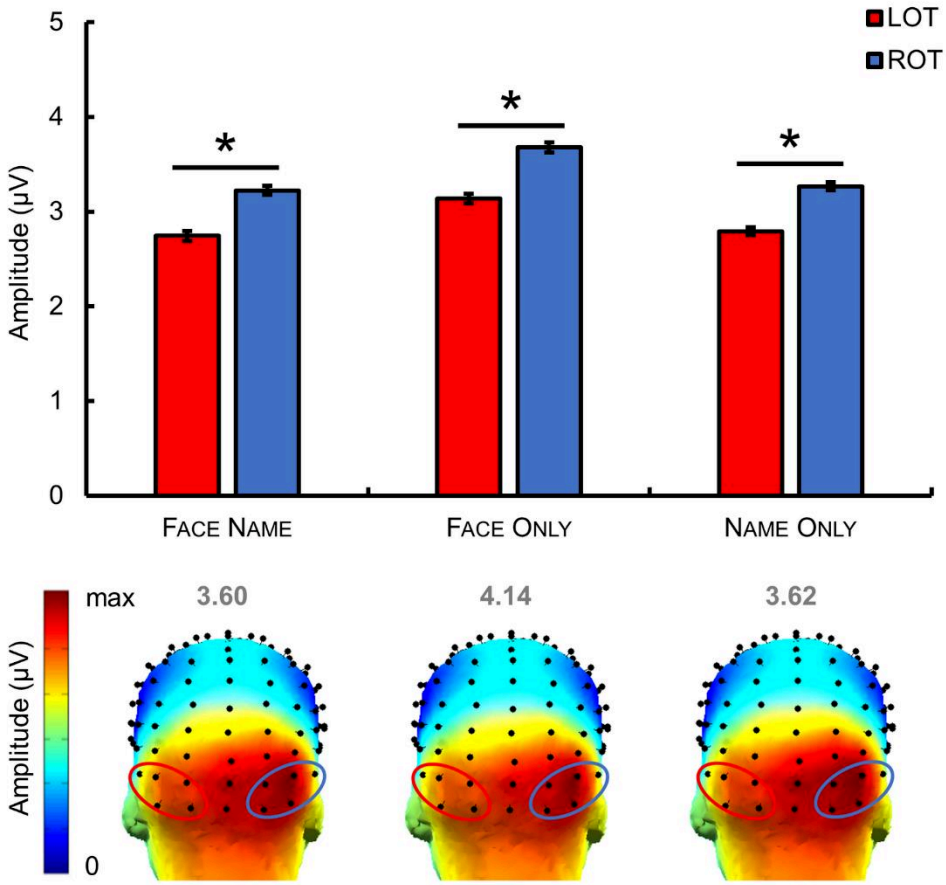
S1 Fig. Noise comparison across conditions and regions in scalp EEG and SEEG.
In Experiment 1, the mean standard deviation of the noise around the identity-oddball frequency is displayed for the left, middle, and right ROIs (3 electrodes in each). In Experiment 2 with scalp EEG, the mean standard deviation of the noise in the left and right ROIs (5 electrodes each) is shown for the 3 conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. In Experiment 2 with intracerebral EEG, the mean standard deviation of the noise around the identity-oddball bin is shown for all significant contacts in the ATL and PTL ($N = 15$) and for all their nonsignificant adjacent contacts ($N = 12$) across all the 6 participants showing a significant response in at least one condition, either in the ATL or PTL. Error bars indicate standard deviation of the mean. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; mid OT, middle occipito-temporal; PTL, posterior temporal lobe; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal; SEEG, stereo electroencephalography.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s001



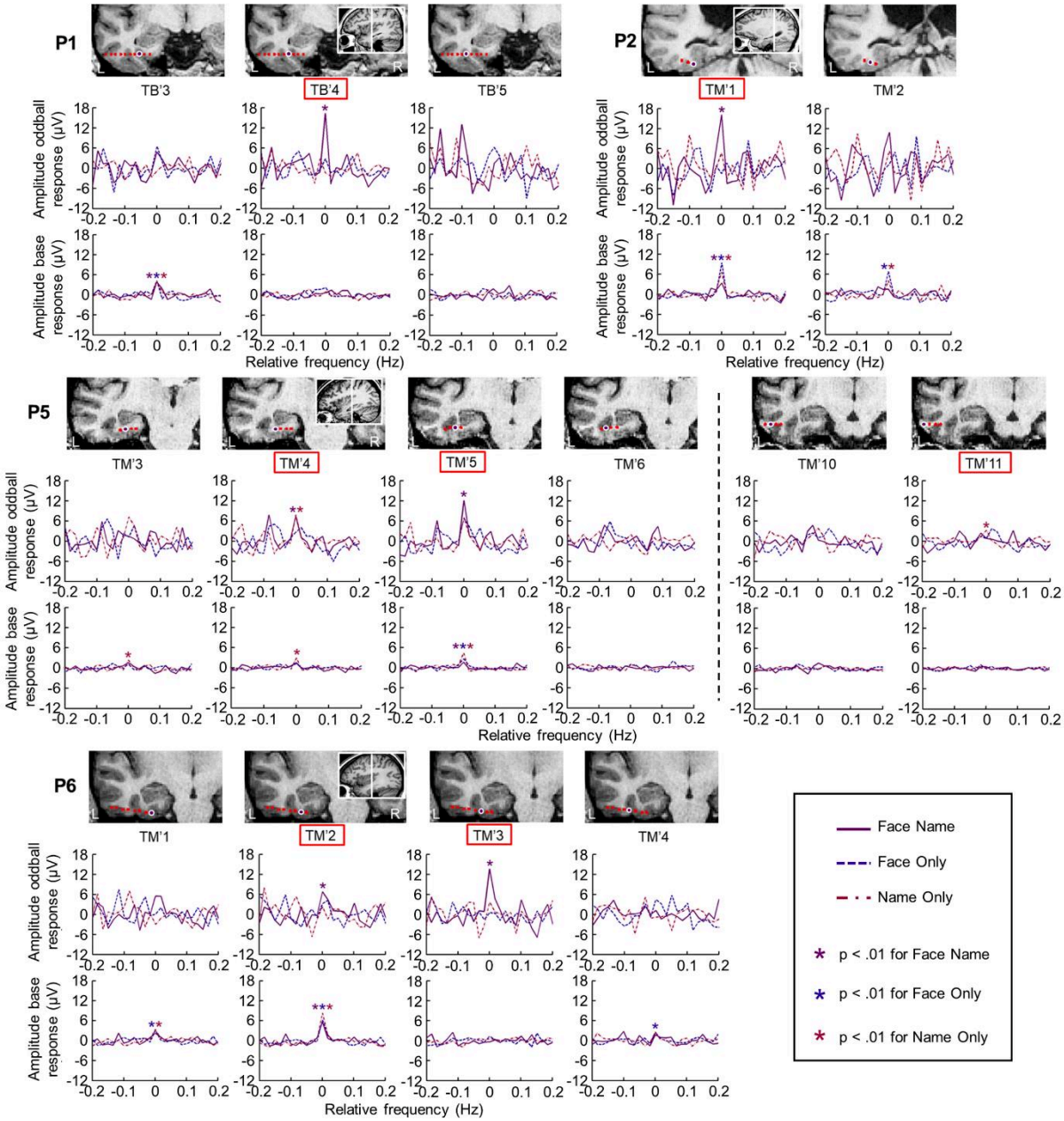
S2 Fig. Scalp EEG responses at the individual level in Experiment 1.
Individual participant data for the 12 participants of Experiment 1 are shown at the frequency of person identity change (sum of 6 harmonics), independently of base identity. Each topography and the waveform to its right correspond to the data of one participant. Head plots are scaled from 0 μV (dark blue) to the voltage of the maximal channel (red), separately for each participant. Waveforms show the average of baseline-corrected chunked frequency spectrum of the 6 channels in bilateral occipito-temporal ROIs (P10, PO10, and PO12 for the LOT, and P9, PO9, and PO11 for the ROT), centered on the sum of harmonics, with an *x* axis of relative frequency in Hz and a *y* axis of amplitude (μV). All participants showed a significant response ($p < 0.01$) at the frequency of person identity change in the bilateral ROIs. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s002



S3 Fig. FFT spectrum of scalp EEG responses in Experiment 2.
Baseline-corrected FFT spectra (in μV) of the responses in the 3 conditions of Experiment 2 are shown at the group level (n = 20 participants). The red and blue lines represent the average of the 5 electrodes in the left and right ROIs, respectively; the location of the ROI is indicated by the topographical head on the top of each spectrum. Black labels on the FFT spectrum signal the significant oddball frequencies; the light gray label indicates the base frequency. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FFT, fast Fourier transform; ROI, region of interest.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s003

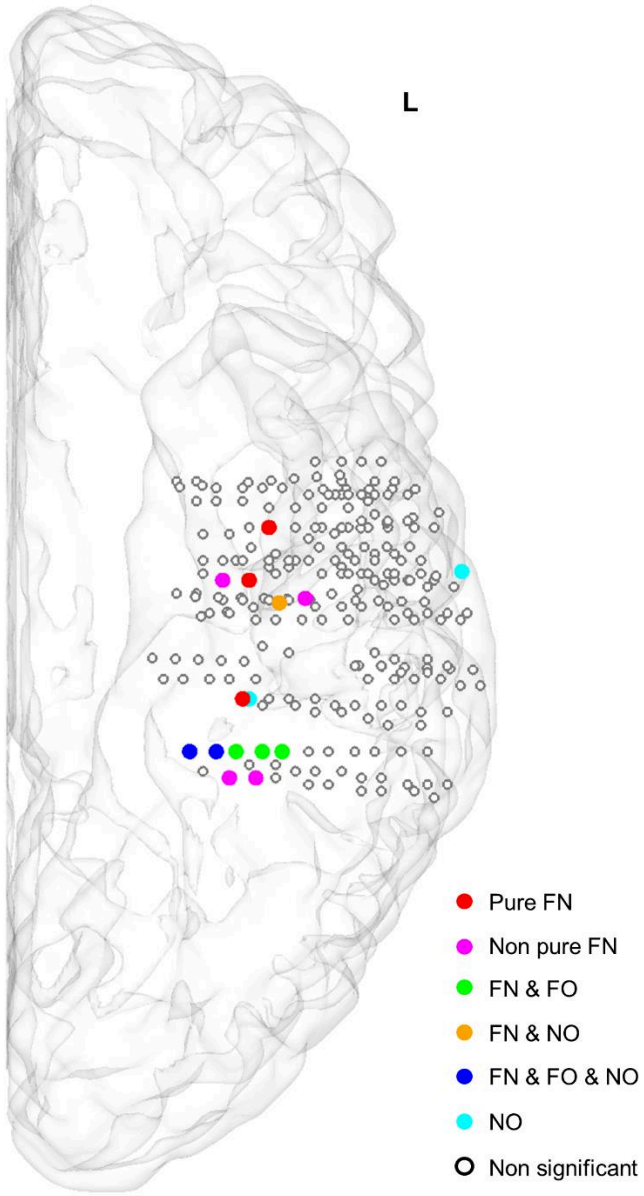


S4 Fig. Scalp EEG responses at the base frequency in Experiment 2.
Base frequency responses (sum of the first 9 base harmonics) are shown for each of the 3 conditions: Face Name, Face Only, and Name Only. Above, mean group-level base responses in baseline-corrected amplitude (μV) at the two lateral ROIs regardless of identity. Error bars indicate standard error from the mean, reflecting variability across participants. Asterisks indicate significant differences at $p < 0.05$. Below, topography of the response at the base frequency for each condition. Red and blue ovals show the electrodes included in the left and right ROIs, respectively. The color scale maximum is shown in light gray above each map and corresponds to the maximal baseline-corrected amplitude (in μV) in each condition. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; LOT, left occipito-temporal; ROI, region of interest; ROT, right occipito-temporal.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s004



S5 Fig. Anatomical location and SEEG responses of the significant contacts in the ATL. Anatomical location and electrophysiological responses of the 7 significant contacts in the ATL in 4 participants (P1, P2, P5, P6) and of their adjacent contacts. The significant contacts are highlighted in red. Significant base responses were determined in the same way as significant identity-oddball responses by (1) epoching the EEG frequency spectrum into segments centered on the first 6 base harmonics (i.e., 4 Hz, 8 Hz, etc.); (2) summing the amplitude values of these 6 frequency spectra segments; and (3) transforming it into a Z-score (difference between the amplitude at the base frequency bin and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; EEG, electroencephalography; SEEG, stereo electroencephalography

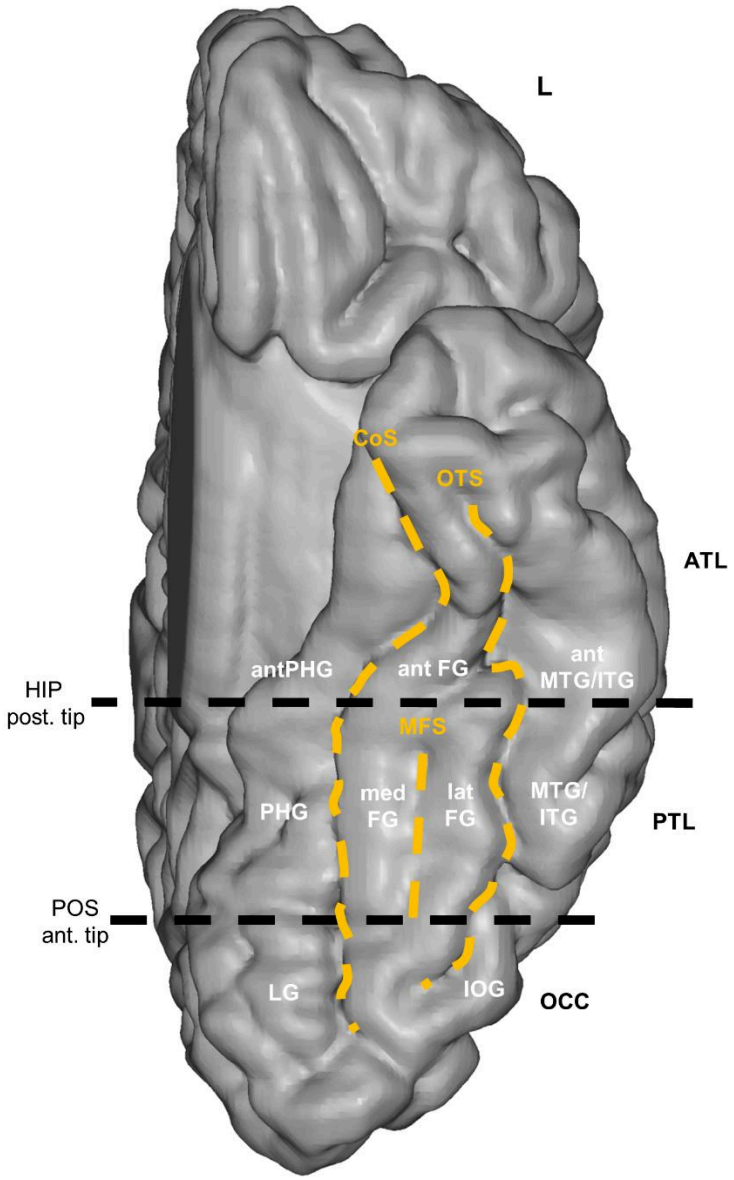
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s005



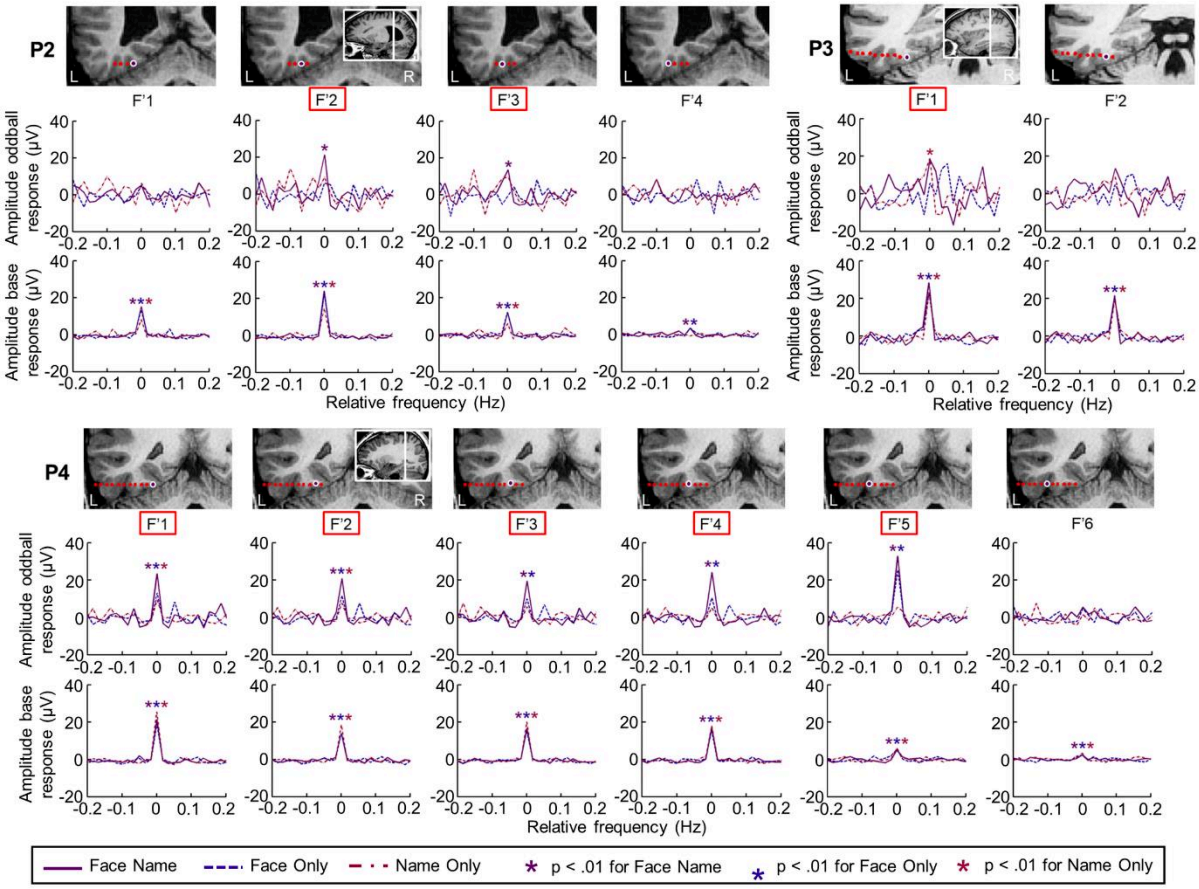
S6 Fig. Spatial distribution of significant and nonsignificant intracerebral contacts in the Talairach space.

Map of all 237 VOTC recording contacts implanted in the gray matter of the left ATL and PTL across the 7 participants displayed in the Talairach space using a transparent reconstructed cortical surface of the Colin27 brain (left hemisphere, ventral view). Each circle represents a single recording contact. Color-filled circles correspond to significant contacts in at least one condition. Significant contacts are color-coded according to the condition(s) for which we recorded significant responses at the oddball-identity frequency ($p < 0.001$). "Pure FN" contacts are contacts on which the response was significant in the Face Name condition but not in the Face Only and Name Only conditions, and the response in the Face Name condition was larger ($p < 0.05$) than the response in the sum of the two control conditions. "Non pure" FN contacts are contacts on which the response was significant in the Face Name condition but not in the Face Only and Name Only conditions, but the response in the Face Name condition was not significantly larger than the sum of the two control conditions. Note that the more posterior "Pure" FN contact is still located in the ATL (i.e., anterior to the posterior tip of the hippocampus in the individual anatomy). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. ATL, anterior temporal lobe; FN, Face Name; FO, Face Only; NO, Name Only; PTL, posterior temporal lobe; VOTC, ventral occipito-temporal cortex.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s006

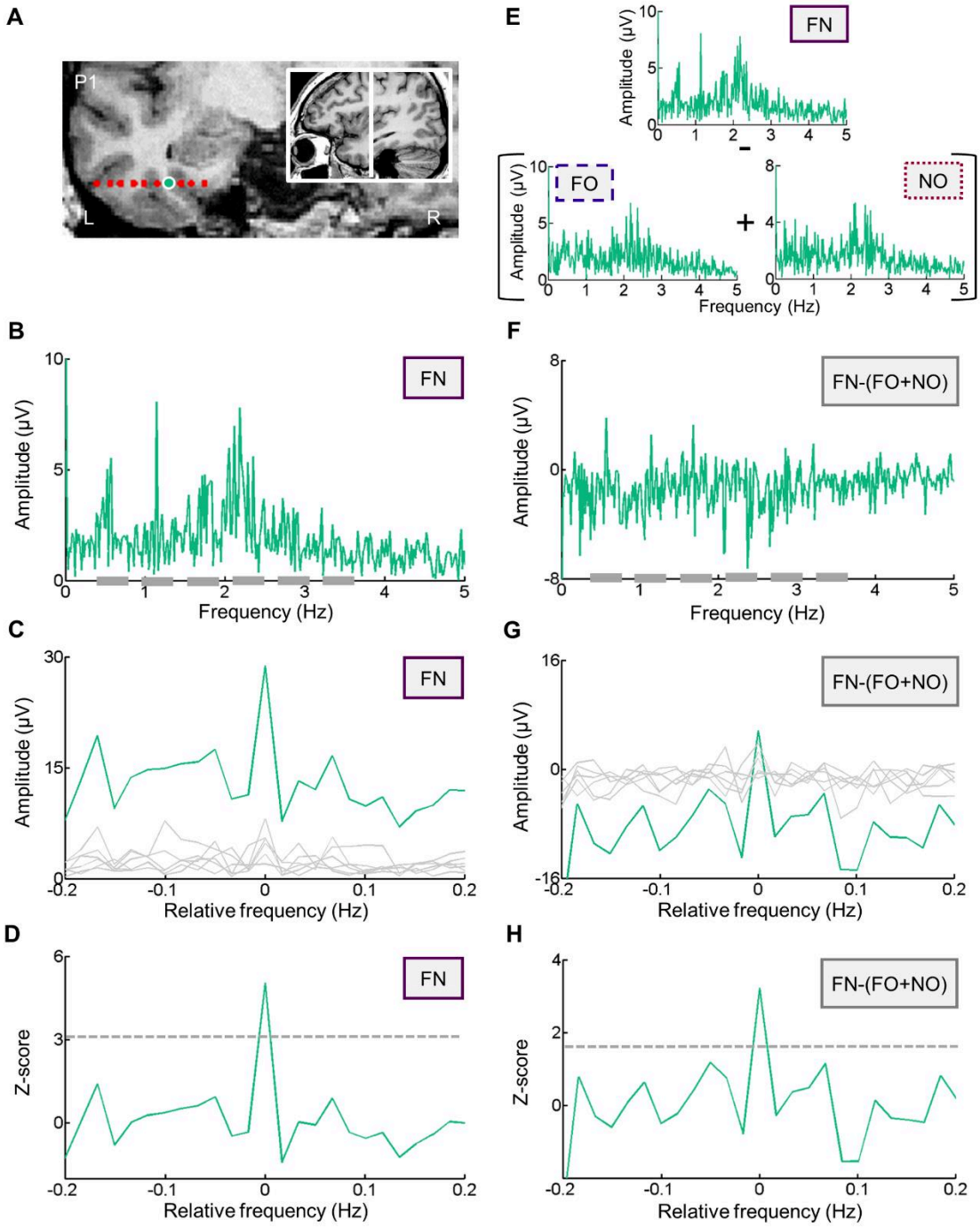


S7 Fig. Schematic representation of the parcellation scheme of the VOTC.
Anatomical regions were defined in each individual hemisphere according to major anatomical landmarks [95]. The ventral temporal sulci (collateral sulcus, occipito-temporal sulcus, and midfusiform sulcus) serve as medial/lateral borders of regions, whereas 2 coronal reference planes containing anatomical landmarks (posterior tip of the hippocampus and anterior tip of the parieto-occipital sulcus) serve as an anterior/posterior boundary for each region. Importantly, the posterior tip of the hippocampus separated the PTL and the ATL, and therefore contacts located anteriorly to the posterior tip of the hippocampus were labelled in the ATL. The anatomical location of each significant contact was determined in the individual brain according to this anatomical subdivision. The schematic locations of these anatomical structures are shown on a reconstructed cortical surface of the Colin27 brain. AntFG, anterior fusiform gyrus; antMTG/ITG, anterior part of the inferior and middle temporal gyri; antPHG, anterior segment of the parahippocampal gyrus; ATL, anterior temporal lobe; CoS, collateral sulcus; HIP, hippocampus; latFG, lateral part of the fusiform gyrus; medFG, medial part of the fusiform gyrus; MFS, midfusiform sulcus; MTG/ITG, inferior and middle temporal gyri; OCC, occipital lobe; OTS, occipito-temporal sulcus; PHG, parahippocampal gyrus; POS, parieto-occipital sulcus; PTL, posterior temporal lobe; VOTC, ventral occipito-temporal cortex.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s007



S8 Fig. Anatomical location and SEEG responses of the significant contacts in the PTL. Anatomical location and electrophysiological responses of the 8 significant contacts in the PTL in 3 participants (P2, P3, P4) and of their adjacent contacts. The significant contacts are highlighted in red. Significant base responses were determined in the same way as significant identity-oddball responses by (1) epoching the EEG frequency spectrum into segments centered on the first 6 base harmonics (i.e., 4 Hz, 8 Hz, etc.); (2) summing the amplitude values of these 6 frequency spectrum segments; and (3) transforming it into a Z-score (difference between the amplitude at the base frequency bin and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of amplitudes in the corresponding 22 surrounding bins). Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; SEEG, stereo electroencephalography; PTL, posterior temporal lobe.

https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s008



S9 Fig. Illustration of the identification procedure of significant intracerebral contacts from the raw FFT spectrum.

(A) The anatomical location of the contact that is illustrated in this example is shown in both coronal and sagittal views and indicated by a green dot. (B) Intracerebral frequency-domain responses recorded in this individual contact in the Face Name condition. Significant responses were determined by first segmenting the EEG frequency spectrum into 6 segments centered at the identity-oddball frequency and its harmonics. These 6 segments are illustrated by 6 gray bars on the *x* axis and correspond to the length of each frequency spectrum segment. (C) Pattern of response of the 6 individual frequency segments is shown as gray lines. These segments were then summed, resulting in the green spectrum. The 0 mark represents the identity-change frequency. (D) Z-score transformation of the summed FFT spectrum. Z-score was computed as the difference between the amplitude at the identity-change frequency and the mean amplitude of the 22 surrounding bins, divided by the standard deviation of the

22 surrounding bins. The dashed line indicates the threshold of 3.1 ($p < 0.001$) that was used in intracerebral EEG to detect significant responses. (E) Computation of the subtraction between the Face Name condition and the sum of the two control conditions: Face Only and Name Only. First, raw FFT spectra of the Face Only and Name Only conditions were summed. This sum was then subtracted from the raw FFT spectrum of the Face Name condition. (F) Intracerebral frequency-domain responses resulting from the subtraction [Face Name − (Face Only + Name Only)]. Significant responses in this subtraction were determined by first segmenting the EEG frequency spectrum into 6 segments centered at the identity-oddball frequency and its harmonics. These 6 segments are illustrated by 6 gray bars on the *x* axis that correspond to the length of each segment. (G) Pattern of response of the 6 individual segments is shown as gray lines. Because these responses resulted from the subtraction of two conditions (Face Only and Name Only) from one condition (Face Name), only the identity-oddball amplitude remains positive, while the amplitude of the surrounding bins is mostly negative. These segments were then summed, resulting in the green spectrum. As a consequence of the subtraction process, only the frequency of interest has a positive amplitude. The 0 mark represents the identity-change frequency. (H) Z-score transformation of the summed FFT spectrum. The dashed line indicates the threshold of 1.65 ($p < 0.05$) that was used in intracerebral EEG to detect significant responses at the subtraction [Face Name − (Face Only + Name Only)]. In this example, the Z-score at the identity-oddball frequency exceeds 1.65, indicating that the face-name response is not only explained by the sum of modality-specific responses. Data underlying this figure are deposited on a Dryad repository: https://doi.org/10.5061/dryad.m8t391m. EEG, electroencephalography; FFT, fast Fourier transform; FN, Face Name; FO, Face Only; NO, Name Only.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000659.s009

6. DE LA RECONNAISSANCE VISUELLE A LA MEMOIRE SEMANTIQUE : ADAPTER L'APPROCHE FPVS A L'ETUDE DES PROCESSUS DE CATEGORISATION SEMANTIQUE

Ainsi que nous l'avons montré dans le chapitre précédent, il est possible d'utiliser l'approche FPVS couplée à l'enregistrement de l'activité cérébrale en EEG de scalp ou en SEEG pour étudier l'association entre le visage et le nom d'une identité familière (ici, célèbre). Or, ce type d'association relève de la mémoire sémantique, dont la nature même est de stocker et nous donner accès à toutes les connaissances que nous possédons sur le monde. Cela suggère qu'au-delà des processus de reconnaissance purement visuelle étudiés jusqu'à présent avec cette technique (Liu-Shuang *et al.*, 2014; Rossion *et al.*, 2015; Jonas *et al.*, 2016; Dzhelyova *et al.*, 2017; Or *et al.*, 2019; Hagen *et al.*, 2020), la FPVS peut aussi s'appliquer à l'étude des processus liés aux représentations sémantiques et des régions cérébrales sous-jacentes.

6.1. Introduction

Il existe plusieurs théories sur la mémoire sémantique, et notamment sur la manière dont elle est organisée au niveau cérébral (voir Kiefer & Pulvermüller, 2012 pour une revue détaillée). A l'heure actuelle, deux d'entre elles sont privilégiées dans la littérature : l'une postule que les connaissances sémantiques sont construites grâce aux interactions entre de multiples systèmes sémantiques spécifiques à une modalité ou à une catégorie, et (plus ou moins) distribués dans le cerveau (Warrington & Shallice, 1984; Damasio, 1989; Kiefer & Spitzer, 2001; Barsalou *et al.*, 2003; Martin, 2007; Gainotti, 2011, 2017; McCarthy & Warrington, 2016), l'autre (aussi appelée théorie du hub-and-spoke ; voir partie 1.2.) propose une organisation sémantique centrée sur les lobes temporaux antérieurs (hub) dont le rôle serait d'intégrer les informations spécifiques à une modalité

(dépendantes des spokes, ou régions unimodales) en une représentation sémantique unifiée et amodale/transmodale (Rogers *et al.*, 2004; Patterson *et al.*, 2007; Lambon Ralph *et al.*, 2010, 2017; Lambon Ralph, 2014).

La première théorie se fonde sur les études neuropsychologiques ayant démontré des déficits spécifiques à une catégorie (par ex., incapacité à identifier des objets de type vivant malgré une préservation de la capacité à identifier des objets inanimés) ou à une modalité (par ex., incapacité à identifier une personne d'après son visage ou sa voix malgré une préservation de la capacité à l'identifier d'après son nom) chez des patients présentant une lésion cérébrale (Warrington & Shallice, 1984; Gainotti *et al.*, 1995, 2003; Damasio *et al.*, 1996; Tranel *et al.*, 1997; Gainotti, 2007; Cosseddu *et al.*, 2018; Snowden *et al.*, 2018). D'autres arguments en faveur de cette théorie viennent des études de neuroimagerie fonctionnelle (TEP ou IRMf) ayant observé des patterns distincts d'activation cérébrale lors du traitement de différentes catégories sémantiques (par ex., items naturels vs. manufacturés ; Spitzer *et al.*, 1995; Damasio *et al.*, 1996; Chao *et al.*, 1999; Martin & Chao, 2001; Chouinard & Goodale, 2010), ou de différentes modalités (par ex. noms vs. visages ou voix ; Gorno-Tempini *et al.*, 1998; Gainotti, 2013b).

La théorie du hub-and-spoke émerge quant à elle de l'observation des patients présentant une APPvs, chez qui l'atrophie progressive et bilatérale des lobes temporaux antérieurs s'accompagne d'une perte sévère et multimodale des connaissances sémantiques (Coccia *et al.*, 2004; Rogers *et al.*, 2004; Patterson *et al.*, 2007; Lambon Ralph & Patterson, 2008; Mayberry *et al.*, 2010). Cette théorie a depuis reçu le soutien de nombreuses études en neuroimagerie fonctionnelle (Binney *et al.*, 2010; Visser, Jefferies, *et al.*, 2010; Visser *et al.*, 2012; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Hoffman & Lambon Ralph, 2018; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018) et en stimulation cérébrale (rTMS ou stimulations intracérébrales en ECoG; Lambon Ralph *et al.*, 2009; Pobric *et al.*, 2010b;

Shimotake *et al.*, 2015) qui ont montré une implication bilatérale de l'ATL dans le traitement des représentations sémantiques en lien avec différentes modalités.

Toutefois, le problème de ces études mentionnées ci-dessus est qu'elles recourent majoritairement à des tâches explicites ou nécessitant une production verbale pour évaluer les processus sémantiques. En particulier, les tâches de dénomination majoritairement utilisées dans ce type d'études impliquent fortement le réseau langagier dans l'hémisphère gauche (Bédos Ulvin *et al.*, 2017; Woollams *et al.*, 2017), ce qui renforce les activations latéralisées à gauche dans les études sémantiques en neuroimagerie, et complique l'évaluation des compétences de mémoire sémantique chez les patients présentant des difficultés langagières. En ce sens, l'utilisation de tâches implicites pourrait permettre de mieux comprendre l'organisation cérébrale des représentations sémantiques, et notamment clarifier la contribution des hémisphères gauche et droit selon le type de stimuli présentés.

Nous avons vu dans l'introduction et les chapitres précédents que la FPVS est une nouvelle approche électrophysiologique objective et valide pour évaluer les réponses cérébrales en lien avec la reconnaissance d'objets visuels. Jusqu'à présent, la plupart des études publiées se sont intéressées aux réponses générées dans des paradigmes de catégorisation de visages parmi d'autres objets visuels (Rossion *et al.*, 2015; Jonas *et al.*, 2016; Retter & Rossion, 2016; Or *et al.*, 2019; Retter *et al.*, 2020), de catégorisation de mots parmi d'autres stimuli visuels non-mots (Lochy *et al.*, 2015, 2018, 2019), et de discrimination de visages inconnus ou d'expressions faciales (Liu-Shuang *et al.*, 2014, 2016; Dzhelyova *et al.*, 2017; Lochy *et al.*, 2019; Poncet *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2019). Récemment, plusieurs études ont démontré qu'il était possible d'étendre cette approche à d'autres processus de haut niveau, comme la reconnaissance de visages familiers présentés parmi des visages inconnus (Zimmermann *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2020; voir

chapitre 4), mais aussi la catégorisation sémantique d'objets visuels (par exemple, selon la nature vivant/non-vivant de l'objet; Stothart *et al.*, 2017) ou la mémoire de reconnaissance d'objets visuels appris en amont (Stothart *et al.*, 2020).

Toutefois, l'étude des représentations sémantiques en FPVS reste encore rare, et la seule étude qui s'y soit intéressée jusqu'à présent (Stothart *et al.*, 2017) n'a utilisé que des stimuli visuels soumis à d'importants biais. En effet, seules des images ont été sélectionnées, induisant des variations systématiques dans les caractéristiques visuelles des stimuli, d'autant plus que ces images étaient recadrées pour enlever tout arrière-plan. Le risque d'un tel set de stimuli est alors que la catégorisation puisse s'effectuer sur une base visuelle seulement (un objet manufacturé aura un contour marqué par de nombreux angles alors qu'un animal aura plutôt un contour arrondi), sans nécessairement solliciter la mémoire sémantique. En concordance avec cette hypothèse d'un biais visuel dans le choix des stimuli, la topographie des réponses à la fréquence de changement de catégorie indiquait une contribution principale des régions occipitales médiales dans cette étude, habituellement impliquées dans des réponses visuelles de bas niveau (Liu-Shuang *et al.*, 2014; Norcia *et al.*, 2015).

Nous décrivons ici un nouveau paradigme étudiant la catégorisation sémantique, en utilisant cette fois des mots écrits à la place d'images. Ce paradigme consistait en la présentation rapide, à 4 Hz, de différents mots appartenant à une même catégorie sémantique (ex. animaux), parmi lesquels apparaissaient de manière périodique (1 fois sur 4) d'autres mots appartenant à une catégorie sémantique différente (ex. villes). Notre hypothèse était la suivante : si ces catégories sémantiques sont représentées de manière distincte dans le cerveau, alors la présentation périodique d'un mot « oddball » appartenant à une catégorie sémantique différente des mots de la catégorie de base devrait évoquer une réponse électrophysiologique à la fréquence exacte du changement

de catégorie (ici, 4 Hz / 4 = 1 Hz). Nous présenterons les résultats de 14 sujets neurotypiques ayant passé ce paradigme en EEG de scalp, et de 25 participants implantés en SEEG.

6.2. Matériels et méthodes

Cette section est divisée en deux parties. Dans un premier temps, nous décrirons la méthodologie utilisée pour l'expérience réalisée en EEG de scalp chez 14 sujets neurotypiques. Nous décrirons dans un second temps la méthodologie propre à l'administration de cette expérience chez 25 participants épileptiques implantés avec des électrodes intracérébrales (SEEG).

6.2.1. EEG de scalp

(a) Participants

Quinze participants droitiers ont été recrutés et testés à l'Université Catholique de Louvain. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement au moment de leur inclusion et ont reçu une compensation financière à la fin de l'expérience. Ils présentaient tous une vision normale ou corrigée. L'un d'entre eux a ensuite été exclus des analyses en raison d'antécédents neurologiques rapportés au cours de la procédure expérimentale. L'échantillon final consistait en un total de 14 sujets, dont 8 femmes (âge moyen : 23,28 ± 2,29 ans). Le protocole de cette étude était approuvé par la Commission d'Ethique Biomédicale Hospitalo-Facultaire de la Faculté de Médecine de l'UCL.

(b) Stimuli

Quatre catégories sémantiques différentes ont été sélectionnées : animaux, villes, légumes et pays. Pour chaque catégorie, 23 mots français, d'une longueur comprise entre 4 et 8 lettres, ont été choisis et présentés sous forme écrite.

Deux paires de catégories sémantiques étaient définies (animaux/villes et légumes/pays), donnant lieu à quatre contrastes différents selon le statut de chaque catégorie en tant que catégorie de base ou catégorie oddball au sein d'une séquence: (1) présentation des noms d'animaux en stimuli de base et des noms de villes en stimuli oddball (contraste AnVi) ; (2) présentation des noms de villes en stimuli de base et des noms d'animaux en stimuli oddball (contraste ViAn) ; (3) noms de légumes en stimuli de base et noms de pays en stimuli oddball (contraste LePa) ; et (4) noms de pays en stimuli de base et noms de légumes en stimuli oddball (contraste PaLe) (**Figure 26**).

	Base	Base	Base	*Oddball*	Base	...
AnVi	MEDUSE	PONEY	BABOUIN	BERLIN	TAUPE	...
ViAn	BERLIN	PARIS	TORONTO	PONEY	ROME	...
LePa	BROCOLO	ASPERGE	POIREAU	CANADA	LAITUE	...
PaLe	FINLANDE	CANADA	FRANCE	BROCOLO	CHINE	...

Figure 26. Paradigme de catégorisation sémantique en FPVS contenant quatre types de contrastes. Chaque séquence durait 70 secondes, ce qui correspond à la présentation de 210 stimuli de base et 70 stimuli oddball. Chaque contraste était répété trois fois. Les mots étaient sélectionnés aléatoirement dans chaque catégorie, sans répétition immédiate. AnVi : animaux en stimuli de base, villes en stimuli oddball ; LePa : légumes en stimuli de base, pays en stimuli oddball ; PaLe : pays en stimuli de base, légumes en stimuli oddball ; ViAn : villes en stimuli de base, animaux en stimuli oddball.

Pour chaque paire de catégories sémantiques, les stimuli étaient appariés en termes de nombre de lettres (même nombre de mots de 4, 5, 6, 7 ou 8 lettres dans chaque catégorie), fréquence des bigrammes ($t = 0,209$, $p = 0,835$ pour la paire animaux/villes; $t = 1,397$, $p = 0,170$ pour la paire légumes/pays) et nombre de voisins orthographiques ($t = -0,687$, $p = 0,496$ pour la paire animaux/villes; $t = 0,404$, $p = 0,688$ pour la paire légumes/pays).

(c) Procédure expérimentale

Les participants étaient testés individuellement sur ordinateur, assis à une distance de 80 cm de l'écran. Leur activité cérébrale était recueillie au moyen de 128 électrodes positionnées sur la surface du scalp, enregistrée à une fréquence d'échantillonnage de 512 Hz par un système EEG BioSemi ActiveTwo, et référencée par un montage CMS/DRL. Le nom des électrodes du système BioSemi était par la suite converti dans le système 10-20 lors des analyses (voir **Figure 38** en Annexe pour une illustration de la position des électrodes). Les mouvements oculaires étaient recueillis au moyen de quatre électrodes additionnelles (électro-oculogramme): deux au-dessus et en-dessous de l'œil droit du participant, et deux dans le coin externe des yeux gauche et droit.

L'expérience comprenait 12 séquences expérimentales au total, correspondant à trois répétitions de chaque contraste. Les stimuli étaient présentés à une fréquence de base de 4 Hz[6], chaque mot étant présenté pendant 250 ms puis immédiatement remplacé par un autre mot. Les stimuli oddball étaient présentés périodiquement à une fréquence de 1 Hz, c'est-à-dire tous les quatre mots (**Figure 26**). Chaque stimulus présenté était

[6] Cette fréquence de 4 Hz a été choisie à la suite d'une expérience pilote (non publiée, n = 7) de type « sweep », consistant en la présentation des stimuli visuels à plusieurs fréquences (décroissantes) au sein d'une même séquence. Le but de cette expérience était de déterminer la fréquence la plus adaptée à l'enregistrement de réponses de type sémantique. Six fréquences étaient testées (3, 4, 6, 8, 10 et 12 Hz) et les résultats ont montré qu'une stimulation visuelle à 4 Hz donnait lieu à de plus fortes réponses de discrimination de deux catégories sémantiques.

sélectionné aléatoirement parmi l'ensemble des 23 mots de sa catégorie, en s'assurant qu'aucun mot ne soit répété l'un à la suite de l'autre. Les mots écrits occupaient de 5 à 11,8 degrés d'angle visuel en largeur et 1,6 degré d'angle visuel en hauteur.

Les séquences expérimentales étaient démarrées manuellement lorsque le signal EEG ne montrait aucun artefact (ex., mouvements musculaires ou oculaires, gel insuffisant pour relier l'électrode au scalp, etc.). Chaque séquence commençait par l'apparition, au centre de l'écran, d'une croix de fixation sur fond gris, pendant 2 à 5 secondes. Le contraste des stimuli augmentait ensuite graduellement pendant 2 secondes jusqu'à atteindre 100%, suivies de 70 secondes de stimulation, puis de 2 secondes de diminution graduelle du contraste jusqu'à disparition totale des stimuli.

La tâche des participants était de fixer la croix au centre de l'écran et d'appuyer sur une touche du clavier lorsque sa couleur changeait. Cette tâche, sans rapport avec le processus étudié en EEG, avait pour but de maintenir l'attention du sujet sur l'écran et les stimuli présentés. Au cours de chaque séquence, la croix changeait 8 fois de couleur de manière aléatoire, ceci pendant 500 ms. Le pourcentage de réponses correctes et les TR étaient automatiquement enregistrés par le logiciel expérimental (Sinstim Java). Les résultats comportementaux à l'échelle du groupe montrent un effet plafond au niveau du pourcentage de réponses correctes (en moyenne, 98,96% à 100% de bonnes réponses selon le contraste), ainsi qu'une absence de différence de TR entre les quatre contrastes (en moyenne, 443 à 456 ms selon le contraste), indiquant un bon niveau attentionnel des participants tout au long de l'expérience.

(d) Analyse des données électrophysiologiques

Les données en EEG de scalp ont été analysées dans Matlab 2014 (The Mathworks, USA) au moyen du logiciel Letswave 5 (https://github.com/NOCIONS/Letswave5). Après importation des fichiers bruts dans Letswave, un filtre passe-bande (0,1 – 100 Hz, ordre 4) a été appliqué sur les données, suivi d'un filtre coupe-bande (50 Hz, largeur de 0,5 Hz). Les données ont été rééchantillonnées à 256 Hz pour réduire la taille des fichiers et le temps de traitement. Les fichiers ont ensuite été segmentés une première fois en 12 segments de 76 secondes afin de séparer les différents contrastes.

A la suite de cette segmentation, une analyse en composantes indépendantes a été appliquée afin d'éliminer les artefacts dus aux mouvements oculaires. Une interpolation a été effectuée sur certaines électrodes (moins de 5% par participant) dans le cas où d'importantes fluctuations du signal étaient toujours présentes (amplitudes supérieures à 100 µV ou inférieures à -100 µV sur plusieurs segments). Toutes les électrodes ont été re-référencées à la moyenne commune.

Les fichiers ont été segmentés une deuxième fois pour extraire un nombre entier de cycles de 1 Hz et exclure les deux secondes au début et à la fin des segments, correspondant à l'augmentation et diminution progressives du contraste. Les segments résultant de cette deuxième segmentation ont été moyennés dans le domaine temporel afin d'augmenter le rapport signal-sur-bruit (signal-to-noise ratio, SNR). Plusieurs moyennages ont été effectués : (1) moyennage des 12 segments, indépendamment du type de contraste ; (2) moyennage des segments correspondant à un même contraste (trois pour chaque contraste) ; et (3) moyennage des segments selon le type d'oddball (oddball vivant : animaux et légumes, contrastes ViAn et PaLe ; oddball non-vivant : villes et pays, contrastes AnVi et LePa).

Après cette phase d'analyse dans le domaine temporel, les données ont été transformées dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier. Trois autres transformations ont également été appliquées aux données pour (1) quantifier les réponses électrophysiologiques en microvolts, (2) estimer le SNR, et (3) déterminer la significativité des réponses aux fréquences d'intérêt (calcul de scores z) (Retter & Rossion, 2016). Afin de quantifier les réponses en microvolts, une soustraction était calculée entre l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 20 points d'échantillonnage (10 de chaque côté de la fréquence d'intérêt, en excluant les 2 points immédiatement adjacents à la fréquence d'intérêt, ainsi que les points à l'amplitude maximale et minimale). Le SNR était calculé de manière similaire en divisant cette fois l'amplitude à la fréquence d'intérêt par l'amplitude moyenne des 20 points d'échantillonnage voisins. Enfin, les scores z étaient calculés en réalisant la soustraction entre l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 22 points d'échantillonnage voisins (11 de chaque côté, pas d'exclusion des points à l'amplitude maximale et minimale) et en divisant cette valeur par la déviation standard des amplitudes dans les 22 points d'échantillonnage voisins. Au-delà des données individuelles, les données FFT de tout le groupe ont également été moyennées sur chaque électrode et analysées en appliquant les trois transformations décrites ci-dessus.

Afin d'évaluer la réponse à la fréquence oddball en prenant en compte ses harmoniques, une somme des harmoniques oddball était réalisée. Pour cela, les spectres FFT individuels ont été divisés en plusieurs segments centrés sur la fréquence d'intérêt et ses harmoniques. Chaque segment contenait 25 points d'échantillonnage, avec le point central tombant sur la fréquence oddball (12 points de chaque côté de la fréquence d'intérêt). Au regard des réponses significatives ($z > 1,65$) sur la moyenne du groupe et des contrastes, nous avons choisi d'extraire sept segments (de 1 à 7 Hz, tous les 1 Hz).

Le 4ème segment a été exclus de la somme car correspondant à la fréquence de base (4 Hz). Une somme des 6 segments restants (1, 2, 3, 5, 6 et 7 Hz) a été réalisée.

Une somme des harmoniques de base a été également été réalisée pour pouvoir comparer la réponse de synchronisation générale à la réponse de catégorisation. Ici, 16 harmoniques de base (de 4 à 64 Hz) étaient sélectionnées, puis sommées, en se basant sur les réponses significatives ($z > 3,1$[7]) au niveau de la moyenne du groupe et des contrastes. Comme précédemment, trois transformations étaient appliquées sur la somme d'harmoniques oddball et la somme d'harmoniques de base (quantification d'amplitude, SNR, score z) au niveau des individus et du groupe.

La distribution topographique des réponses était étudiée en définissant des régions d'intérêt (ROI) autour des électrodes dont l'amplitude était la plus forte au niveau de la somme des harmoniques oddball. La ROI de l'hémisphère gauche comprenait ainsi les électrodes P9, PO7, PO9, PO11, POI1, I1 et O1 (appelée par la suite LOT, pour left occipito-temporal ROI). Une ROI symétrique a également été définie dans l'autre hémisphère droit afin de comparer l'activation gauche/droite et englobait les électrodes P10, PO8, PO10, PO12, POI2, I2 et O2 (appelée par la suite ROT, pour right occipito-temporal ROI).

[7] De manière générale dans ce type de paradigme, les réponses à la fréquence de base sont plus amples que les réponses à la fréquence oddball. Elles représentent en effet des réponses de synchronisation visuelle de bas niveau, alors que les réponses à la fréquence oddball reflètent des processus plus subtils, ici, de catégorisation sémantique, considérés comme processus cognitifs de haut niveau. Considérant cela, le seuil utilisé pour détecter les réponses significatives à la fréquence de base ($z > 3,1$, $p < 0,001$) était plus conservateur que celui utilisé pour détecter les réponses à la fréquence oddball ($z > 1,65$, $p < 0,05$).

(e) Analyses statistiques

La significativité des réponses électrophysiologiques était déterminée en calculant des scores z pour comparer l'amplitude à la fréquence d'intérêt à l'amplitude moyenne des points d'échantillonnage environnants (voir partie 4.). Les comparaisons statistiques entre contrastes ou entre ROIs ont été réalisées au moyen du logiciel SPSS (IBM). Des tests t pour échantillons appariés et des ANOVA à mesures répétées étaient utilisées afin de comparer les résultats selon les contrastes et les ROIs.

6.2.2. EEG intracérébral

(a) Participants

Vingt-cinq patients implantés avec des électrodes intracérébrales (SEEG) dans le cadre de la prise en charge clinique de leur épilepsie pharmaco-résistante au CHRU de Nancy ont été inclus dans cette étude (14 femmes, 23 droitiers, âge moyen : 32,68 ± 11,12 ans). Les données de cette étude étaient acquises dans le cadre du bilan pré-chirurgical. Tous les participants ont signé un formulaire de consentement pour l'utilisation de ces données dans le cadre de la recherche.

(b) Implantation des électrodes intracérébrales et enregistrement SEEG

La description des électrodes intracérébrales et de l'implantation est identique à celle décrite dans la partie 4.2.1. (b).

Un total de 177 électrodes (de 1 à 14 électrodes par sujet) était implanté dans le VOTC et les structures médiales des 25 sujets. Ces électrodes contenaient 1580 contacts d'enregistrement individuels dans la matière grise, dont 1115 dans l'hémisphère gauche et 465 dans l'hémisphère droit (voir **Figure 39** en Annexe pour une illustration de la répartition des contacts). L'EEG intracérébral était enregistré à une fréquence

d'échantillonnage de 512 Hz et référencé sur une électrode de scalp préfrontale (Fpz, 21 sujets) ou sur un contact intracérébral situé dans la matière blanche (4 sujets).

(c) Stimuli et procédure expérimentale

Les stimuli et la procédure expérimentale étaient similaires à l'expérience en EEG de scalp, à l'exception de deux points : (1) seul le contraste ViAn, sur lequel les réponses maximales étaient enregistrées en EEG de scalp, était testé ; et (2) le nombre de répétitions de la séquence était de 4 au lieu de 3. Tous les participants passaient au moins 4 séquences, correspondant à une session de test. Pour cinq d'entre eux, deux sessions de tests étaient administrées, portant le nombre total de séquences à 8.

Comme pour l'expérience en EEG de scalp, la tâche des participants était de fixer la croix au centre de l'écran et d'appuyer sur une touche du clavier lorsque celle-ci changeait de couleur. Les résultats comportementaux des participants montrent un effet plafond au niveau du pourcentage de réponses correctes (en moyenne, 98,62% ± 1,58), ainsi que des TR moyens proches de ceux des sujets de l'expérience en EEG de scalp (482 ms ± 80).

(d) Analyse des données SEEG

L'analyse des données SEEG était réalisée au moyen du logiciel Letswave 5 et suivait la procédure d'analyse précédemment décrite dans d'autres études en SEEG (Jonas *et al.*, 2016; Lochy *et al.*, 2018; Hagen *et al.*, 2020; Volfart, Jonas, Maillard, Colnat-Coulbois, *et al.*, 2020).

Les segments de données SEEG correspondant aux séquences de stimulation (de -2 sec à 78 sec) ont d'abord été extraits des fichiers bruts. Ces segments ont ensuite été recoupés pour extraire un nombre entier de cycles de 1 Hz et exclure les deux secondes au début et à la fin des segments, correspondant à l'augmentation et diminution

progressives du contraste (environ 69 sec). Les séquences ont été moyennées dans le domaine temporel, séparément pour chaque participant, puis transformées dans le domaine fréquentiel en appliquant une transformée de Fourier.

Plusieurs transformations ont été appliquées aux données FFT afin de quantifier l'amplitude des réponses et de détecter les réponses significatives. Pour cela, la somme des harmoniques oddball a été effectuée en découpant le spectre FFT en sept segments d'une longueur de 1 Hz, et centrés sur la fréquence d'intérêt (1, 2, 3 Hz, etc.). L'amplitude de ces segments a ensuite été sommée, en excluant le 4ème segment qui correspondait à la fréquence de base à 4 Hz. L'amplitude des réponses était quantifiée en microvolts en calculant la différence entre l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 22 points d'échantillonnage voisins (11 de chaque côté de la fréquence d'intérêt, en excluant les points d'échantillonnage directement adjacents). Les réponses significatives étaient déterminées en calculant la différence entre l'amplitude à la fréquence d'intérêt et l'amplitude moyenne des 22 points d'échantillonnage voisins (11 de chaque côté de la fréquence d'intérêt, en excluant les points d'échantillonnage directement adjacents) puis en la divisant par la déviation standard de l'amplitude sur ces 22 points d'échantillonnage voisins. La réponse sur un contact individuel était considérée comme significative si le score z était supérieur à 3,1 ($p < 0,001$).

(e) Localisation anatomique des contacts individuels

La procédure de localisation des contacts individuels était identique à celle décrite dans la partie 4.2.1. (e).

6.3. Résultats

Comme pour la méthodologie, cette section est divisée en deux parties, l'une décrivant les résultats associés à l'expérience en EEG de scalp et l'autre rapportant les résultats en SEEG.

6.3.1. EEG de scalp

(a) Synchronisation des réponses électrophysiologiques sur la fréquence de stimulation visuelle

Comme expliqué dans la partie 1.4.1., la présentation périodique de stimuli visuels à une fréquence donnée entraîne une synchronisation de l'activité cérébrale sur cette même fréquence. Dans ce contexte, une réponse visuelle générale devrait être observée à 4 Hz et ses harmoniques (8, 12, 16 Hz, etc.), fréquences censées refléter la synchronisation de l'activité cérébrale sur la fréquence de présentation des mots.

Conformément à cette prédiction, des réponses claires et significatives ($p < 0,001$) étaient présentes à la fréquence de base, et jusqu'au 16ème harmonique (64 Hz), en observant le spectre des scores z de la moyenne des participants. Ces réponses à la fréquence de base étaient plus amples au niveau des régions occipito-temporales bilatérales (**Figure 27A**). Afin d'évaluer la contribution des hémisphères gauche et droit dans ces réponses de base, nous nous sommes concentrés sur l'amplitude des réponses EEG à la somme des harmoniques au niveau des ROIs gauche et droit (LOT et ROT) définies dans la partie 6.2.1. Les scores z calculés sur la moyenne des participants et des électrodes de chaque ROI ont montré la présence d'une réponse hautement significative dans chaque ROI ($z = 135,99$, $p < 0,001$ and $z = 155,21$, $p < 0,001$ pour le LOT et le ROT, respectivement). Aucune différence d'amplitude n'était observée entre les deux ROIs

(LOT: M = 3,20 µV ± 1,20; ROT: M = 3,54 µV ± 1,23; t = -1,677, p = 0,117), indiquant une distribution occipito-temporale bilatérale des réponses à la fréquence de base (**Figure 27A**).

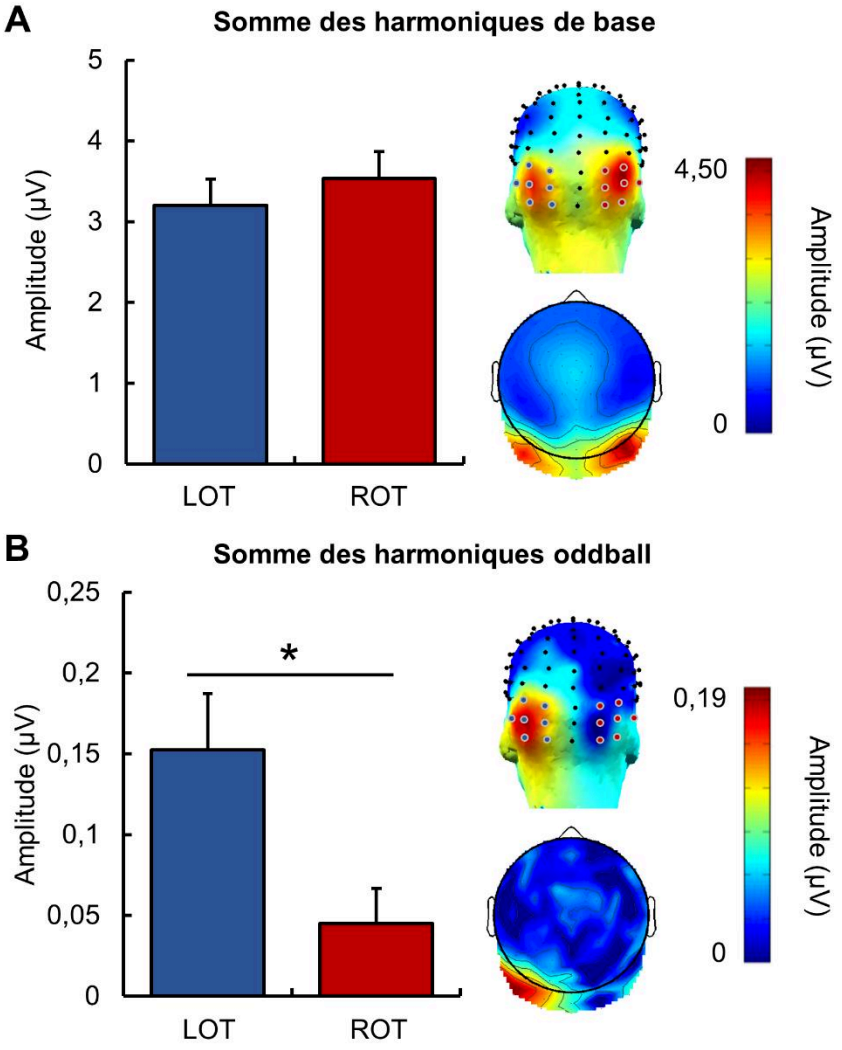


Figure 27. Réponses EEG à la fréquence de base et à la fréquence oddball, et leur distribution topographique. A. Sur la gauche, amplitude moyenne (corrigée par soustraction) de la réponse de base en microvolts au niveau de la somme de 16 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite (moyenne de 7 électrodes chacune) (moyenne du groupe, n = 14). Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. Sur la droite, topographies en 3D (vue de derrière) et en 2D (vue du dessus) des réponses à la fréquence de base au niveau du groupe. Les points bleus représentent les 7 électrodes du LOT, tandis que les points rouges représentent les 7 électrodes du ROT. Le maximum de l'échelle correspond à l'amplitude maximale enregistrée sur l'ensemble des électrodes. **B.** Sur la gauche, amplitude moyenne de la réponse oddball en microvolts au niveau de la somme de 6 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite. L'astérisque indique une différence significative d'amplitude entre le LOT et le ROT, à $p < 0,05$. Sur la droite, topographies en 3D et en 2D des réponses oddball au niveau du groupe.

(b) Réponses électrophysiologiques de catégorisation sémantique

Afin de déterminer si des réponses de catégorisation sémantique pouvaient être observées grâce à ce paradigme, nous avons tout d'abord analysé les réponses en moyennant tous les contrastes (AnVi, ViAn, LePa, PaLe). Le score z calculé sur la moyenne des participants et des électrodes montrait une réponse significative à la somme des harmoniques ($z = 2,4$, $p < 0,01$), suggérant une réponse électrophysiologique de discrimination sur la base de la catégorie sémantique. La distribution topographique de ces réponses à la fréquence oddball était focalisée sur la région occipito-temporale gauche (**Figure 27B**). Plus précisément, les réponses les plus fortement significatives au niveau du groupe ($p < 0,001$) étaient rassemblées dans la région occipito-temporale gauche, sur les électrodes contiguës P7, P9, PPO5, PO7, PO9, PO11, O1, POI1 et I1 (scores z allant de 3,18 à 6,87). La **Figure 28** montre le spectre SNR moyen de ces neuf électrodes au niveau du groupe, sur lequel des réponses claires sont présentes sur de multiples harmoniques jusqu'à 7 Hz. Parmi ces neuf électrodes, la réponse enregistrée sur PO9 montrait la plus forte amplitude.

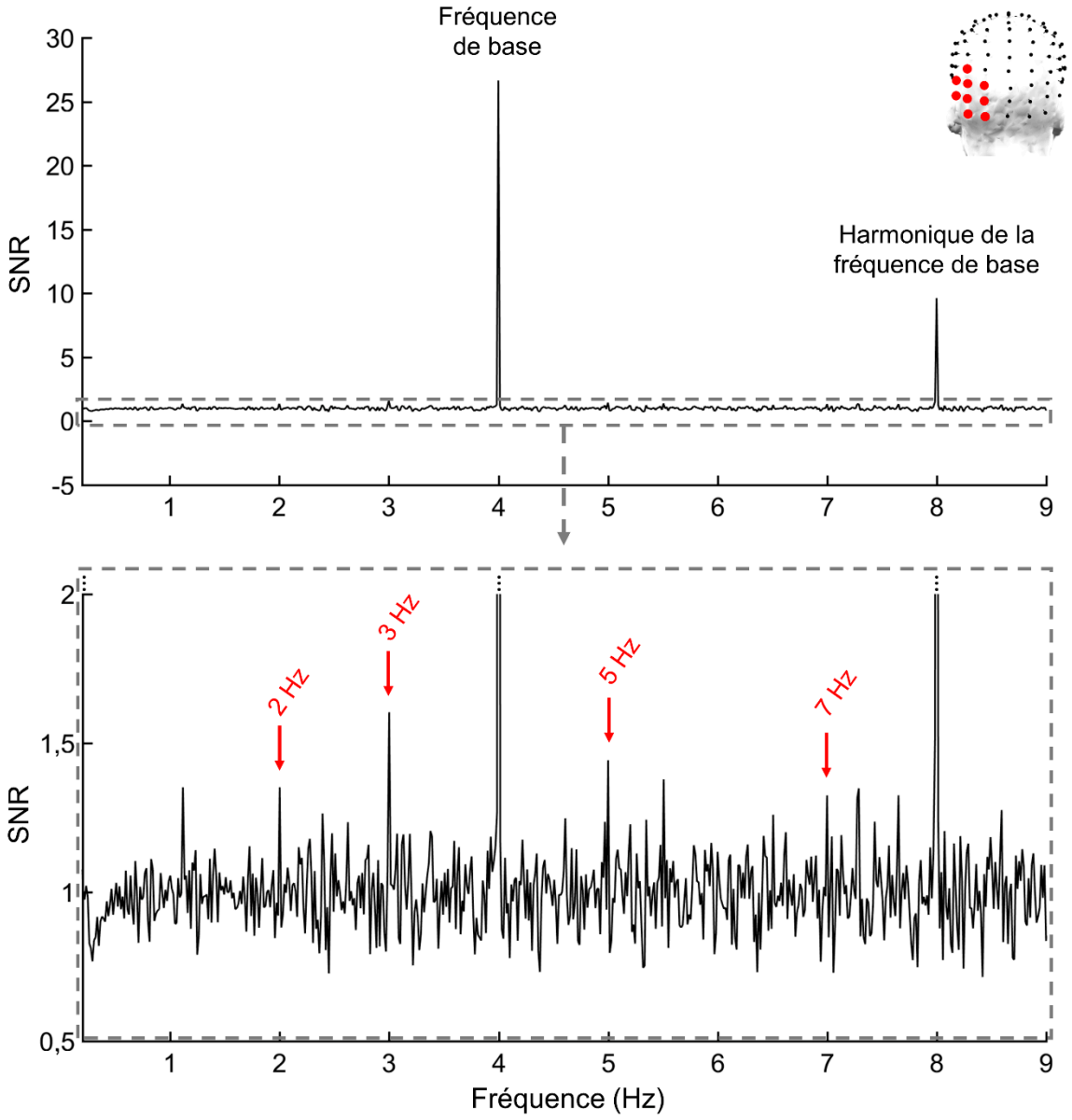


Figure 28. Spectre SNR des réponses EEG dans la région occipito-temporale gauche. Au-dessus, présentation du spectre SNR avec une ordonnée maximale de 30 permettant de voir l'amplitude importante des réponses à la fréquence de base. En-dessous, présentation du spectre SNR avec une ordonnée réduite à 0,5 – 2 pour obtenir un meilleur aperçu des réponses à la fréquence oddball. Le spectre SNR montré ici correspond à la moyenne du SNR des neuf électrodes occipito-temporales gauches sur lesquelles une réponse hautement significative ($z > 3,1$) était enregistrée à la somme des harmoniques (moyenne du groupe, $n = 14$). La localisation précise de ces neuf électrodes est représentée par des points rouges sur le modèle de tête situé en haut à droite du spectre. Les flèches rouges pointent les quatre harmoniques oddball sur lesquels une réponse significative ($z > 1,65$) est observée pour la moyenne des participants et des neuf électrodes.

Pour aller plus loin, nous avons comparé les réponses à la fréquence oddball au niveau des ROIs afin d'identifier une potentielle différence interhémisphérique dans les régions impliquées. Les scores z calculés sur la moyenne des participants et des électrodes de chaque ROI montraient une réponse significative à la somme des harmoniques dans les deux ROIs ($z = 6,42$, $p < 0,001$ and $z = 1,81$, $p < 0,05$ pour le LOT et ROT, respectivement). Toutefois, l'amplitude des réponses oddball (en microvolts) était significativement plus forte dans le LOT que dans le ROT (LOT : $M = 0,15$ µV ± 0,13 ; ROT : $M = 0,04$ µV ± 0,08 ; $t = 3,890$, $p = 0,002$) (**Figure 27B**). Ces résultats indiquent que les réponses à la fréquence de catégorisation sémantique étaient bilatérales au niveau des régions occipito-temporales, mais avec une prédominance gauche. Au-delà de la différence au niveau des ROIs, cette prédominance gauche était également visible à l'échelle des électrodes individuelles puisqu'aucune électrode droite ne montrait de réponse plus forte que son homologue symétrique dans l'hémisphère gauche.

(c) Comparaison des réponses électrophysiologiques selon le contraste

Afin de vérifier si les réponses étaient similaires ou non à travers les différents contrastes testés, nous avons ensuite analysé séparément les réponses oddball pour chacun d'entre eux : AnVi, ViAn, LePa et PaLe. En considérant les réponses significatives sur chaque électrode au niveau du groupe, des regroupements d'électrodes contiguës et hautement significatives ($p < 0,001$) étaient observés à gauche dans la majorité des contrastes : électrodes PO9, O1, POI1 et I1 pour le contraste AnVi, électrodes PO7 et PO9 pour le contraste LePa, et électrodes P7, P9, PO9 et PO11 pour le contraste ViAn. Seule une électrode était significative au seuil $p < 0,001$ dans le contraste PaLe (P9) mais un regroupement d'électrodes similaires (P7, P9 et PO9) était visible en diminuant la valeur du seuil à $p < 0,05$. Les amplitudes maximales (corrigées par soustraction) étaient

observées dans le contraste ViAn (max. 0,34 µV sur l'électrode PO11; SNR > 1,3, correspondant à une augmentation de 30% du signal par rapport au bruit).

Bien que ces résultats démontrent une latéralisation gauche des réponses dans tous les contrastes, de subtiles différences de distribution topographique entre contrastes ressortent de l'analyse ci-dessus. Pour mieux étudier ces différences, nous avons utilisé les mêmes ROIs que précédemment afin de comparer les réponses latéralisées à gauche ou à droite pour chaque contraste. Les scores z calculés sur la moyenne des participants et des électrodes dans chaque ROI ont montré une réponse significative à la somme des harmoniques dans le LOT pour tous les contrastes (scores z allant de 2,35 à 5,88, $p < 0,01$), ainsi qu'une réponse significative dans le ROT pour le contraste AnVi ($z = 1,93$, $p < 0,05$).

Une ANOVA à mesures répétées a été réalisée pour comparer l'effet des Contrastes (4) x Hémisphères (2) x Electrodes (7). Cette analyse a révélé un effet significatif de la variable Hémisphères ($F(1,13) = 22,966$, $p < 0,001$), indiquant une activation plus forte de la région occipito-temporale gauche par rapport à son homologue droit (**Figure 29A**), ainsi qu'un effet d'interaction significatif Contrastes x Hémisphères x Electrodes ($F(18,234) = 1,733$, $p = 0,035$). Aucun autre effet significatif n'était présent.

Pour aller plus loin dans l'exploration des différences entre contrastes, nous avons comparé l'effet des Contrastes (4) x Electrodes (7) pour chaque hémisphère séparément. Dans l'hémisphère droit, l'analyse n'a retrouvé aucun effet principal des variables Contrastes ($F(3,39) = 0,413$, $p = 0,745$) ou Electrodes ($F(6,78) = 1,567$, $p = 0,168$), ni aucun effet d'interaction entre ces deux variables ($F(18,234) = 1,164$, $p = 0,292$). Dans l'hémisphère gauche, aucun effet principal des variables Contrastes ($F(3,39) = 0,693$, $p = 0,562$) ou Electrodes ($F(6,78) = 0,818$, $p = 0,559$) n'était observé. Par contre, l'effet d'interaction entre ces deux variables était significatif ($F(18,234) = 2,062$, $p = 0,008$). Les

résultats de cette analyse confirment l'existence de différences topographiques dans les réponses oddball observées pour chaque contraste et suggèrent une distribution plus médiale et dorsale pour les contrastes AnVi et LePa, et plus latérale et ventrale pour les contrastes ViAn et PaLe (**Figure 29A**).

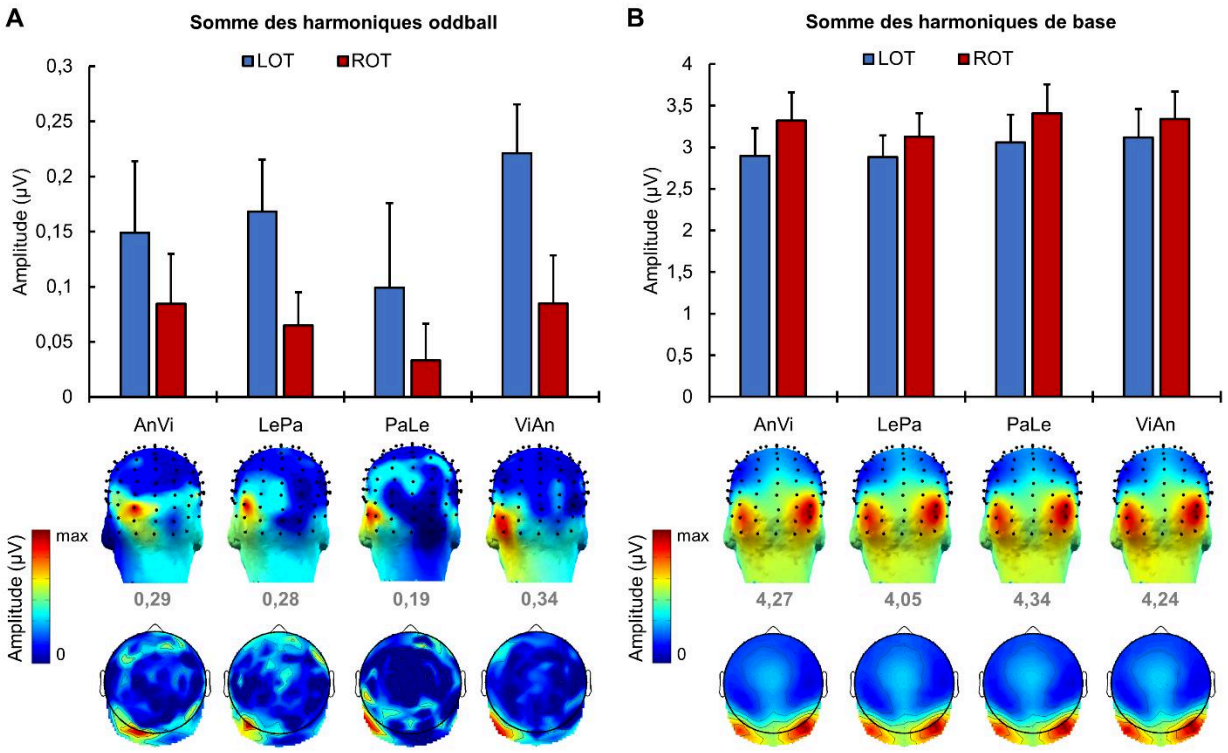


Figure 29. Réponses EEG à la fréquence de base et à la fréquence oddball, et leur distribution topographique, pour les quatre contrastes séparément. A. Au-dessus, amplitude moyenne (corrigée par soustraction) de la réponse oddball en microvolts pour chaque contraste au niveau de la somme de 6 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite (moyenne de 7 électrodes chacune) (moyenne du groupe, n = 14). Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. En-dessous, topographies en 3D (vue de derrière) et en 2D (vue du dessus) des réponses à la fréquence oddball au niveau du groupe. L'amplitude maximale enregistrée sur l'ensemble des électrodes pour chaque contraste est indiquée en gris en-dessous des topographies en 3D. **B.** Au-dessus, amplitude moyenne de la réponse de base pour chaque contraste au niveau de la somme de 16 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite. En-dessous, topographies en 3D et en 2D des réponses de base au niveau du groupe.

Afin de voir si ces différences topographiques étaient spécifiques ou non à la fréquence de changement de catégorie, nous nous sommes aussi intéressés aux réponses à la fréquence de base pour chaque contraste séparément. La somme des

harmoniques de base était significative pour la moyenne des participants dans tous les contrastes : AnVi (z = 89,19), LePa (z = 74,02), PaLe (z = 85,81) and ViAn (z = 71,36). Aucune différence d'amplitude n'était observée entre les quatre contrastes en considérant l'ensemble des électrodes (F(3,39) = 0,814; p = 0,494). La distribution topographique des réponses de base montrait une répartition similaire de l'activation, avec des réponses occipito-temporales bilatérales (**Figure 29B**). Pour comparer la distribution des réponses de base entre les contrastes, nous avons réalisé une ANOVA à mesures répétées avec les mêmes variables que pour les réponses oddball (Contrastes x Hémisphères x Electrodes). Seul un effet principal de la variable Electrodes était trouvé (F(6,78) = 9,179, p < 0,001), suggérant une distribution similaire des réponses de base, peu importe le contraste.

(d) Comparaison des réponses oddball selon la nature des stimuli oddball (vivant vs. non-vivant)

Nous avons vu dans la partie précédente que les réponses oddball présentaient des topographies sensiblement différentes selon le contraste. Plus précisément, les réponses oddball dans les contrastes AnVi et LePa étaient distribuées de manière médiale et dorsale alors que les réponses dans les contrastes ViAn et PaLe apparaissaient davantage latérales et ventrales. Or, les contrastes AnVi et LePa ont en commun le fait que leurs stimuli oddball représentent des items non-vivants (villes ou pays). Au contraire, les contrastes ViAn et PaLe ont en commun de présenter des items vivants en tant que stimuli oddball (animaux ou légumes). Afin d'étudier plus en détails cette différence d'activation selon la nature des stimuli oddball, nous avons moyenné les contrastes AnVi et LePa en un groupe « Oddball non-vivant » et les contrastes ViAn et PaLe en un groupe « Oddball vivant ».

Comme précédemment, nous avons d'abord observé les réponses significatives au niveau du groupe sur des électrodes individuelles et mis en évidence des regroupements d'électrodes contiguës et hautement significatives ($p < 0,001$). Dans le groupe Oddball vivant, un regroupement focal était présent au niveau de la région occipito-temporale gauche, avec des réponses significatives sur les électrodes P7, P9, PO9 et PO11. Dans le groupe Oddball non-vivant, deux regroupements d'électrodes étaient visibles, l'un se situant dans la région occipito-temporale gauche (électrodes P7, PPO5, PO7, PO9, PO11, O1, POI1, I1 and Oz) et l'autre dans la région frontale (électrodes AF3, AFF3h, Fpz, Afpz, AFz, AFFz and AFF4h). On notera cependant que l'amplitude des réponses était plus importante au niveau du regroupement occipito-temporal gauche ($M = 0,20$ µV ± 0,14) qu'au niveau du regroupement frontal ($M = 0,12$ µV ± 0,10) ($t = -2,436$, $p = 0,03$). Les amplitudes maximales (corrigées par soustraction) étaient observées dans le groupe Oddball non-vivant (max. 0,28 µV sur l'électrode PO7; SNR > 1,4, correspondant à une augmentation de 40% du signal par rapport du bruit).

Concernant l'activation des régions occipito-temporales bilatérales uniquement, les scores z calculés sur la moyenne des participants et des électrodes dans chaque ROI ont montré une réponse significative à la somme des harmoniques oddball pour les deux groupes de contrastes dans le LOT (scores z : 3,62 et 7,26, $p < 0,001$, pour les groupes Oddball vivant et Oddball non-vivant, respectivement) et le ROT (scores z : 1,70 et 3,13, $p < 0,05$, pour Oddball vivant et Oddball non-vivant, respectivement).

Une ANOVA à mesures répétées avec les variables Groupes (2) x Hémisphères (2) x Electrodes (7) a été réalisée afin d'identifier de potentielles différences topographiques selon la nature des stimuli oddball. Cette analyse a mis en évidence un effet significatif de la variable Hémisphères ($F(1,13) = 18,542$, $p = 0,001$), soulignant une nouvelle fois la prédominance gauche des réponses à la fréquence oddball (**Figure 30A**).

Elle a également montré un effet significatif de la variable Electrodes (F(6,78) = 2,366, p = 0,038) ainsi qu'une interaction significative entre les variables Groupes et Electrodes (F(6,78) = 2,512, p = 0,028). Aucun autre effet significatif n'était retrouvé.

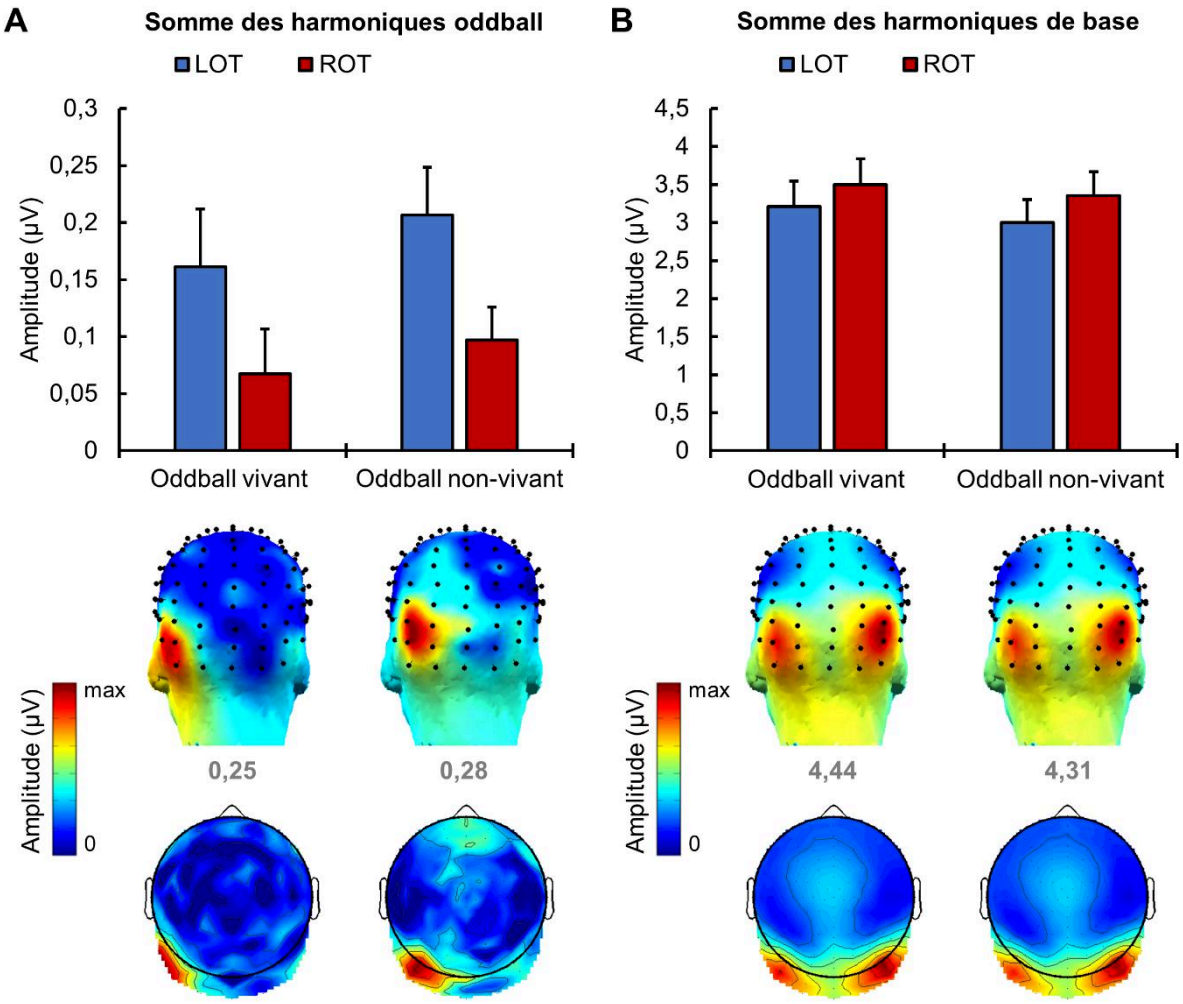


Figure 30. Réponses EEG à la fréquence de base et à la fréquence oddball, et leur distribution topographique, pour les groupes Oddball vivant et Oddball non-vivant. A. Au-dessus, amplitude moyenne (corrigée par soustraction) de la réponse oddball en microvolts pour chaque groupe de contrastes au niveau de la somme de 6 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite (moyenne de 7 électrodes chacune) (moyenne du groupe, n = 14). Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. En-dessous, topographies en 3D (vue de derrière) et en 2D (vue du dessus) des réponses à la fréquence oddball au niveau du groupe. L'amplitude maximale enregistrée sur l'ensemble des électrodes pour chaque groupe de contrastes est indiquée en gris en-dessous des topographies en 3D. **B.** Au-dessus, amplitude moyenne de la réponse de base pour chaque groupe de contrastes au niveau de la somme de 16 harmoniques pour les régions occipito-temporales gauche et droite. En-dessous, topographies en 3D et en 2D des réponses de base au niveau du groupe.

Nous avons ensuite poursuivi les analyses en étudiant l'effet Groupes x Electrodes pour chaque hémisphère séparément, afin de clarifier l'effet observé au niveau des électrodes selon la nature des stimuli oddball. Aucun effet significatif n'était retrouvé dans l'hémisphère droit (Groupes : $F(1,13) = 0,578$, $p = 0,461$; Electrodes : $F(6,78) = 1,036$, $p = 0,384$; Groupes x Electrodes : $F(6,78) = 0,672$, $p = 0,602$). Dans l'hémisphère gauche, aucun effet principal n'était significatif (Groupes : $F(1,13) = 0,442$, $p = 0,518$; Electrodes : $F(6,78) = 1,827$, $p = 0,167$), contrairement à l'effet d'interaction entre ces deux variables ($F(6,78) = 3,583$, $p = 0,003$). Plus précisément, les tests post hoc ont montré une plus grande amplitude des réponses sur les électrodes P9, PO11 et PO9 par rapport aux autres électrodes du LOT dans le groupe Oddball vivant, mais une plus grande amplitude des réponses sur les électrodes PO7 et PO9 par rapport aux autres électrodes du LOT dans le groupe Oddball non-vivant, confirmant une distribution plus ventrale et latérale des réponses oddball dans le groupe Oddball vivant, et une distribution légèrement plus dorsale des réponses oddball dans le groupe Oddball non-vivant (**Figure 30A**).

Les réponses à la fréquence de base étaient également analysées pour chaque groupe de contraste séparément afin de vérifier si les différences topographiques observées à la fréquence oddball étaient bien spécifiques au changement de catégorie sémantique. La somme des harmoniques de base était significative pour la moyenne des participants dans les deux groupes ($z > 3,1$) et aucune différence d'amplitude n'était observée entre les deux groupes de contrastes en considérant l'ensemble des électrodes ($t = 1,984$, $p = 0,069$). Au niveau des régions occipito-temporales, l'utilisation d'une ANOVA à mesures répétées avec les variables Groupes (2), Hémisphères (2) et Electrodes (7) a montré un effet significatif du groupe ($F(1,13) = 7,087$, $p = 0,020$) et des électrodes ($F(6,78) = 9,058$, $p < 0,001$) mais aucun effet de l'hémisphère ($F(1,13) = 2,629$,

p = 0,129), indiquant une plus faible amplitude des réponses de base dans le groupe Oddball non-vivant par rapport au groupe Oddball vivant, ainsi qu'une plus forte amplitude sur certaines électrodes comparativement aux autres électrodes au sein des ROIs (**Figure 30B**). L'effet d'interaction Groupes x Electrodes était également significatif (F(6,78) = 2,280, p = 0,044).

En répétant la même analyse pour chaque hémisphère séparément, nous avons trouvé un effet significatif des électrodes (F(6,78) = 6,976, p = 0,001) dans l'hémisphère droit, sans autre effet significatif, montrant une plus large amplitude des réponses sur les électrodes PO10 et PO8 comparativement aux autres électrodes du ROT. Dans l'hémisphère gauche, un effet significatif du groupe (F(1,13) = 7,059, p = 0,020) et des électrodes (F(6,78) = 5,396, p = 0,004) était observé, sans effet d'interaction (F(6,78) = 1,249, p = 0,291). Les tests post hoc réalisés ensuite ont mis en évidence une plus large amplitude des réponses dans le groupe Oddball vivant que dans le groupe Oddball non-vivant, ainsi qu'une tendance à une amplitude plus importante des réponses sur l'électrode PO9 par rapport aux autres électrodes du LOT (p = 0,056). Ces résultats suggèrent une distribution similaire des réponses de base dans les deux groupes de contrastes, bien qu'avec une activation moindre dans le groupe Oddball non-vivant (**Figure 30B**).

6.3.2. EEG intracérébral

Parmi les 1580 contacts individuels implantés tout au long du VOTC et dans les structures médiales chez 25 patients, des réponses significatives (z > 3,1) ont été détectées à la somme des harmoniques oddball (1, 2, 3, 5, 6 et 7 Hz) sur 68 contacts (51 dans l'hémisphère gauche et 17 dans l'hémisphère droit, 4,3% de tous les contacts) (voir **Figure 31** pour un exemple de réponse intracérébrale dans l'ATL gauche). Sur les 25

participants de cette étude, 18 participants (72%) présentaient au moins un contact significatif dans la matière grise.

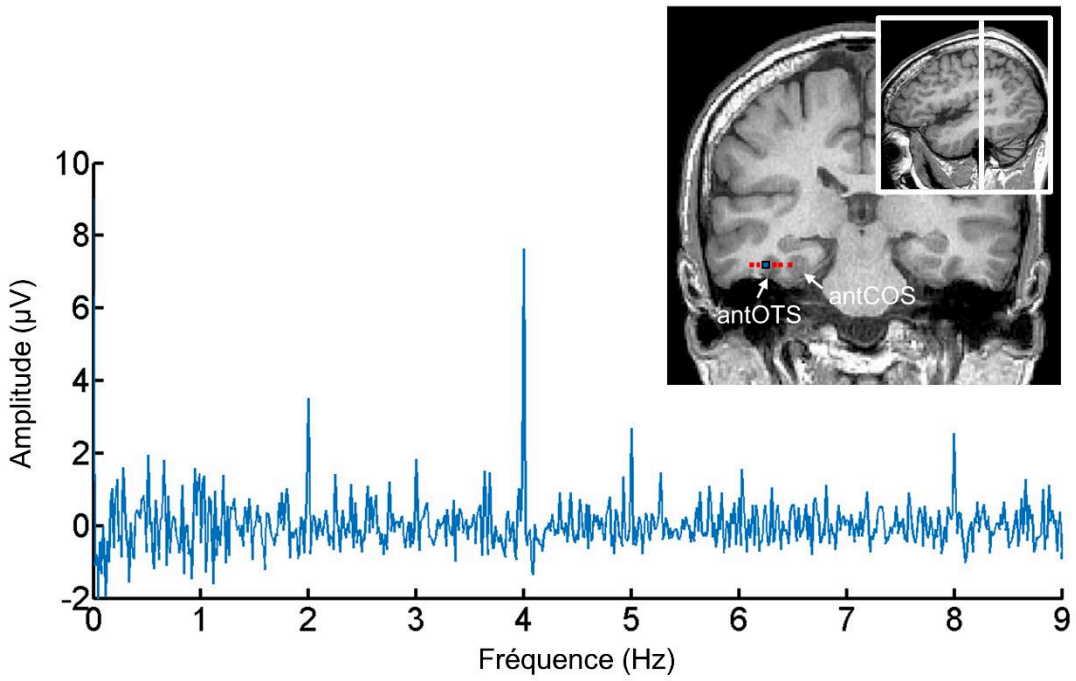


Figure 31. Réponse intracérébrale à la fréquence de catégorisation sémantique dans le lobe temporal antérieur gauche. Présentation d'un spectre fréquentiel d'amplitudes (corrigées par soustraction) enregistrées dans le sillon occipito-temporal antérieur gauche chez l'un des 25 patients. Des réponses claires sont visibles à la fréquence oddball (2, 3 et 5 Hz), ainsi qu'à la fréquence de base (4 et 8 Hz). La localisation du contact intracérébral est indiquée par un carré bleu sur la coupe coronale de l'IRM du patient, et par une ligne blanche sur la coupe sagittale. La localisation des sillons temporaux inférieurs est indiquée par des flèches blanches. Les carrés rouges représentent les autres contacts de l'électrode.

(a) Distribution des réponses significatives le long de la voie visuelle ventrale

Tous ces contacts étaient localisés individuellement chez chaque participant selon une division du VOTC et des structures temporales médiales (amygdale et hippocampe) à partir de points de repères anatomiques, puis groupés par région anatomique à travers tous les participants. Etant donné le faible nombre de contacts significatifs, seules les grandes régions d'intérêt (OCC, PTL, ATL, TP, AMG et HIPP) étaient considérées. La

majorité des réponses significatives à la fréquence oddball étaient observées au niveau de l'ATL bilatéral et du PTL gauche (**Tableau 3**). Aucune réponse significative n'était observée dans l'OCC et le PTL droit, et très peu de réponses significatives étaient présentes dans le TP, l'AMG et l'HIPP.

Tableau 3. Nombre de contacts présentant une réponse significative dans chaque région d'intérêt.

	Hémisphère gauche	Hémisphère droit
OCC	0	0
PTL	19	0
ATL	29	15
TP	1	0
AMG	1	0
HIPP	1	2
Total	**51**	**17**

Afin d'étudier la répartition des contacts significatifs le long de la voie visuelle ventrale, nous avons calculé la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans la matière grise (**Figure 32**). La comparaison des proportions dans chacune des six régions, indépendamment de l'hémisphère, a montré une différence significative ($\chi(5) = 34{,}917$, $p < 0{,}001$), avec une plus grande proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans le PTL ($p < 0{,}001$).

Nous avons ensuite analysé l'effet de l'hémisphère en comparant la proportion de contacts significatifs dans chaque hémisphère, toutes régions confondues. Ce calcul a montré une absence de prédominance des réponses significatives dans l'un ou l'autre hémisphère (gauche : 51/1115, 4,57% de tous les contacts implantés ; droit : 17/465, 3,65% ; $\chi(1) = 0{,}672$, $p = 0{,}413$). La comparaison des proportions entre hémisphères dans chaque région d'intérêt a également confirmé l'absence de différence significative entre

hémisphère gauche et droit (**Figure 32**). On notera cependant que très peu de contacts étaient implantés dans le PTL droit (19 contacts) ainsi que dans le lobe occipital (41 à gauche, 5 à droite), limitant la possibilité de conclure sur la présence ou absence de réponses dans ces régions.

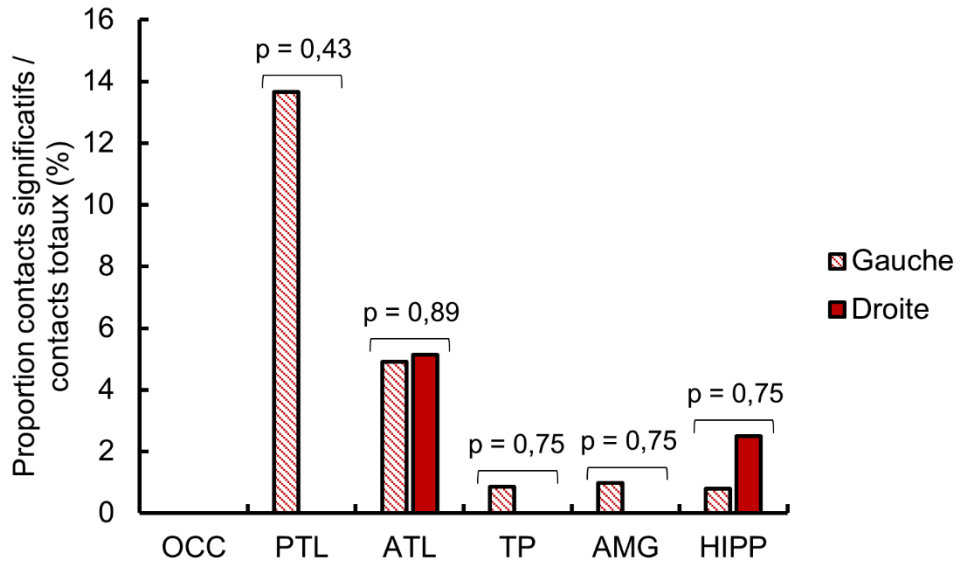


Figure 32. Proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés dans chaque grande région d'intérêt. Les valeurs p font référence à la comparaison des proportions dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (Khi-deux) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR, Benjamini & Hochberg, 1995).

En résumé, ces résultats montrent une distribution principalement temporale des réponses à la fréquence de changement de catégorie sémantique, avec une plus forte concentration des réponses dans le PTL gauche, suivi de l'ATL bilatéral.

(b) Quantification des réponses significatives

L'amplitude moyenne des réponses sur les contacts significatifs était quantifiée au niveau de la somme des harmoniques oddball, corrigée par soustraction de l'amplitude moyenne sur les points d'échantillonnage voisins. Seules les régions d'intérêt comportant plus de 5 contacts significatifs étaient considérées afin d'éviter qu'une amplitude

anormalement haute sur quelques contacts isolés fausse les résultats. Ainsi, seules les amplitudes dans l'ATL bilatéral et dans le PTL gauche étaient considérées (**Figure 33**).

Nous avons comparé l'amplitude moyenne des réponses dans ces trois régions au moyen d'une ANOVA à un facteur, afin de vérifier si certaines régions répondaient plus fortement au changement de catégorie que d'autres. Cette analyse n'a révélé aucune différence significative entre l'ATL gauche, l'ATL droit et le PTL gauche ($F(2,60) = 1,147$, $p = 0,325$) (**Figure 33A**).

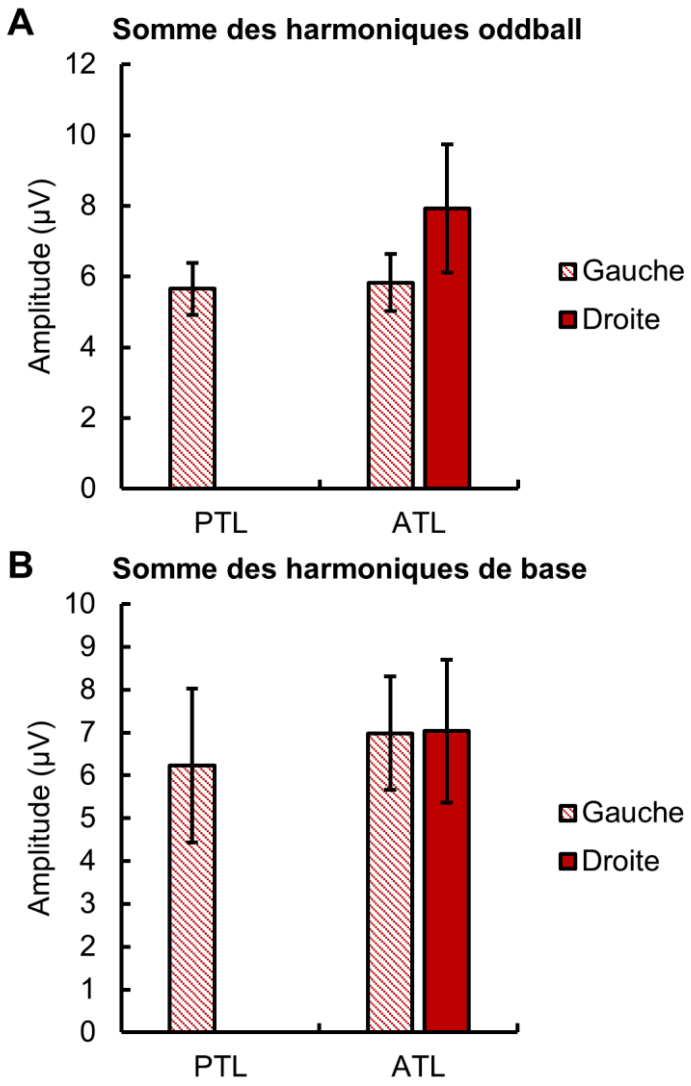


Figure 33. Quantification de l'amplitude moyenne des réponses observées dans chaque région d'intérêt. A. Amplitude moyenne des réponses significatives à la somme de six harmoniques oddball (1 Hz, 2 Hz, etc., sans inclure la fréquence de base à 4 Hz) pour chaque grande région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit. Seules les régions avec plus de cinq contacts significatifs sont considérées. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. **B.** Amplitude moyenne des réponses significatives à la somme des six harmoniques de base (4 Hz, 8 Hz, etc.) dans chaque grande région anatomique et séparément pour l'hémisphère gauche et droit. Seules les régions avec plus de cinq contacts significatifs sont considérées. Les barres d'erreur représentent l'erreur standard.

Les réponses à la fréquence de base étaient également quantifiées en faisant la somme des six premières harmoniques de base (4 Hz, 8 Hz, etc.) afin de déterminer si certaines régions étaient davantage impliquées dans la réponse de synchronisation générale à la fréquence de présentation des mots écrits. Afin de pouvoir comparer les amplitudes à la fréquence oddball et à la fréquence de base, seule l'amplitude des contacts significatifs à la fréquence oddball était considérée. L'analyse des amplitudes moyennes à la fréquence de base a montré une absence de différence entre les trois régions considérées ($F(2,60) = 0,076$, $p = 0,927$) (**Figure 33B**).

En conclusion, ces résultats montrent une absence de différence entre les régions anatomiques considérées (ATL gauche et droit, PTL gauche) en ce qui concerne l'amplitude moyenne des réponses significatives, tant à la fréquence oddball qu'à la fréquence de base.

6.4. Discussion

Les deux expériences rapportées dans cette étude montrent que la FPVS peut être utilisée pour évaluer les processus de catégorisation sémantique de mots en EEG de scalp et en SEEG. Nous avons démontré dans un premier temps que ce type de paradigme testé en EEG de scalp pouvait donner lieu à des réponses électrophysiologiques claires dans les régions occipito-temporales gauches à la fréquence de changement de catégorie sémantique, indiquant une réponse de discrimination entre les mots appartenant à une catégorie sémantique donnée (ex. villes) et ceux appartenant à une catégorie sémantique différente (ex. animaux). Nous montrons dans un second temps que ce paradigme peut être utilisé chez des participants implantés

avec des électrodes intracérébrales pour localiser plus précisément ces réponses de catégorisation sémantique.

Plusieurs résultats importants ont été mis en évidence dans cette étude en FPVS combinant EEG de scalp et SEEG : (1) les réponses discriminant un changement de catégorie sémantique étaient observées de manière prédominante dans l'hémisphère gauche en EEG de scalp, et de nombreuses réponses significatives étaient observées dans le lobe temporal postérieur et antérieur gauche en SEEG malgré une absence de différence significative entre hémisphère gauche et droit, (2) la nature des stimuli présentés en oddball influence la distribution topographique des réponses, et (3) l'enregistrement des réponses intracérébrales a montré une contribution importante du lobe temporal postérieur gauche et du lobe temporal antérieur bilatéral dans le processus de catégorisation sémantique, avec une plus forte proportion de contacts significatifs répondant dans le lobe temporal postérieur mais une amplitude similaire des réponses dans les structures temporales postérieures et antérieures.

6.4.1. Latéralisation des réponses de catégorisation sémantique de mots

Notre étude a montré une latéralisation majoritairement gauche des réponses significatives à la fréquence de changement de catégorie sémantique dans les régions postérieures. En EEG de scalp, ces réponses étaient localisées dans la région occipito-temporale gauche, quel que soit le contraste étudié bien qu'avec de subtiles différences selon la nature des stimuli oddball. En SEEG, de nombreuses réponses significatives étaient observées dans le lobe temporal postérieur et antérieur gauche, bien qu'aucune différence significative n'ait été observée au niveau de la proportion de contacts significatifs dans l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit (mais voir partie 6.4.3. pour

une discussion sur la forte proportion de réponses significatives dans le lobe temporal postérieur gauche).

De manière générale, ces résultats sont en accord avec les études attribuant un rôle essentiel au lobe temporal gauche dans la représentation des connaissances en mémoire sémantique verbale (basées sur le langage et les mots). Plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle ont ainsi montré une prédominance gauche dans l'activation du lobe temporal ventral lors de tâches sémantiques impliquant des mots écrits (dénomination, association sémantique, jugement sémantique) (Marinkovic *et al.*, 2003; Seghier & Price, 2011; Hoffman *et al.*, 2015; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Binney *et al.*, 2016; Hoffman & Lambon Ralph, 2018; Rice, Caswell, Moore, Lambon Ralph, *et al.*, 2018; voir aussi Gainotti, 2015b; Rice, Hoffman, *et al.*, 2015). De plus, de nombreuses études chez des patients présentant une lésion ont montré une association entre lésion temporale gauche (principalement antérieure) et troubles en mémoire sémantique verbale, renforçant l'idée d'une implication préférentielle des structures temporales gauches dans le traitement sémantique basé sur les mots (Acres *et al.*, 2009; Butler *et al.*, 2009; Mion *et al.*, 2010; Snowden *et al.*, 2012, 2018; Rice, Caswell, Moore, Hoffman, *et al.*, 2018; Rice, Caswell, Moore, Lambon Ralph, *et al.*, 2018; voir aussi Gainotti, 2014, 2017). On notera que, contrairement à la majorité de ces études, notre étude ne reposait sur aucune tâche explicite, suggérant un recrutement des structures temporales gauches même lorsqu'aucune récupération explicite du mot ou des informations sémantiques qui y sont associées n'est requise.

6.4.2. Différences topographiques selon la nature des stimuli oddball

Nos résultats en EEG de scalp ont montré de subtiles différences dans la distribution des réponses à la fréquence de changement sémantique selon la nature de

l'oddball. Ainsi, lorsque les stimuli oddball étaient des items vivants (animaux, légumes), la distribution topographique des réponses était davantage ventrale et latérale que lorsque les stimuli oddball étaient des items non-vivants (villes, pays). Cette différence de distribution topographique en EEG de scalp suggère une possible différence au niveau des populations neuronales recrutées selon la nature vivant ou non-vivant des items, qui pourrait être rapprochée des déficits neuropsychologiques spécifiques à une catégorie sémantique donnée (Warrington & Shallice, 1984; Capitani *et al.*, 2003; Giussani *et al.*, 2011; mais voir aussi Lambon Ralph *et al.*, 2007; Pulvermüller *et al.*, 2009). Cependant, une différence topographique due à la distinction vivant/non-vivant n'est pas la seule manière possible d'expliquer nos résultats, en partie à cause d'un biais dans notre étude qui implique que la comparaison entre oddball vivant et oddball non-vivant se superpose à une comparaison entre oddball noms communs (animaux, légumes) et oddball noms propres (villes, pays). Or, de nombreux auteurs suggèrent des différences cérébrales dans le traitement de ces deux types de noms (Proverbio *et al.*, 2001; Semenza, 2006, 2011; Adorni *et al.*, 2014; voir aussi Brédart, 2017), certains montrant par exemple que les structures temporales antérieures répondent à la fois aux noms propres et communs mais sont davantage activées pour les noms propres, qui font référence à des entités uniques (Gorno-Tempini *et al.*, 1998 avec une tâche n'impliquant pas de dénomination; Rogers *et al.*, 2006 avec une tâche de dénomination).

Avec les résultats dont nous disposons en EEG de scalp, il reste difficile de conclure sur l'origine de cette différence topographique, qui de plus n'a pas pu être étudiée en SEEG dans la mesure où le paradigme utilisé auprès des participants implantés avec des électrodes intracérébrales se limitait à une seule condition afin de réduire le temps de passation, en lien avec le contexte clinique. Afin d'éliminer le biais de la présente expérience, de futures études devront s'assurer que les catégories utilisées

ne diffèrent que sur une seule dimension sémantique, notamment en employant uniquement des noms communs.

6.4.3. Structures cérébrales impliquées dans la catégorisation sémantique de mots écrits

L'application du paradigme de catégorisation sémantique de mots chez des participants implantés avec des électrodes intracérébrales a montré une majorité de réponses significatives dans le lobe temporal postérieur gauche et le lobe temporal antérieur bilatéral, indiquant un engagement de ces structures dans la catégorisation sémantique de mots écrits. Ces résultats sont concordants avec le rôle du lobe temporal antérieur bilatéral dans la mémoire sémantique, déjà largement discuté dans cette thèse (voir parties 1.2. et 6.1.), mais l'implication du lobe temporal postérieur, notamment gauche, mérite d'être considérée davantage (voir notamment Martin 2007 qui attribue à cette structure un rôle crucial dans le traitement sémantique), d'autant plus que la proportion de réponses significatives par rapport au nombre total de contacts implantés était la plus importante dans cette région.

Plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle ont rapporté un engagement du lobe temporal postérieur ventral gauche (notamment gyrus fusiforme) lors de tâches d'association sémantique, de catégorisation sémantique ou de jugement sémantique (Démonet *et al.*, 1992; Thompson-Schill *et al.*, 1999; Chee *et al.*, 2000; Bright *et al.*, 2004; Noppeney *et al.*, 2004; Kuperberg *et al.*, 2008; Borghesani *et al.*, 2016; mais voir Chan *et al.*, 2011 pour une discussion à ce sujet). Certains auteurs ont par ailleurs mis en évidence une corrélation entre le degré d'atrophie dans cette région chez des patients APPvs et les performances à des tâches sémantiques (score composite incluant des tâches de dénomination à partir d'images, de sons ou de définitions, d'appariement à partir d'images

ou de mots, et de vérification image/mot: Ding *et al.*, 2016; tâche de catégorisation à partir d'images ou de mots: Merck *et al.*, 2017). Récemment, deux études en IRMf ont également retrouvé un engagement du gyrus fusiforme postérieur gauche lors de tâches d'association sémantique à partir de mots écrits (Jackson *et al.*, 2018; Rice, Caswell, Moore, Lambon Ralph, *et al.*, 2018). Jackson et collaborateurs (2018) ont notamment démontré que la connectivité du réseau sémantique s'organisait selon un axe postéro-antérieur, avec une implication des régions temporales postérieures ventrales dans le traitement sémantique spécifique à la modalité visuelle (mots écrits ; comparativement au traitement sémantique spécifique à la modalité auditive [mots entendus], sous-tendu par le gyrus temporal supérieur), et des régions temporales antérieures ventrales dans le traitement sémantique transmodal.

Par ailleurs, nos résultats sont en accord avec une autre récente étude s'étant intéressée au degré de spécialisation hémisphérique du lobe temporal ventral selon la tâche effectuée (dénomination ou reconnaissance) et la modalité des stimuli (mots écrits ou images) (Hoffman & Lambon Ralph, 2018). Dans cette étude, les auteurs ont divisé le lobe temporal ventral en cinq régions d'intérêt allant de l'extrémité du lobe temporal antérieur ventral (Talairach y = -9) jusqu'au lobe temporal postérieur (y = -60), et ont comparé le degré d'activation de l'hémisphère gauche et droit selon le type de tâche et de stimuli. Leurs résultats ont montré que le traitement sémantique de mots écrits, peu importe la tâche, activaient davantage les régions temporales postérieures gauches que droites, mais cette différence gauche/droite disparaissait dans la région temporale la plus antérieure (aux alentours de y = -9). De manière plus spécifique, la tâche de reconnaissance de mots écrits (identifier le mot correctement écrit parmi deux), ne nécessitant pas de dénomination et se rapprochant donc davantage de notre paradigme, engageait de manière prédominante l'hémisphère gauche au niveau des deux régions

temporales les plus postérieures (entre y = -51 et -60) mais sollicitait les deux hémisphères de manière similaire au niveau des trois régions temporales les plus antérieures (de y = -9 à -33).

De manière générale, ces résultats et les nôtres supportent l'idée d'une organisation de la mémoire sémantique autour d'un système temporal antérieur bilatéral, travaillant de pair avec des régions latéralisées répondant de manière plus spécifique à une modalité (Lambon Ralph *et al.*, 2017; Jackson *et al.*, 2018).

6.4.4. Limitations potentielles et futures extensions

Comme discuté dans le point 6.4.2., l'une des principales limitations de cette étude repose sur le fait que la comparaison entre oddball vivant et oddball non-vivant ne peut être distinguée de la comparaison entre oddball nom commun et oddball nom propre, ce qui complique l'interprétation des différences topographiques entre les contrastes selon la nature des stimuli oddball. De futures études devront donc s'assurer que ce facteur soit contrôlé.

Par ailleurs, bien que les mots de chaque catégorie aient été appariés en nombres de lettres, nombre de voisins orthographiques et fréquence des bigrammes, ils n'étaient pas égalisés par rapport à leur fréquence lexicale. En effet, au moment de l'élaboration de ce paradigme en 2017, aucune base de données (à notre connaissance) ne permettait d'obtenir d'informations quant à la fréquence lexicale de ces noms propres dans la langue française. Depuis (en 2019), la base de données Leipzig Corpora Collection (https://wortschatz.uni-leipzig.de/en) a mis en ligne un corpus de mots français répertoriant de nombreux noms propres (notamment villes et pays) et leur fréquence lexicale associée, ce qui permettra à d'éventuelles futures études de pallier cette limitation. Ce facteur est d'autant plus important à prendre en compte que certaines

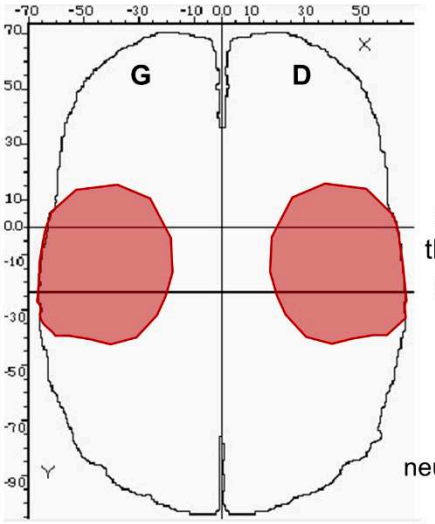
études ont montré une activation différente des régions temporales ventrales selon que les mots présentés soient de haute ou basse fréquence lexicale (Bruno *et al.*, 2008; Hauk *et al.*, 2008; Graves *et al.*, 2010; Rundle *et al.*, 2018).

En conclusion, bien que ce paradigme comporte des limitations qui compliquent l'interprétation de certains résultats comme la différence topographique selon la nature des stimuli oddball, il nous permet de valider l'utilisation de l'approche FPVS pour évaluer des processus cognitifs autres que la reconnaissance des visages, et ouvre la voie à de futurs paradigmes ciblant les représentations sémantiques à partir de mots et non plus uniquement d'images.

7. DISCUSSION GENERALE

Dans cette thèse, nous avons rapporté plusieurs études basées sur une approche multimodale alliant neuropsychologie et électrophysiologie. La **Figure 34** synthétise les résultats de nos cinq études, tandis que la **Figure 35** résume les principaux résultats de nos deux études combinant SEEG et FPVS afin d'identifier les régions cérébrales impliquées dans la discrimination de visages célèbres parmi des visages inconnus et dans la catégorisation sémantique de mots écrits (voir parties 4. et 6., respectivement).

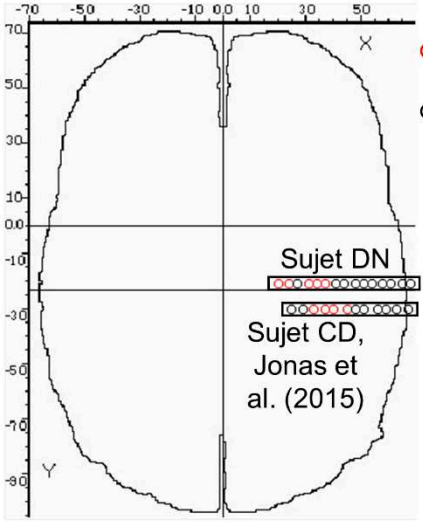
PRÉSERVATION DE LA DISCRIMINATION INDIVIDUELLE DE VISAGES DANS L'ÉPILEPSIE TEMPORALE



Atteinte théorique patients MTLE

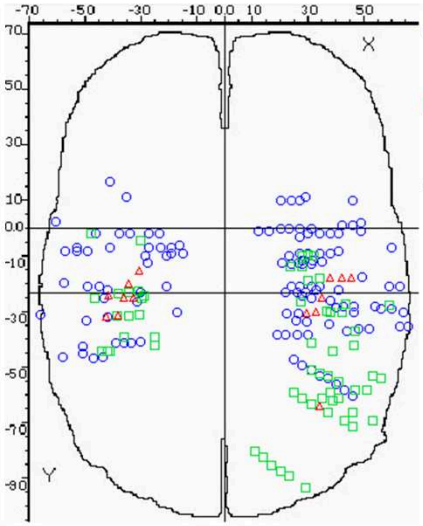
Etude en neuropsychologie (n = 42)

PROSOPAGNOSIE SUR STIMULATION ÉLECTRIQUE DU GYRUS FUSIFORME ANTÉRIEUR DROIT



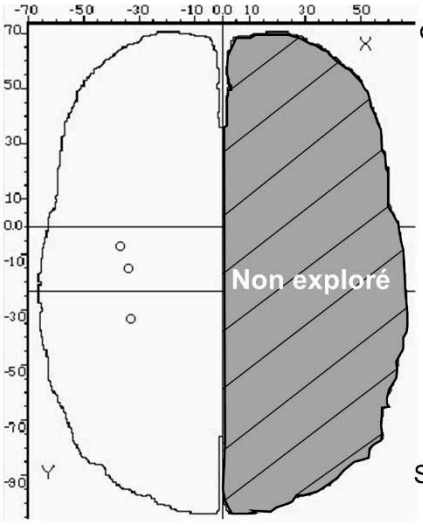
Etude de cas (n = 1)

ENGAGEMENT D'UN RÉSEAU TEMPORAL ÉTENDU DANS LA RECONNAISSANCE DE VISAGES CÉLÈBRES



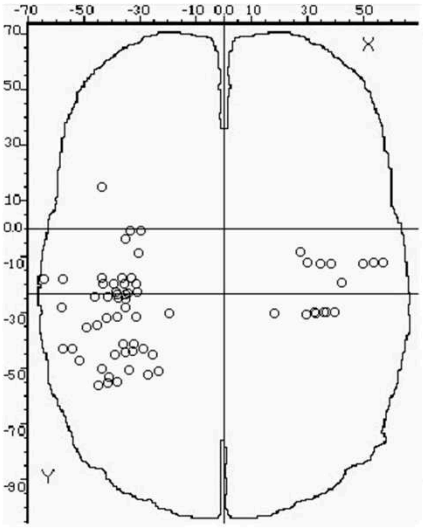
Etude en SEEG/FPVS (n = 30)

RÉPONSES SPÉCIFIQUES D'ASSOCIATION VISAGE/NOM DANS L'ATL VENTRAL GAUCHE



Etude en SEEG/FPVS (n = 7)

ENGAGEMENT DU PTL GAUCHE ET DE L'ATL BILATÉRAL DANS LA CATÉGORISATION SÉMANTIQUE DE MOTS



Etude en SEEG/FPVS (n = 25)

Figure 34. Synthèse des cinq études rapportées dans la thèse. Chaque cercle/carré/triangle (selon la condition) représente un contact d'intérêt, localisé dans l'espace Talairach. Dans l'étude de cas en stimulation électrique intracérébrale, tous les contacts de l'électrode sur laquelle des effets étaient observés sont représentés. Les contacts critiques font référence aux contacts sur lesquels la stimulation électrique entraînait des troubles de reconnaissance des visages, tandis que les contacts non-critiques ne donnaient lieu à aucun changement de performance pendant la stimulation. Pour les trois autres études en SEEG/FPVS, les contacts d'intérêt représentent les contacts montrant une réponse significative ($p < 0,001$) à la fréquence oddball.

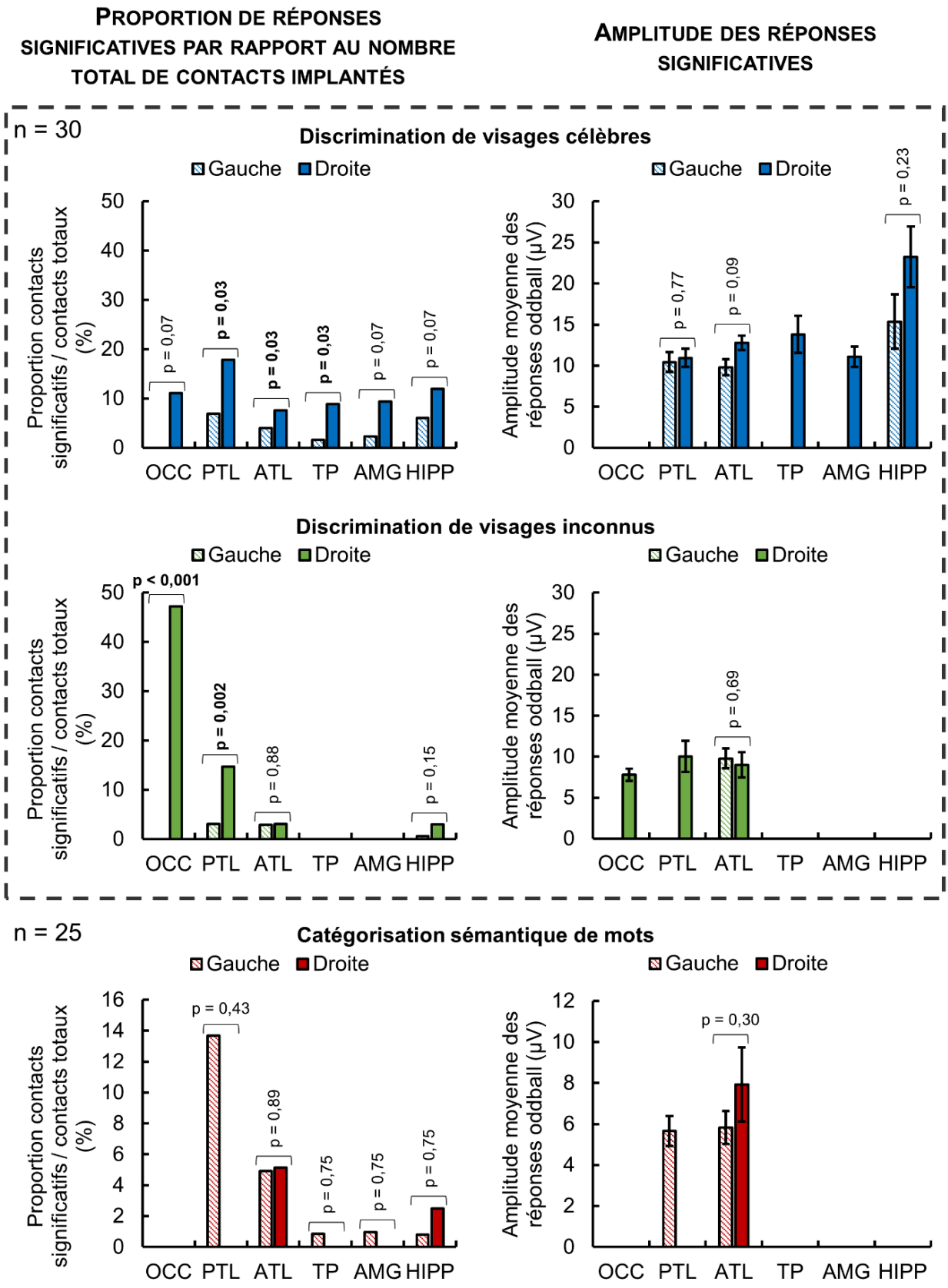

PROPORTION DE RÉPONSES SIGNIFICATIVES PAR RAPPORT AU NOMBRE TOTAL DE CONTACTS IMPLANTÉS
AMPLITUDE DES RÉPONSES SIGNIFICATIVES
n = 30
Discrimination de visages célèbres
Gauche
Droite
Proportion contacts significatifs / contacts totaux (%)
p = 0,07
p = 0,03
p = 0,03
p = 0,03
p = 0,07
p = 0,07
OCC PTL ATL TP AMG HIPP
Amplitude moyenne des réponses oddball (µV)
p = 0,77
p = 0,09
p = 0,23
Discrimination de visages inconnus
p < 0,001
p = 0,002
p = 0,88
p = 0,15
p = 0,69
n = 25
Catégorisation sémantique de mots
p = 0,43
p = 0,89
p = 0,75
p = 0,75
p = 0,75
p = 0,30

Figure 35. Résumé des études combinant SEEG/FPVS (parties 4. et 6.). Au-dessus, proportion de réponses significatives par rapport au nombre total de contacts implantés et amplitude moyenne des réponses significatives pour les paradigmes de discrimination de visages célèbres et de visages inconnus. Les résultats du même groupe de 30 patients sont présentés ici afin de faciliter la comparaison. En-dessous, proportion de réponses significatives et amplitude moyenne des réponses significatives pour le paradigme de catégorisation sémantique de mots écrits**.** Les valeurs p font référence à la comparaison des proportions ou des amplitudes dans l'hémisphère gauche et droit pour chaque région (Khi-deux ou tests t) et étaient corrigées pour prendre en compte les comparaisons multiples (correction FDR). Les valeurs significatives à $p < 0,05$ sont indiquées en gras.

Nos résultats mettent en évidence deux éléments centraux : (1) le réseau de reconnaissance visuelle tend à s'organiser le long de la voie visuelle ventrale en suivant une hiérarchisation progressive selon l'axe postéro-antérieur, avec une transition graduelle plutôt qu'une stricte dichotomie entre représentations majoritairement perceptives et représentations sémantiques de plus en plus abstraites ; et (2) les régions impliquées dans la reconnaissance de stimuli visuels sont fortement latéralisées dans les régions postérieures ventrales, et deviennent progressivement bilatérales en avançant vers les régions temporales antérieures ventrales, bien que des effets de latéralité restent présents dans ces régions selon la tâche et les stimuli utilisés.

7.1. Hiérarchisation progressive de la reconnaissance visuelle dans les régions temporales postérieures et antérieures : au-delà d'une stricte dichotomie perception/mémoire

Notre première étude s'est intéressée aux performances comportementales en reconnaissance des visages dans l'épilepsie temporale (voir partie 2.) et a montré une préservation des capacités de discrimination individuelle des visages inconnus chez les patients présentant une épilepsie temporale antérieure/mésiale. Ce résultat est en accord avec l'idée que cette fonction repose principalement sur des régions cérébrales non

concernées par le foyer épileptogène, qui peut affecter l'hippocampe, l'amygdale, le cortex rhinal, le pôle temporal et certaines des structures les plus antérieures du cortex temporal antérieur ventral (Maillard *et al.*, 2004; Kahane & Bartolomei, 2010). En accord avec cela, nous avons montré dans une de nos études en SEEG/FPVS (voir partie 4.; **Figure 34** et **Figure 35**) que les réponses de discrimination individuelle de visages inconnus étaient principalement réparties dans les régions temporales postérieures (voir Jacques, Rossion, *et al.*, 2020 qui montrent les mêmes résultats sur un échantillon plus important de 69 participants).

Nous avons aussi montré qu'au-delà de ces régions postérieures, certaines structures de l'ATL ventral étaient également impliquées dans la discrimination individuelle de visages inconnus. En effet, dans cette même étude en SEEG/FPVS, plusieurs réponses significatives étaient observées dans la partie postérieure de l'ATL ventral (entre y = -20 et -40, au niveau du gyrus fusiforme antérieur, en avant du gyrus fusiforme latéral) lors de la discrimination de l'identité de visages inconnus (**Figure 34**). Bien que l'idée d'une implication de l'ATL dans la discrimination individuelle de visages puisse à première vue s'opposer aux résultats rapportés dans notre étude comportementale (voir partie 2.), il est important de souligner que l'épilepsie temporale antérieure/mésiale affecte principalement la partie la plus antérieure du lobe temporal, qui est d'ailleurs essentiellement concernée par les procédures de chirurgie résective lorsque les médicaments antiépileptiques ne parviennent pas à contrôler les crises. Dans la majorité de cas (bien que dépendamment du centre chirurgical), la lobectomie temporale antérieure se limite ainsi à retirer 2-3 cm en arrière de la pointe du pôle temporal, permettant d'éliminer les crises dans 75% des cas (Moles *et al.*, 2018). Ce fait suggère que l'essentiel du foyer épileptogène au niveau cortical est concentré dans le pôle

temporal et la partie la plus antérieure de l'ATL, bien que sa localisation précise reste impossible dans notre cas.

Au-delà d'un simple engagement de la partie postérieure de l'ATL ventral lors de la discrimination d'une identité faciale, notre étude de cas en stimulation intracérébrale lui suggère un rôle critique pour cette fonction (voir partie 3.). En effet, nous avons montré que la stimulation électrique de certains contacts dans la partie antérieure du gyrus fusiforme et du sillon occipito-temporal droits (y = -21 ; voir **Figure 34**) chez un patient implanté en SEEG donnait lieu à un déficit transitoire de reconnaissance des visages, touchant notamment l'appariement de visages inconnus et suggérant donc une altération du percept visage. Cette étude réplique et étend une précédente étude de cas qui soulignait déjà le rôle crucial du gyrus fusiforme antérieur et du sillon occipito-temporal adjacent (y = -30) au sein du réseau de reconnaissance des visages, mais sans pouvoir identifier précisément le type de troubles évoqués du fait d'un nombre restreint de tâches (uniquement dénomination de visages célèbres ou d'objets, ou catégorisation visage/objet; Jonas *et al.*, 2015; voir aussi Jonas, 2016).

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que la discrimination individuelle de visages inconnus, qui repose principalement sur des représentations perceptives dans la mesure où ces stimuli sont par nature dépourvus de représentations sémantiques, met en jeu un réseau de régions occipito-temporales ventrales majoritairement postérieures mais nécessite aussi la contribution de certaines structures postérieures de l'ATL ventral (entre y = -20 et -40), et notamment du gyrus fusiforme antérieur. Il est possible que ce dernier serve ainsi d'interface entre les régions répondant de manière préférentielle à certains types de stimuli (ici, les visages) et les régions impliquées dans la représentation transmodale des connaissances sémantiques. Sa localisation anatomique le place en effet dans la position idéale pour effectuer la transition entre les informations visuelles

venant des structures postérieures du réseau de traitement des visages et le système sémantique dans l'ATL ventral (voir Lambon Ralph *et al.*, 2017).

Nos études combinant SEEG/FPVS avec un paradigme de discrimination de visages célèbres et un paradigme de catégorisation sémantique de mots écrits (voir parties 4. et 6.) indiquent que la mise en œuvre de représentations sémantiques, indépendamment du type de stimuli présenté, repose aussi sur les structures de l'ATL ventral. Celles-ci ont en effet mis en évidence la présence de réponses claires dans l'ATL ventral dans deux paradigmes très différents mais sollicitant tous deux l'accès à des représentations stockées en mémoire sémantique sur base de stimulation visuelle (**Figure 34** et **Figure 35**). Ce résultat est en accord avec de nombreuses études montrant un rôle central de l'ATL ventral dans la représentation des connaissances sémantiques (Rogers *et al.*, 2004, 2006; Patterson *et al.*, 2007; Binney *et al.*, 2010; Visser, Jefferies, *et al.*, 2010; Gainotti, 2011, 2018; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Shimotake *et al.*, 2015; Lambon Ralph *et al.*, 2017; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018).

Cette importance de l'ATL ventral au sein du réseau de la mémoire sémantique est renforcée par une autre de nos études (voir partie 5.) montrant que cette région, dans l'hémisphère gauche tout du moins, est capable d'intégrer le visage et le nom d'une même identité célèbre en une seule représentation sémantique partagée. Bien que seul l'hémisphère gauche ait été exploré ici, nos résultats montrent que certains contacts intracérébraux dans le gyrus fusiforme antérieur et ses sillons adjacents (sillon collatéral et sillon occipito-temporal) répondent de manière significative lorsqu'une nouvelle identité célèbre vient interrompre la réponse d'adaptation à l'identité célèbre de base (**Figure 34**). Le point crucial dans cette expérience vient du fait que cette réponse d'adaptation (et donc sa suppression) n'est possible que si visage (différentes photographies) et nom

(différentes polices d'écriture) sont perçus comme représentant la même entité (ex. Donald Trump).

En plus de ces régions antérieures, nos études ont aussi montré des réponses significatives dans les régions temporales postérieures ventrales lors de la discrimination de visages célèbres et lors de la catégorisation sémantique de mots écrits, suggérant que des réponses en lien avec les représentations sémantiques puissent aussi être observées en arrière de l'ATL ventral (**Figure 34** et **Figure 35**). Ces résultats indiquent encore une fois que la distinction entre les fonctions du lobe temporal postérieur et antérieur n'est pas stricte, mais plutôt graduelle. Par ailleurs, il est probable que les réponses dans ces régions postérieures ne reflètent pas la mise en œuvre de représentations sémantiques transmodales. L'étude de cas d'un patient présentant une atrophie progressive des régions temporales ventrales est d'ailleurs intéressante à cet égard (Joubert *et al.*, 2003, 2004). Alors que l'atrophie débute au niveau du gyrus fusiforme droit, les troubles cognitifs du patient FG concernent essentiellement les fonctions visuo-perceptives, et notamment la reconnaissance des personnes par leur visage. Cependant, avec l'évolution de l'atrophie vers une atteinte bilatérale des lobes temporaux antérieurs, le patient FG présente ensuite des troubles sémantiques multimodaux, avec une atteinte de l'identification des personnes familières par leur visage mais aussi par leur nom. Plusieurs études suggèrent ainsi que le lobe temporal postérieur ventral agit comme une région répondant de manière spécifique à certains types de stimuli (Chan *et al.*, 2011; Merck *et al.*, 2017; Jackson *et al.*, 2018). De manière concordante, notre paradigme d'intégration visage-nom (voir partie 5.) n'a retrouvé aucune réponse significative dans le lobe temporal postérieur gauche, suggérant que cette région n'est pas impliquée dans l'intégration de plusieurs types de stimuli en une seule représentation sémantique partagée (voir aussi Harris *et al.*, 2016).

Nous avons donc montré (1) une implication majoritairement postérieure des régions temporales dans la discrimination visuelle, avec une incursion de ce type de représentations perceptives vers certaines structures plus antérieures comme le gyrus fusiforme antérieur, en avant du gyrus fusiforme latéral ; (2) un engagement crucial des régions temporales antérieures dans la mise en œuvre de représentations sémantiques transmodales, avec une contribution des régions temporales postérieures selon le type de stimuli présentés. Ces résultats suggèrent qu'au-delà d'une dichotomie entre perception et mémoire dans le lobe temporal, la reconnaissance visuelle repose sur une transition graduelle entre représentations perceptives et représentations mnésiques/sémantiques de plus en plus abstraites, probablement sous-tendue par les différentiations structurelles et fonctionnelles au niveau de la connectivité des différentes sous-régions du lobe temporal (Binney *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2016; Jung *et al.*, 2017; Bajada *et al.*, 2019).

Enfin, nous suggérons que les difficultés observées chez les patients avec une épilepsie temporale antérieure/mésiale dans notre étude comportementale (voir partie 2.) sont principalement dues à une altération du fonctionnement des structures temporales les plus antérieures, proches ou au sein du pôle. En effet, les difficultés neuropsychologiques observées chez cette population dans notre étude comportementale étaient surtout mises en évidence lors d'une tâche de dénomination et de reconnaissance de visages célèbres, type de tâche qui a souvent été associé au fonctionnement des structures antérieures les plus proches du pôle. L'effet de latéralité observé dans les performances à cette tâche chez nos patients avec épilepsie gauche ou droite renforce d'ailleurs cette hypothèse d'une origine polaire des résultats observés dans notre étude, en accord avec le rôle central du pôle temporal gauche dans la

dénomination de noms propres (visages familiers mais aussi voix familières, monuments célèbres, etc.) (Damasio *et al.*, 1996, 2004; Grabowski *et al.*, 2001, 2003; Tsukiura *et al.*, 2002; Griffith *et al.*, 2006; Tranel, 2006, 2009; Semenza, 2011; Waldron *et al.*, 2014; Abel *et al.*, 2015; Brédart, 2017; Borghesani *et al.*, 2019), et du pôle temporal droit dans l'accès à la familiarité et la reconnaissance explicite de visages de manière plus générale (Tranel *et al.*, 1997; Joubert *et al.*, 2006; Busigny *et al.*, 2009; Hailstone *et al.*, 2011; Ranieri *et al.*, 2015; Cosseddu *et al.*, 2018; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018; Pisoni *et al.*, 2020). Une de nos études en SEEG/FPVS (voir partie 4.) supportent aussi ce rôle du pôle temporal, notamment droit, dans la reconnaissance des visages familiers, même lorsqu'aucune tâche explicite n'est demandée, en montrant de nombreuses réponses significatives dans cette région lors de la discrimination d'un visage célèbre parmi des visages inconnus (**Figure 34** et **Figure 35**). Au-delà de la reconnaissance des visages, certaines études suggèrent que les régions temporales droites les plus antérieures sont sollicitées de manière plus générale pour la reconnaissance des personnes familières (identification par le visage mais aussi par le nom, écrit ou entendu, ou par la voix ; association visage-voix ou visage-nom) (Joubert *et al.*, 2006; Hailstone *et al.*, 2011; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018). Dans la mesure où nos études ont essentiellement utilisé des stimuli visages, de futures recherches devront prendre en compte d'autres types de stimuli liés à la personne (notamment noms ou voix) pour différencier les réponses d'ordre sémantique multimodal des réponses spécifiques à certaines modalités.

7.2. Latéralisation des processus de reconnaissance visuelle : vers un réseau bilatéral dans les régions temporales antérieures ventrales

Nos études ont montré un changement de latéralisation des réponses dans le lobe temporal ventral selon l'axe postéro-antérieur, avec une latéralisation plus forte dans les régions postérieures que dans les régions antérieures, et dépendant du type de stimuli présentés. Au sein de l'ATL ventral, les réponses étaient majoritairement bilatérales mais prédominantes dans l'un ou l'autre hémisphère selon la nature de la tâche et des stimuli utilisés (voir parties 4. et 6.).

Au niveau des régions temporales postérieures, la proportion de contacts significatifs par rapport au nombre total de contacts implantés montrait une importante différence dans l'engagement de l'hémisphère gauche ou droit selon le type de stimuli présentés. Nous avons ainsi montré que la plus forte proportion de réponses significatives était enregistrée dans le PTL gauche pour le paradigme de catégorisation sémantique de mots écrits, et dans le PTL droit pour le paradigme de discrimination de visages célèbres. La différence de proportion entre hémisphère gauche et droit était aussi la plus importante dans cette région (**Figure 35**). Cette latéralisation claire au sein des réponses temporales postérieures est concordante avec l'idée d'une spécialisation hémisphérique selon le type de stimuli à traiter, avec le réseau de reconnaissance des visages préférentiellement latéralisé à droite (Rossion, 2014a; Jonas, 2016; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020) et le traitement des mots écrits préférentiellement latéralisé à gauche (Seghier & Price, 2011; Hoffman & Lambon Ralph, 2018). Au contraire, au niveau des régions temporales antérieures, nos études ont montré un effet de latéralisation plus faible lors de la discrimination de visages célèbres et lors de la catégorisation sémantique de mots écrits,

avec de nombreuses réponses significatives à gauche et à droite indépendamment du type de stimuli présentés (**Figure 35**).

Ces résultats vont dans le sens d'une distribution de plus en plus bilatérale des réponses à des paradigmes sollicitant l'accès à des représentations stockées en mémoire sémantique au fur et à mesure de la progression de l'information le long du lobe temporal ventral. Autrement dit, nos études supportent l'idée d'une convergence des représentations sémantiques liées à des stimuli visuels dans l'ATL ventral bilatéral, de manière concordante avec les études ayant montré la localisation idéale de cette région, de par son pattern de connectivité, en tant que zone d'intégration des informations sensorielles issues d'autres régions temporales et extra-temporales (Binney *et al.*, 2012; Jung *et al.*, 2017; Jackson *et al.*, 2018; Bajada *et al.*, 2019; voir aussi Lambon Ralph *et al.*, 2017 pour une revue).

Pour cette raison, nous pensons que nos résultats supportent la théorie hub-and-spoke de l'organisation des informations en mémoire sémantique, qui postule un rôle central de l'ATL ventral bilatéral lors du traitement d'informations sémantiques, quel que soit le type de tâches ou de stimuli utilisés (Rogers *et al.*, 2004; Patterson *et al.*, 2007; Lambon Ralph *et al.*, 2017). Toutefois, et contrairement à la formulation initiale de ce modèle (Rogers *et al.*, 2004), l'ATL ne doit pas être envisagé comme un « bloc » sémantique amodal, mais plutôt comme une zone d'intégration au sein de laquelle des différences fonctionnelles peuvent être observées. De manière concordante avec nos résultats, les récentes études vont désormais dans le sens d'une vision graduelle de l'intégration sémantique au sein de l'ATL, selon laquelle des nuances fonctionnelles seront observées en fonction de la connectivité de l'ATL avec ses différentes sous-régions (e.g., gyrus temporal inférieur vs. supérieur) ainsi qu'avec les régions cérébrales spécialisées dans le traitement d'une modalité ou d'une catégorie donnée (Hoffman *et al.*,

2015; Rice, Hoffman, *et al.*, 2015, 2018; Binney *et al.*, 2016; Lambon Ralph *et al.*, 2017; Hoffman & Lambon Ralph, 2018) (**Figure 36**).

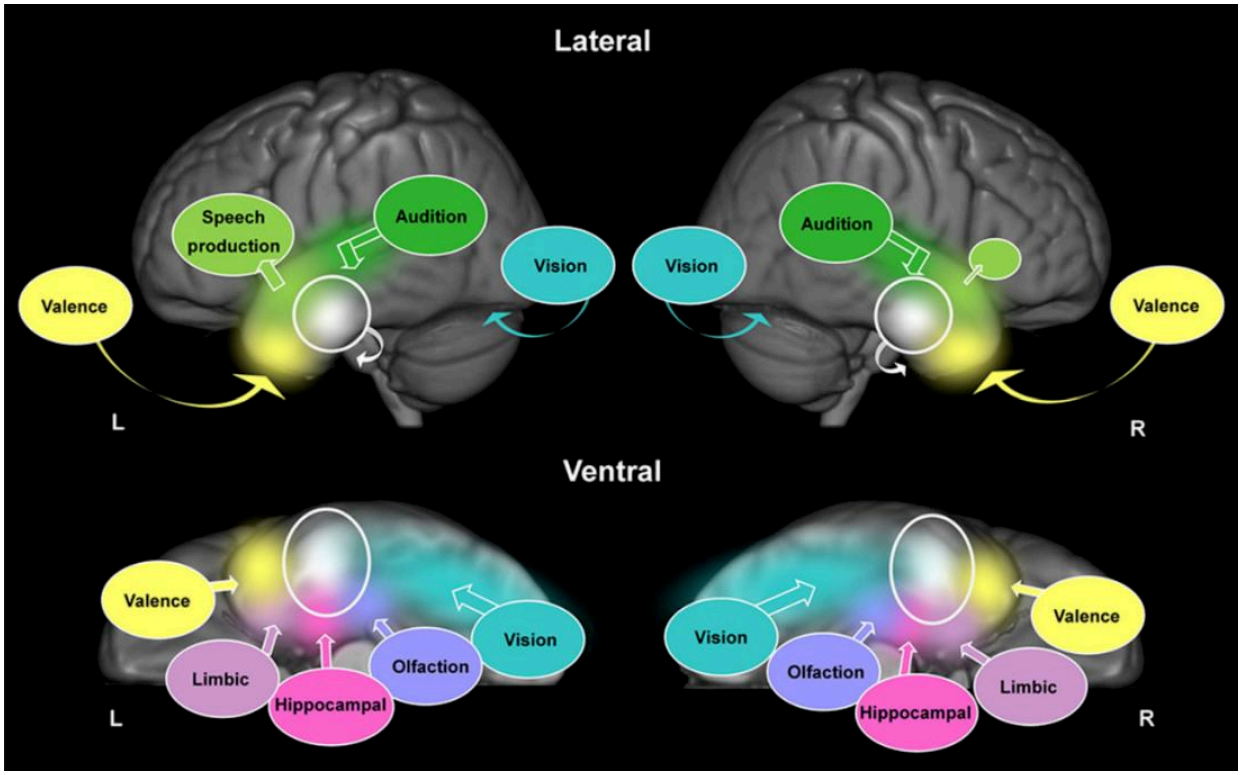


Figure 36. Illustration de la vision graduelle du modèle hub-and-spoke. Les différents types d'information convergent à partir des régions sensorielles primaires et des structures temporales médiales (cercles de couleur) vers la partie ventrale de l'ATL (cercle blanc), certains types d'input étant davantage représentés dans un hémisphère que dans l'autre (voir production du langage en vert clair). Adapté de Rice, Hoffman, *et al.* (2015).

De manière concordante avec cette idée, des effets de latéralité étaient retrouvés dans nos études au niveau de l'ATL, selon le type de tâches et de stimuli utilisés. Dans notre étude comportementale auprès de patients présentant une épilepsie temporale antérieure (voir partie 2.), nous avons mis en évidence un pattern différent de performances à une tâche de reconnaissance de visages célèbres selon la latéralité de l'épilepsie, avec des difficultés plus prononcées en dénomination lorsque l'épilepsie était latéralisée à gauche, et des difficultés plus importantes en reconnaissance explicite

(familiarité et récupération d'informations sémantiques) lorsqu'elle était latéralisée à droite. Nos études en SEEG/FPVS sur la discrimination de visages célèbres et la catégorisation sémantique de mots (voir parties 4. et 6.) supportent aussi cette idée de spécialisation fonctionnelle selon la connectivité des structures temporales entre elles et avec les autres structures cérébrales, tout en montrant un effet du type de tâches utilisées. En effet, l'étude du paradigme de discrimination de visages célèbres (voir partie 4.) montre clairement une prédominance droite de l'ATL dans la proportion de réponses significatives par rapport au nombre total de contacts implantés, alors qu'aucune prédominance gauche ou droite n'est observée dans le paradigme de catégorisation de mots écrits (voir partie 6.; **Figure 35**).

Cette prédominance droite des réponses de discrimination de visages célèbres était attendue au regard du rôle privilégié de cet hémisphère dans la reconnaissance des visages de manière générale (Rossion, 2014a; Jonas, 2016), et concorde avec les études qui montrent des troubles de reconnaissance des visages (familiarité et/ou accès aux informations sémantiques) chez des patients présentant une lésion de l'ATL droit (Gainotti, 2007; Drane *et al.*, 2013; Cosseddu *et al.*, 2018; Rice, Caswell, Moore, Hoffman, *et al.*, 2018; Snowden *et al.*, 2018). On notera toutefois que deux récentes études en IRMf ne retrouvaient aucune prédominance droite des activations dans l'ATL lors de tâches sémantiques impliquant des visages (Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018). Les auteurs postulent ainsi que la prédominance droite observée pour les stimuli visages prend son origine dans le fait que l'input visuel sera préférentiellement traité par cet hémisphère, expliquant l'effet de latéralité causé par une lésion droite, mais sans que cela n'empêche les connaissances sémantiques liés aux personnes d'être représentées de manière bilatérale dans l'ATL. Nos résultats actuels ne permettent toutefois pas de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse, car nos réponses de

discrimination de visages célèbres reflètent probablement la mise en œuvre combinée de processus de reconnaissance visuelle et de familiarité/activation des représentations sémantiques. D'autres paradigmes ne sollicitant pas uniquement un seul type de stimuli (comme par exemple le paradigme de Volfart, Jonas, Maillard, Colnat-Coulbois, *et al.*, 2020 décrit dans la partie 5.) devront être utilisés pour répondre à cette question.

L'absence de prédominance gauche dans le paradigme de catégorisation sémantique de mots est plus surprenante. En effet, de nombreuses études montrent une activation préférentielle de l'ATL gauche lors de tâches sémantiques utilisant des mots écrits (Marinkovic *et al.*, 2003; Seghier & Price, 2011; Hoffman *et al.*, 2015; Rice, Lambon Ralph, *et al.*, 2015; Binney *et al.*, 2016; Hoffman & Lambon Ralph, 2018; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018). D'autres auteurs montrent également une association entre lésion temporale antérieure gauche et performances à des tâches sémantiques basées sur des mots écrits (Snowden *et al.*, 2004, 2012, 2018; Acres *et al.*, 2009; Butler *et al.*, 2009; Mion *et al.*, 2010; Rice, Caswell, Moore, Hoffman, *et al.*, 2018), suggérant un rôle crucial de l'ATL gauche lors de la réalisation de ce type de tâches. Notre étude sur les performances comportementales en reconnaissance des visages (voir partie 2.) montre également une association entre épilepsie temporale antérieure gauche et difficultés de dénomination de visages célèbres, soulignant le rôle de cette région en lien avec le langage de manière plus générale. Nous suggérons que la discordance entre nos résultats et ceux de la littérature est en partie liée au type de tâche réalisée. Nous considérerons deux études en IRMf pour défendre cette hypothèse. Dans la première (Seghier & Price, 2011), les auteurs ont étudié la latéralisation des réponses dans le VOTC en faisant varier la tâche réalisée. Leurs résultats ont montré un effet de latéralisation à gauche beaucoup plus important pour une tâche d'association sémantique à partir de mots écrits que pour une tâche de lecture de mots à voix haute. Cette différence de latéralisation selon la tâche

était observée dans ce que les auteurs ont défini comme le VOTC antérieur (correspondant au gyrus temporal inférieur dans sa partie postérieure, à une coordonnée Talairach y = -45). Bien que cet effet soit observé dans des structures plus postérieures que celles que nous considérons ici, il démontre clairement que la latéralisation des activations temporales peut être modulée selon la tâche demandée. La seconde étude (Hoffman & Lambon Ralph, 2018) a déjà été décrite plus haut (voir partie 6.4.3.) et s'est également intéressée à l'effet de la tâche et du type de stimuli sur la latéralisation des activations sémantiques, cette fois en explorant le lobe temporal ventral de manière plus large (cinq régions d'intérêt découpées selon un axe postéro-antérieur). Les auteurs ont mis en évidence un effet de latéralisation à gauche lors d'une tâche de lecture de mots dans quatre sur cinq des régions temporales ventrales considérées (la plus antérieure ne montrant aucune différence gauche/droite), mais aucune prédominance gauche ou droite des activations temporales antérieures ventrales lors d'une tâche de décision lexicale. Encore une fois, cette étude montre que la latéralisation des activations cérébrales en lien avec le traitement de mots écrits varie selon la tâche demandée au sujet. Dans notre cas, la tâche que doit réaliser le participant est orthogonale à la manipulation d'intérêt (i.e., le changement de catégorie sémantique), puisque le participant doit simplement détecter les changements de couleur de la croix de fixation qui apparaît au centre de l'écran, par-dessus les stimuli. Il est ainsi possible que cette tâche implicite ne demandant aucune dénomination ou décision sémantique soit à l'origine de l'absence de latéralisation gauche des effets que nous observons, suggérant que la prédominance des réponses dans un hémisphère ou l'autre dépend en partie de la consigne donnée aux participants.

Dans l'ensemble, nos résultats montrent une baisse de l'effet de latéralisation des réponses selon le type de stimuli en progressant des régions temporales postérieures

ventrales vers les régions plus antérieures, pour aboutir à une bilatéralisation des réponses dans l'ATL ventral. L'hypothèse la plus fréquente pour expliquer cette sollicitation bilatérale est qu'elle rendrait le système sémantique plus résistant aux lésions, permettant à la région controlatérale de compenser son activation en cas de lésion unilatérale (Schapiro *et al.*, 2013; Lambon Ralph *et al.*, 2017).

Au sein de l'ATL ventral bilatéral, des effets de latéralité peuvent être observés selon le type de tâches et de stimuli, de manière concordante avec les études neuropsychologiques ayant montré un pattern différent de performances sémantiques selon la latéralité de l'atteinte cérébrale, et en faveur de différences hémisphériques fonctionnelles dues à la connectivité du réseau sémantique avec les autres réseaux cérébraux (Rice, Hoffman, *et al.*, 2015; Hoffman & Lambon Ralph, 2018).

7.3. Validité de l'approche SEEG/FPVS et du modèle du patient épileptique

Quatre de nos cinq études ont utilisé une approche FPVS pour étudier les fonctions de la voie visuelle ventrale. Ces études mettent en évidence plusieurs éléments importants. Tout d'abord, nous avons montré des réponses électrophysiologiques claires dans chacun des paradigmes présentés, et ceci en seulement quelques minutes d'enregistrement, ce qui renforce l'intérêt de cette méthode dans un contexte clinique.

Ensuite, nous avons montré qu'il était possible d'étudier les réponses de l'ATL ventral dans toute son étendue, complémentant ainsi les études en IRMf dans lesquelles une forte baisse de signal est souvent observée entre le PTL et le TP, et plus particulièrement au niveau du gyrus fusiforme antérieur et de ses sillons adjacents (Rossion *et al.*, 2018).

Enfin, nous avons mis en évidence la valeur fonctionnelle des réponses obtenues grâce à cette technique. L'étude de cas du patient DN a montré une amplitude maximale des réponses sélectives aux visages au niveau des contacts intracérébraux dont la stimulation électrique provoquait une prosopagnosie transitoire. Des résultats similaires ont également été retrouvés dans le cas de la patiente CJ (Volfart et al., en préparation), avec de nouveau une amplitude maximale des réponses sélectives aux visages mais aussi sensibles à l'identité, au niveau des contacts intracérébraux dont la stimulation provoquait une perte transitoire de la capacité à discriminer les visages. Etant donnée la valeur fonctionnelle des enregistrements intracérébraux couplés à l'approche FPVS, cette technique pourrait être utilisée à l'avenir pour sélectionner les régions d'intérêt pour une fonction donnée. L'identification des contacts intracérébraux montrant une réponse maximale dans un paradigme donné pourrait ainsi apporter des informations supplémentaires aux cliniciens pour la prise en charge des patients et faciliter la cartographie des régions fonctionnelles qui devront être préservées lors d'une éventuelle exérèse du foyer épileptogène.

L'une des critiques qui pourrait être faite à cette approche repose sur son utilisation chez une population présentant une épilepsie pharmaco-résistante. Afin de défendre notre idée de validité des enregistrements intracérébraux chez le patient épileptique pour mieux comprendre le fonctionnement cérébral, nous allons développer plusieurs points (voir aussi Rossion *et al.*, 2018).

Il nous faut d'abord préciser que l'inclusion de patients épileptiques dans nos études en SEEG/FPVS s'accompagne de plusieurs mesures pour renforcer la validité de nos résultats :

- Exclusion des lésions ou malformations sur les sites d'enregistrement.
- Évaluation des performances neuropsychologiques pré-implantatoires : les études de notre équipe de recherche font partie des seules études intracérébrales à rapporter des données comportementales (notamment en lien avec la reconnaissance des visages via les performances au BFRT ou à une tâche d'inversion; voir Jonas *et al.*, 2016; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020; voir aussi partie 3.), alors que de nombreuses études travaillant avec cette population ne les prennent pas en compte (Parvizi *et al.*, 2012; Rangarajan *et al.*, 2014; Kadipasaoglu *et al.*, 2016; Schrouff *et al.*, 2020).
- Recrutement de larges cohortes de patients : ce large échantillonnage nous permet d'homogénéiser nos cartographies fonctionnelles et de limiter l'impact d'éventuelles différences interindividuelles selon la localisation du foyer épileptogène. Avec une estimation de 35 à 40 patients implantés en SEEG au CHRU de Nancy par an, il est envisageable à terme de comparer les patterns de réponses en groupant les patients selon la latéralisation et/ou la localisation de leur épilepsie.

Par ailleurs, bien que l'épilepsie soit une pathologie neurologique chronique avec des conséquences sur le fonctionnement cérébral, ces conséquences sont complexes. Dans ce sens, le foyer épileptogène ne doit pas être envisagé comme une lésion qui supprimerait la fonction : la région concernée par l'épilepsie peut rester fonctionnelle, bien que potentiellement moins efficiente que chez la population neurotypique. Cette vision est renforcée par le fait que la résection de ces structures épileptogènes entraîne souvent une aggravation des troubles cognitifs présents lors de l'évaluation préopératoire (voir Drane *et al.*, 2015 pour une étude comparant les performances en dénomination et reconnaissance des visages avant et après lobectomie temporale antérieure; voir

également Brissart & Volfart, 2018 pour un chapitre sur l'évolution des fonctions cognitives après chirurgie résective dans l'épilepsie). Toutefois, très peu d'études ont été menées sur l'effet d'une chirurgie de l'épilepsie sur la reconnaissance des visages (Glosser *et al.*, 2003; Drane *et al.*, 2013), et aucune n'a comparé le même groupe de patients avant et après résection. Afin de mieux comprendre l'influence de l'épilepsie sur ces fonctions de discrimination et de reconnaissance de visages, de futures études devront s'intéresser à la comparaison des performances des mêmes patients avant et après chirurgie[8]. Enfin, il faut garder à l'esprit que l'épilepsie, même non-contrôlée, est une pathologie peu progressive et relativement stable dans le temps (Elger *et al.*, 2004; Helmstaedter & Witt, 2017), comparativement à une tumeur de bas grade dont la progression tumorale s'étend sur des années et amène le cerveau à se réorganiser dans le temps (Duffau, 2005; Desmurget *et al.*, 2007).

Ensuite, la notion de réorganisation des fonctions cérébrales dans l'épilepsie focale est complexe et nécessite de se poser plusieurs questions :

- Parle-t-on d'un changement qualitatif dans la manière de traiter les informations reçues (par exemple, absence de traitement holistique des visages comme dans la prosopagnosie) ? Notre étude comportementale (voir partie 2.) suggère que non, tout du moins en matière de reconnaissance des visages, en montrant un profil typique de réponses au BFRT (plus de facilités pour les items avec changement d'orientation que pour les items avec changement d'éclairage; voir Rossion & Michel, 2018) ainsi qu'une préservation de l'effet d'inversion des visages chez des patients avec épilepsie temporale. D'autres études auprès de patients épileptiques ont également mis en évidence une préservation de cet

[8] Dans ce but, notre étude comportementale (voir partie 2.) sera enrichie par la collecte (déjà en cours) de données postopératoires chez le même groupe de patients.

effet d'inversion des visages au niveau des réponses électrophysiologiques évoquées par ces stimuli, à l'endroit et à l'envers (Jacques *et al.*, 2019; Mogi *et al.*, 2019; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020).

- Parle-t-on alors d'une modification quantitative au niveau de l'activité cérébrale (par exemple, diminution d'amplitude des réponses évoquées par un stimulus) ? Les études sur ce sujet sont plutôt rares, et leurs résultats sont contradictoires. Dans une récente étude en EEG de scalp, les auteurs ont montré une diminution de l'amplitude de la N170 face à des visages inconnus, à l'endroit ou à l'envers, chez des patients avec épilepsie temporale comparativement à des sujets contrôles (Mogi *et al.*, 2019). A l'inverse, une autre étude en EEG de scalp, utilisant l'approche FPVS, a montré une réponse électrophysiologique tout à fait typique lors de la présentation de visages inconnus chez une patiente avec épilepsie du lobe occipital (Jacques, Jonas, *et al.*, 2020). De futures études combinant FPVS et EEG de scalp devront s'intéresser à la comparaison des réponses électrophysiologiques chez les patients épileptiques et les sujets neurotypiques afin d'étudier cette hypothèse d'un traitement qualitativement similaire, bien que potentiellement différent sur le plan quantitatif.
- Parle-t-on d'un déplacement des fonctions vers d'autres structures cérébrales (latéralisation et/ou localisation différente) ? Concernant le réseau de reconnaissance des visages, seule une étude de groupe, à notre connaissance, a été menée auprès de patients épileptiques en IRMf dans le but d'évaluer l'impact de l'épilepsie du lobe temporal sur ce réseau, et a montré une latéralisation différente des activations dans l'amygdale selon la latéralité de l'épilepsie (Riley *et al.*, 2015). Cependant, la taille d'échantillon relativement

réduite, surtout chez les patients avec épilepsie droite (n = 9) et l'emploi de visages émotionnels (peur) rendent compliquée l'interprétation de ces résultats impliquant le réseau émotionnel en plus du réseau de traitement des visages. En comparaison, plusieurs études de cas de patients épileptiques ont montré un réseau typique d'activation sélective aux visages en IRMf (Puce *et al.*, 1997; Jonas *et al.*, 2012, 2014, 2015, 2018; Weiner *et al.*, 2016) et notre étude du patient DN (voir partie 3.) ainsi que celle plus récente de la patiente CJ (en préparation) confirment également ces résultats. De plus, les récentes études en SEEG/FPVS ont montré une prédominance droite des réponses de catégorisation et de discrimination de visages (Jonas *et al.*, 2016; Hagen *et al.*, 2020; Jacques, Rossion, *et al.*, 2020), et une prédominance gauche des réponses de discrimination de mots vs. pseudo-mots/non-mots/pseudo-lettres (Lochy *et al.*, 2018), en accord avec la latéralisation hémisphérique classiquement associée au traitement de ces stimuli. En ce qui concerne le réseau sémantique, ou langagier de manière plus large, davantage d'études pointent vers un déplacement des fonctions, notamment dans l'épilepsie du lobe temporal (Berl *et al.*, 2014; voir Balter *et al.*, 2019 pour une revue), bien que ce sujet soit encore débattu actuellement (Drane & Pedersen, 2019). La récente revue de Balter et ses collaborateurs rapporte ainsi une tendance de ce réseau (impliquant les régions frontales et temporales) à devenir bilatéral chez les patients avec épilepsie temporale gauche, alors qu'il est majoritairement latéralisé à gauche chez les sujets neurotypiques et les patients avec épilepsie temporale droite. Toutefois, ce type de réorganisation n'est pas systématique, et le fait que nos études portent sur de larges cohortes devrait limiter l'impact des patients concernés sur la cartographie fonctionnelle

à l'échelle du groupe. Afin de s'assurer de la généralisabilité de nos résultats, les prochaines études en SEEG/FPVS devront néanmoins s'intéresser aux différences de latéralisation et/ou localisation des réponses à des paradigmes impliquant le réseau sémantique ou langagier en analysant séparément les réponses des patients avec une épilepsie latéralisée à gauche et celles des patients avec une épilepsie latéralisée à droite.

Enfin, il est important de noter qu'il existe de nombreuses similitudes entre sujets neurotypiques et patients épileptiques, supportant la validité de ce modèle du fonctionnement cérébral. Comme nous l'avons déjà dit ci-dessus, plusieurs études ont mis en évidence un réseau typique d'activation sélective aux visages en IRMf chez ces patients (Puce *et al.*, 1997; Jonas *et al.*, 2012, 2014, 2015, 2018; Weiner *et al.*, 2016; voir aussi partie 3.). De plus, la stimulation électrique corticale de sites d'enregistrement intracérébraux localisés dans ces zones fonctionnelles pour les visages a mis en évidence des troubles transitoires spécifiques au traitement des visages dans plusieurs études (Jonas *et al.*, 2012, 2014, 2015, 2018; patient DN, voir partie 3.; patiente CJ, en préparation), indiquant un rôle critique de ces régions pour la fonction de reconnaissance des visages. Les récentes études en SEEG/FPVS s'étant intéressées aux processus de catégorisation ou de discrimination individuelle de visages inconnus sur de larges échantillons de patients (n = 28 et 69, respectivement) ont aussi montré une concentration maximale des réponses au niveau du gyrus fusiforme latéral et du gyrus occipital inférieur droits, tous deux correspondant aux régions classiquement identifiées en IRMf comme hautement sélectives aux visages dans la population neurotypique (FFA et OFA; Kanwisher *et al.*, 1997; Gauthier *et al.*, 2000; Berman *et al.*, 2010; Zhen *et al.*, 2015; Gao *et al.*, 2018). Enfin, la localisation des réponses impliquant les représentations sémantiques (voir parties 4. et 6.) s'avère aussi concordante avec les données actuelles

de la littérature, pointant vers une activation bilatérale de l'ATL en lien avec le traitement sémantique (Visser, Jefferies, *et al.*, 2010; Lambon Ralph *et al.*, 2017; Rice, Hoffman, *et al.*, 2018).

Dans l'ensemble, ces résultats sont donc en faveur d'une organisation cérébrale relativement typique dans la population épileptique et valident l'étude des réponses électrophysiologiques intracérébrales pour mieux comprendre le fonctionnement des processus cognitifs chez l'Homme. Afin d'approfondir la discussion sur la validité de notre approche en SEEG, nous allons désormais aborder la question du lien entre réponses intracérébrales et réponses observées sur le scalp.

7.4. Relation entre les réponses enregistrées en EEG de scalp et en SEEG

Dans la mesure où certaines de nos études présentent à la fois des résultats en EEG de scalp et en SEEG pour un même paradigme, la relation entre les deux types de réponses mérite d'être abordée. Nous discuterons deux grandes questions :

- Est-ce que le signal enregistré sur le scalp avec l'approche FPVS est similaire au signal électrique enregistré au niveau intracérébral avec cette même approche ? A notre connaissance, une seule étude a été menée sur ce sujet, s'intéressant à la relation entre EEG de scalp et SEEG lors de la présentation de visages inconnus en FPVS (Jacques, Jonas, *et al.*, 2020). Les auteurs ont montré une réponse typique apparaissant exactement à 6 Hz sur les deux types de signaux, mais avec une atténuation de l'amplitude et du SNR entre la SEEG et l'EEG de scalp pouvant s'expliquer par la résistivité électrique de l'os (Gonçalves *et al.*, 2003). Leurs résultats suggèrent que ces deux techniques

d'enregistrement capturent des signaux similaires, bien que de moindre intensité sur le scalp.

Par ailleurs, alors que le signal enregistré en EEG de scalp est corrélé au signal en SEEG, on notera ici que la comparaison de ce type de signaux avec d'autres mesures du fonctionnement cérébral comme l'IRMf apparaît plus compliquée. En effet, le signal électrophysiologique tel qu'enregistré en EEG comporte plusieurs bandes de fréquence dont seules certaines (principalement, la bande de fréquences gamma) sont corrélées avec le signal hémodynamique mesuré par l'IRMf (Conner *et al.*, 2011; voir aussi Parvizi & Kastner, 2018).

- Peut-on mettre en relation des réponses observées en EEG de scalp avec leurs sources intracérébrales ? Dans nos études utilisant ces deux techniques d'enregistrement de l'activité cérébrale (parties 5. et 6.), nous avons observé une différence notable de localisation entre les réponses situées essentiellement au niveau occipito-temporal sur le scalp, et les réponses intracérébrales impliquant des régions postérieures ventrales mais aussi plus antérieures comme l'ATL. Cette discordance paraît étrange dans la mesure où certaines études comparant EEG de scalp et EEG intracérébral ont montré que même des sources profondes, comme le lobe temporal médial (Nayak *et al.*, 2004; Koessler *et al.*, 2015) ou le cortex temporal antérieur (Wennberg *et al.*, 2011), pouvaient contribuer au signal enregistré sur le scalp, notamment au niveau d'électrodes temporales antérieures et basales. Cependant, dans la mesure où le système d'enregistrement en EEG de scalp que nous avons utilisé (BioSemi ActiveTwo, 128 électrodes, voir **Figure 38** en Annexe) ne permet pas de couvrir ces régions extrêmement basales et antérieures, il est possible que nos enregistrements en EEG de scalp aient manqué le signal provenant de ces

régions d'intérêt. Si notre hypothèse est valide, l'ajout d'électrodes de scalp à ces endroits devrait nous permettre d'observer une plus grande similitude entre les deux techniques d'enregistrement au niveau de la topographie des réponses.

Par ailleurs, il est important de rappeler que nos enregistrements en EEG de scalp et SEEG n'étaient pas réalisés chez les mêmes participants, compliquant la mise en relation de ces deux types de signaux. Une récente étude s'est intéressée à cette question chez une patiente avec épilepsie du lobe occipital implantée avec trois électrodes intracérébrales réparties dans le gyrus occipital inférieur et le gyrus fusiforme latéral, de manière concomitante avec un enregistrement sur de nombreuses électrodes de scalp (Jacques *et al.*, 2019). Les auteurs se sont intéressés au composant N170 évoqué par la présentation de visages à l'endroit et à l'envers, et ont montré des propriétés fonctionnelles comparables (amplitude, latence, polarité, effet d'inversion) entre la réponse enregistrée au niveau occipito-temporal droit sur le scalp et la réponse intracérébrale enregistrée dans le gyrus occipital inférieur droit, mais pas entre la réponse sur le scalp et la réponse intracérébrale enregistrée dans le gyrus fusiforme latéral droit. Autrement dit, cette étude supporte le rôle du gyrus occipital inférieur en tant que générateur primaire du signal observé sur le scalp, ce qui ne serait pas le cas du gyrus fusiforme latéral ici, probablement en lien avec l'orientation plutôt verticale du dipôle dans cette région se situant sur la partie inférieure du cortex. Les résultats de cette étude indiquent donc qu'il est possible de mettre en lien les signaux captés en EEG de scalp et en SEEG au niveau anatomique, tout du moins lorsque les enregistrements sont simultanés (voir aussi Jacques, Jonas, *et al.*, 2020). Au contraire, une comparaison

similaire entre EEG de scalp et IRMf apparaît plus compliquée dans la mesure où les signaux recueillis sont de nature et temporalité différentes (mais voir Carmichael *et al.*, 2017; Murta *et al.*, 2017 pour des études originales utilisant un enregistrement simultané en EEG intracérébral et IRMf pour mieux comprendre la relation entre signal électrophysiologique et hémodynamique).

En conclusion, les données de la littérature indiquent que les résultats que nous observons en EEG de scalp et en SEEG sont comparables et reflètent sensiblement les mêmes processus cognitifs. Toutefois, l'ajout d'électrodes au niveau des zones temporales basales devra être considéré dans les études futures afin d'augmenter nos chances d'observer sur le scalp des réponses provenant des régions temporales antérieures.

8. CONCLUSION

Nous avons rapporté les résultats de cinq études empiriques dans lesquelles nous démontrons que (1) les patients avec une épilepsie temporale antérieure/mésiale (population clinique la plus fréquemment concernée par une procédure en SEEG) présentent des performances comportementales typiques en discrimination individuelle de visages, (2) la stimulation électrique du gyrus fusiforme antérieur droit peut entraîner un déficit transitoire spécifique à la reconnaissance des visages, même lorsqu'aucune dénomination n'est requise, (3) le processus de discrimination de visages familiers parmi des visages inconnus sollicite l'engagement d'un large réseau de structures ventrales bilatérales incluant les régions temporales antérieures et médiales, (4) certaines structures de l'ATL ventral gauche sont impliquées dans l'intégration d'un visage familier et de son nom en une représentation unifiée, et (5) le processus de catégorisation sémantique de mots écrits engagent des structures principalement latéralisées à gauche dans le lobe temporal postérieur ventral, qui deviennent bilatérales au niveau des structures antérieures.

Dans l'ensemble, nos travaux montrent (1) une hiérarchisation progressive du réseau de reconnaissance visuelle le long de la voie visuelle ventrale, avec une transition graduelle plutôt qu'une stricte dichotomie entre représentations majoritairement perceptives et représentations sémantiques de plus en plus abstraites ; et (2) une différence de latéralisation des réponses de reconnaissance visuelle selon un axe postéro-antérieur, avec une forte latéralisation dans les régions postérieures ventrales qui s'affaiblit en avançant vers les régions temporales antérieures, bien que des effets de latéralité restent présents dans ces régions selon la tâche et les stimuli utilisés.

9. PERSPECTIVES

Bien que la dynamique temporelle des réponses enregistrées n'ait pas été étudiée dans nos études, ce type d'information est aussi disponible dans l'approche FPVS (voir Retter & Rossion, 2016). Plutôt que de convertir le signal dans le domaine fréquentiel, les données peuvent ainsi être segmentées par cycles comprenant chacun un stimulus oddball et un nombre variable de stimuli de base selon le ratio base/oddball (par exemple, B O B B B B, avec un ou deux stimuli de base avant l'oddball afin d'établir une ligne de base avant l'apparition du stimulus d'intérêt), puis moyennées dans le domaine temporel. Les données peuvent ainsi être analysées comme le seraient des potentiels évoqués classiques. On notera cependant que, contrairement à des potentiels évoqués classiques, la réponse enregistrée ici face au stimulus oddball est une réponse différentielle, dans le sens où elle reflète un changement d'activité au sein d'un flux continu de stimulation visuelle (Retter & Rossion, 2016). Les futures études devront s'intéresser à l'aspect temporel des réponses que nous montrons dans le domaine fréquentiel afin de clarifier la contribution de chaque région au sein du réseau de reconnaissance visuelle et de mémoire sémantique.

De la même manière, nos études se sont focalisées sur les réponses de basses fréquences, mais l'analyse de l'activité dans les hautes fréquences est également possible avec l'approche FPVS. Dans notre étude de cas en stimulation électrique intracérébrale (voir partie 3.), nous décrivons la méthode d'analyse des réponses dans les hautes fréquences (gamma), qui peuvent être étudiées dans le domaine fréquentiel de la même manière que les réponses de basses fréquences. Cette étude nous a notamment permis de montrer la présence de réponses significatives dans la bande

gamma lors de la présentation périodique de visages parmi d'autres objets visuels, au niveau des contacts intracérébraux dont la stimulation électrique provoquait un trouble transitoire de reconnaissance des visages. Dans la mesure où de nombreuses études indiquent que ces deux types de réponse pourraient refléter des processus différents (Vidal *et al.*, 2010; Conner *et al.*, 2011; Engell & McCarthy, 2011; Abel *et al.*, 2015; voir aussi Parvizi & Kastner, 2018), de futures études devront comparer les réponses dans les basses et hautes fréquences afin de clarifier leur contribution respective.

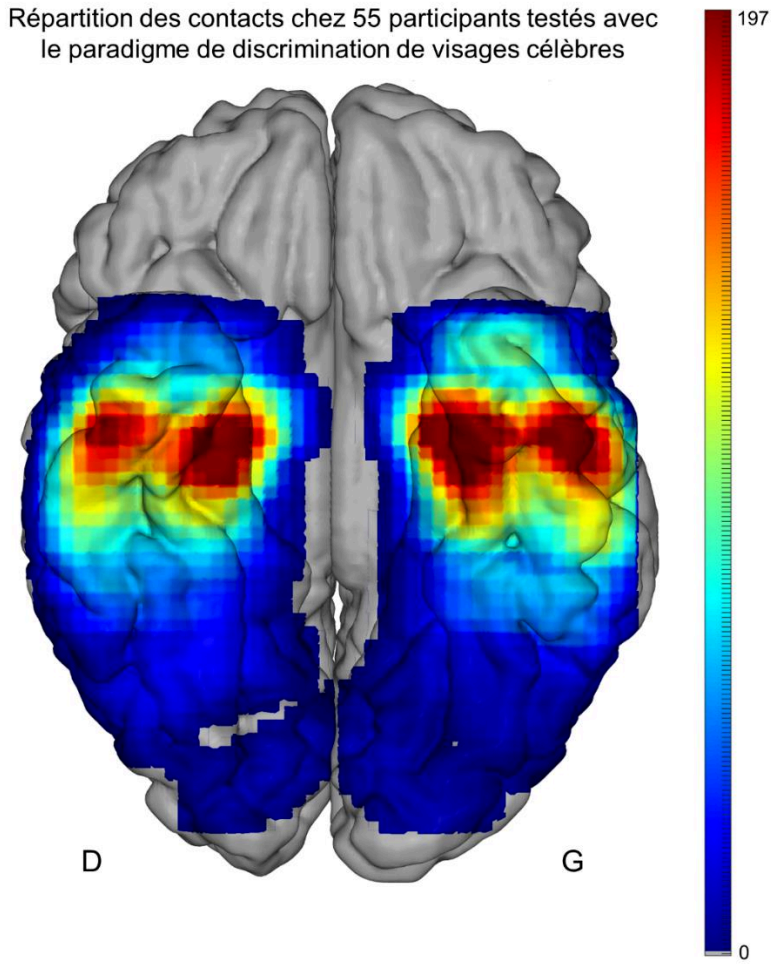


Figure 37. Répartition des sites d'enregistrements dans la matière grise pour l'échantillon de 55 participants testés avec le paradigme de discrimination de visages célèbres. L'échelle de couleur représente le nombre de contacts implantés par voxel, chaque voxel correspondant à une taille de 15 x 15 x 200 mm (respectivement pour les axes x [gauche-droite], y [antérieur-postérieur] et z [inférieur-supérieur]).

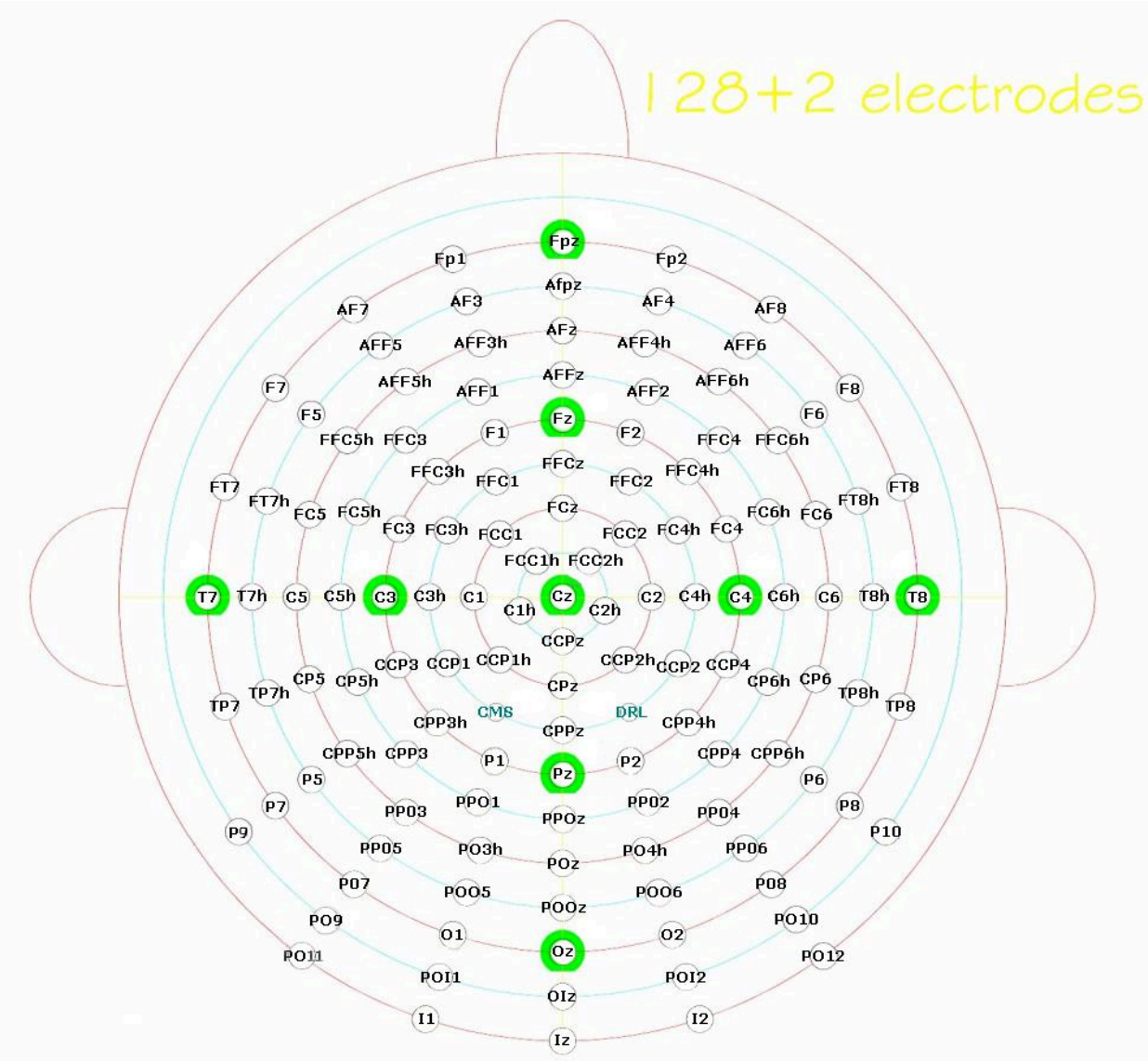


Figure 38. Disposition des électrodes sur le système EEG BioSemi ActiveTwo (https://www.biosemi.com/headcap.htm**).** Le nom des électrodes a été converti pour correspondre au système 10-20.

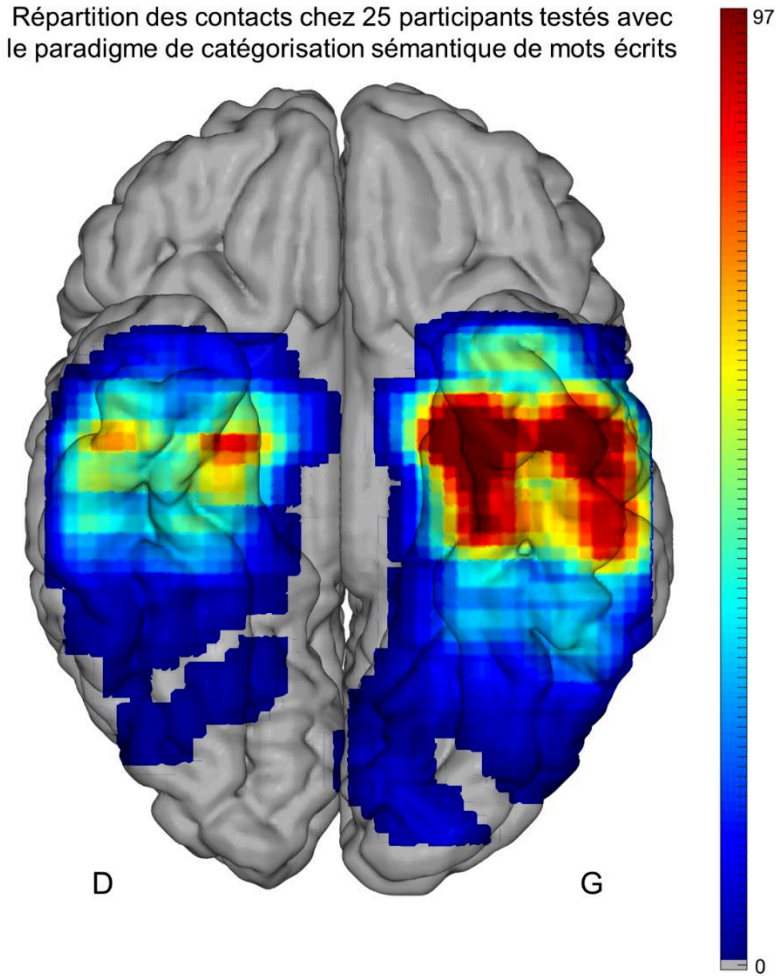


Figure 39. Répartition des sites d'enregistrements dans la matière grise pour l'échantillon de 25 participants testés avec le paradigme de catégorisation sémantique de mots écrits. L'échelle de couleur représente le nombre de contacts implantés par voxel, chaque voxel correspondant à une taille de 15 x 15 x 200 mm (respectivement pour les axes x [gauche-droite], y [antérieur-postérieur] et z [inférieur-supérieur]).

BIBLIOGRAPHIE

Abel, T.J., Rhone, A.E., Nourski, K.V., Kawasaki, H., Oya, H., Griffiths, T.D., Howard, M.A., & Tranel, D. (2015) Direct physiologic evidence of a heteromodal convergence region for proper naming in human left anterior temporal lobe. *J. Neurosci.*, **35**, 1513–1520.

Acres, K., Taylor, K.I., Moss, H.E., Stamatakis, E.A., & Tyler, Lorraine K., L.K. (2009) Complementary hemispheric asymmetries in object naming and recognition: A voxel-based correlational study. *Neuropsychologia*, **47**, 1836–1843.

Adolphs, R. (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**, 165–178.

Adorni, R., Manfredi, M., & Proverbio, A.M. (2014) Electro-cortical manifestations of common vs. proper name processing during reading. *Brain Lang.*, **135**, 1–8.

Adrian, E.D. & Matthews, B.H. (1934) The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, **57**, 355–385.

Allison, T., Ginter, H., McCarthy, G., Nobre, A.C., Puce, A., Luby, M., & Spencer, D.D. (1994) Face recognition in human extrastriate cortex. *J. Neurophysiol.*, **71**, 821–825.

Allison, T., McCarthy, G., Nobre, A., Puce, A., & Belger, A. (1994) Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cereb. Cortex*, **4**, 544–554.

Allison, T., Puce, A., Spencer, D.D., & McCarthy, G. (1999) Electrophysiological studies of human face perception. I: Potentials generated in occipitotemporal cortex by face and non-face stimuli. *Cereb. Cortex*, **9**, 415–430.

Alonso-Prieto, E., Belle, G.V., Liu-Shuang, J., Norcia, A.M., & Rossion, B. (2013) The 6Hz fundamental stimulation frequency rate for individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia*, **51**, 2863–2875.

Andrews, S., Burton, A.M., Schweinberger, S.R., & Wiese, H. (2017) Event-related potentials reveal the development of stable face representations from natural variability. *Q. J. Exp. Psychol.*, **70**, 1620–1632.

Anzellotti, S., Fairhall, S.L., & Caramazza, A. (2014) Decoding representations of face identity that are tolerant to rotation. *Cereb. Cortex*, **24**, 1988–1995.

Asadi-Pooya, A.A., Stewart, G.R., Abrams, D.J., & Sharan, A. (2017) Prevalence and Incidence of Drug-Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy in the United States. *World Neurosurg.*, **99**, 662–666.

Avidan, G., Tanzer, M., Hadj-Bouziane, F., Liu, N., Ungerleider, L.G., & Behrmann, M. (2014) Selective dissociation between core and extended regions of the face processing network in congenital prosopagnosia. *Cereb. Cortex*, **24**, 1565–1578.

Axelrod, V., Rozier, C., Malkinson, T.S., Lehongre, K., Adam, C., Lambrecq, V., Navarro, V., & Naccache, L. (2019) Face-selective neurons in the vicinity of the human fusiform face area. *Neurology*, **92**, 197–198.

Axelrod, V. & Yovel, G. (2013) The challenge of localizing the anterior temporal face area: A possible solution. *NeuroImage*, **81**, 371–380.

Axelrod, V. & Yovel, G. (2015) Successful decoding of famous faces in the fusiform face area. *PLoS ONE*, **10**.

Bajada, C.J., Trujillo-Barreto, N.J., Parker, G.J.M., Cloutman, L.L., & Lambon Ralph, M.A. (2019) A structural connectivity convergence zone in the ventral and anterior temporal lobes: Data-driven evidence from structural imaging. *Cortex*, **120**, 298–307.

Balter, S., Lin, G., Leyden, K.M., Paul, B.M., & McDonald, C.R. (2019) Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain Lang.*, Language and Epilepsy, **193**, 31–44.

Barbeau, E.J., Taylor, M.J., Regis, J., Marquis, P., Chauvel, P., & Liegeois-Chauvel, C. (2008) Spatio temporal dynamics of face recognition. *Cereb. Cortex*, **18**, 997–1009.

Barense, M.D., Henson, R.N.A., & Graham, K.S. (2011) Perception and conception: temporal lobe activity during complex discriminations of familiar and novel faces and objects. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 3052–3067.

Barragan-Jason, G., Cauchoix, M., & Barbeau, E.J. (2015) The neural speed of familiar face recognition. *Neuropsychologia*, **75**, 390–401.

Barsalou, L.W., Kyle Simmons, W., Barbey, A.K., & Wilson, C.D. (2003) Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. *Trends Cogn. Sci.*, **7**, 84–91.

Barton, J.J.S. (2008a) Structure and function in acquired prosopagnosia: Lessons from a series of 10 patients with brain damage. *J. Neuropsychol.*, **2**, 197–225.

Barton, J.J.S. (2008b) Prosopagnosia associated with a left occipitotemporal lesion. *Neuropsychologia*, **46**, 2214–2224.

Barton, J.J.S., Press, D.Z., Keenan, J.P., & O'Connor, M. (2002) Lesions of the fusiform face area impair perception of facial configuration in prosopagnosia. *Neurology*, **58**, 71–78.

Barton, J.J.S., Radcliffe, N., Cherkasova, M.V., & Edelman, J.A. (2007) Scan patterns during the processing of facial identity in prosopagnosia. *Exp. Brain Res.*, **181**, 199–211.

Bédos Ulvin, L., Jonas, J., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Thiriaux, A., Vignal, J.-P., & Maillard, L. (2017) Intracerebral stimulation of left and right ventral temporal cortex during object naming. *Brain Lang.*, **175**, 71–76.

Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B Methodol.*, **57**, 289–300.

Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996) Electrophysiological studies of face perception in humans. *J. Cogn. Neurosci.*, **8**, 551–565.

Bentin, S. & Deouell, L.Y. (2000) Structural encoding and identification in face processing: ERP evidence for separate mechanisms. *Cogn. Neuropsychol.*, **17**, 35–55.

Berl, M.M., Zimmaro, L.A., Khan, O.I., Dustin, I., Ritzl, E., Duke, E.S., Sepeta, L.N., Sato, S., Theodore, W.H., & Gaillard, W.D. (2014) Characterization of atypical language activation patterns in focal epilepsy. *Ann. Neurol.*, **75**, 33–42.

Berman, M.G., Park, J., Gonzalez, R., Polk, T.A., Gehrke, A., Knaffla, S., & Jonides, J. (2010) Evaluating functional localizers: The case of the FFA. *NeuroImage*, **50**, 56–71.

Bernard, F.A., Bullmore, E.T., Graham, K.S., Thompson, S.A., Hodges, J.R., & Fletcher, P.C. (2004) The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *NeuroImage*, **22**, 1704–1714.

Binney, R.J., Embleton, K.V., Jefferies, E., Parker, G.J.M., & Lambon Ralph, M.A. (2010) The ventral and inferolateral aspects of the anterior temporal lobe are crucial in semantic memory: evidence from a novel direct comparison of distortion-corrected fMRI, rTMS, and semantic dementia. *Cereb. Cortex*, **20**, 2728–2738.

Binney, R.J., Hoffman, P., & Lambon Ralph, M.A. (2016) Mapping the multiple graded contributions of the anterior temporal lobe representational hub to abstract and social concepts: Evidence from distortion-corrected fMRI. *Cereb. Cortex*, **26**, 4227–4241.

Binney, R.J., Parker, G.J.M., & Lambon Ralph, M.A. (2012) Convergent connectivity and graded specialization in the rostral human temporal lobe as revealed by diffusion-weighted imaging probabilistic tractography. *J. Cogn. Neurosci.*, **24**, 1998–2014.

Blank, H., Wieland, N., & von Kriegstein, K. (2014) Person recognition and the brain: Merging evidence from patients and healthy individuals. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **47**, 717–734.

Blundo, C., Ricci, M., & Miller, L. (2006) Category-specific knowledge deficit for animals in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cogn. Neuropsychol.*, **23**, 1248–1268.

Bodamer, J. (1947) Die Prosop-Agnosie; die Agnosie des Physiognomieerkennens. *Arch. Psychiatr. Nervenkrankh. Ver. Mit Z. Gesamte Neurol. Psychiatr.*, **118**, 6–53.

Bona, S., Silvanto, J., & Cattaneo, Z. (2018) TMS over right OFA affects individuation of faces but not of exemplars of objects. *Neuropsychologia*, **117**, 364–370.

Bonnì, S., Koch, G., Miniussi, C., Bassi, M.S., Caltagirone, C., & Gainotti, G. (2015) Role of the anterior temporal lobes in semantic representations: Paradoxical results of a cTBS study. *Neuropsychologia*, **76**, 163–169.

Borghesani, V., Narvid, J., Battistella, G., Shwe, W., Watson, C., Binney, R.J., Sturm, V., Miller, Z., Mandelli, M.L., Miller, B., & Gorno-Tempini, M.L. (2019) "Looks familiar, but I do not know who she is": The role of the anterior right temporal lobe in famous face recognition. *Cortex*, **115**, 72–85.

Borghesani, V., Pedregosa, F., Buiatti, M., Amadon, A., Eger, E., & Piazza, M. (2016) Word meaning in the ventral visual path: a perceptual to conceptual gradient of semantic coding. *NeuroImage*, **143**, 128–140.

Bötzel, K. & Grüsser, O.-J. (1989) Electric brain potentials evoked by pictures of faces and non-faces: a search for "face-specific" EEG-potentials. *Exp. Brain Res.*, **77**, 349–360.

Bötzel, K., Schulze, S., & Stodieck, S.R.G. (1995) Scalp topography and analysis of intracranial sources of face-evoked potentials. *Exp. Brain Res.*, **104**, 135–143.

Boutsen, L. & Humphreys, G.W. (2002) Face context interferes with local part processing in a prosopagnosic patient. *Neuropsychologia*, **40**, 2305–2313.

Bouvier, S.E. & Engel, S.A. (2006) Behavioral deficits and cortical damage loci in cerebral achromatopsia. *Cereb. Cortex*, **16**, 183–191.

Brambati, S.M., Benoit, S., Monetta, L., Belleville, S., & Joubert, S. (2010) The role of the left anterior temporal lobe in the semantic processing of famous faces. *NeuroImage*, **53**, 674–681.

Brambati, S.M., Rankin, K.P., Narvid, J., Seeley, W.W., Dean, D., Rosen, H.J., Miller, B.L., Ashburner, J., & Gorno-Tempini, M.L. (2009) Atrophy progression in semantic dementia with asymmetric temporal involvement: A tensor-based morphometry study. *Neurobiol. Aging*, **30**, 103–111.

Brédart, S. (2016) Names and cognitive psychology. In Hough, C. (ed), *The Oxford Handbook of Names and Naming*. Oxford University Press, Oxford, UK, pp. 476–487.

Brédart, S. (2017) The cognitive psychology and neuroscience of naming people. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **83**, 145–154.

Bright, P., Moss, H.E., & Tyler, L.K. (2004) Unitary vs multiple semantics: PET studies of word and picture processing. *Brain Lang.*, **89**, 417–432.

Brissart, H. & Volfart, A. (2018) Evolution des fonctions cognitives après chirurgie du lobe temporal. In *Neuropsychologie Des Épilepsies de l'adulte: Approche Clinique et Pratique*. De Boeck Supérieur, Paris, pp. 96–108.

Bruno, J.L., Zumberge, A., Manis, F.R., Lu, Z.-L., & Goldman, J.G. (2008) Sensitivity to orthographic familiarity in the occipito-temporal region. *NeuroImage*, **39**, 1988–2001.

Bukach, C.M., Bub, D.N., Gauthier, I., & Tarr, M.J. (2006) Perceptual expertise effects are not all or none: spatially limited perceptual expertise for faces in a case of prosopagnosia. *J. Cogn. Neurosci.*, **18**, 48–63.

Bukowski, H., Dricot, L., Hanseeuw, B., & Rossion, B. (2013) Cerebral lateralization of face-sensitive areas in left-handers: Only the FFA does not get it right. *Cortex*, **49**, 2583–2589.

Burke, D.M., MacKay, D.G., Worthley, J.S., & Wade, E. (1991) On the tip of the tongue: What causes word finding failures in young and older adults? *J. Mem. Lang.*, **30**, 542–579.

Burton, A.M., Wilson, S., Cowan, M., & Bruce, V. (1999) Face recognition in poor-quality video: Evidence from security surveillance. *Psychol. Sci.*, **10**, 243–248.

Busigny, T., de Boissezon, X., Puel, M., Nespoulous, J.-L., & Barbeau, E.J. (2015) Proper name anomia with preserved lexical and semantic knowledge after left anterior temporal lesion: A two-way convergence defect. *Cortex*, **65**, 1–18.

Busigny, T., Joubert, S., Felician, O., Ceccaldi, M., & Rossion, B. (2010) Holistic perception of the individual face is specific and necessary: Evidence from an extensive case study of acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*, **48**, 4057–4092.

Busigny, T., Robaye, L., Dricot, L., & Rossion, B. (2009) Right anterior temporal lobe atrophy and person-based semantic defect: A detailed case study. *Neurocase*, **15**, 485–508.

Busigny, T. & Rossion, B. (2010) Acquired prosopagnosia abolishes the face inversion effect. *Cortex*, **46**, 965–981.

Busigny, T., Van Belle, G., Jemel, B., Hosein, A., Joubert, S., & Rossion, B. (2014) Face-specific impairment in holistic perception following focal lesion of the right anterior temporal lobe. *Neuropsychologia*, **56**, 312–333.

Butler, C.R., Brambati, S.M., Miller, B.L., & Gorno-Tempini, M.-L. (2009) The neural correlates of verbal and nonverbal semantic processing deficits in neurodegenerative disease. *Cogn. Behav. Neurol.*, **22**, 73–80.

Caharel, S., d'Arripe, O., Ramon, M., Jacques, C., & Rossion, B. (2009) Early adaptation to repeated unfamiliar faces across viewpoint changes in the right hemisphere: Evidence from the N170 ERP component. *Neuropsychologia*, **47**, 639–643.

Caharel, S., Leleu, A., Bernard, C., Viggiano, M.-P., Lalonde, R., & Rebaï, M. (2013) Early holistic face-like processing of Arcimboldo paintings in the right occipito-temporal cortex: Evidence from the N170 ERP component. *Int. J. Psychophysiol.*, **90**, 157–164.

Caharel, S., Ramon, M., & Rossion, B. (2014) Face familiarity decisions take 200 msec in the human brain: Electrophysiological evidence from a Go/No-go speeded task. *J. Cogn. Neurosci.*, **26**, 81–95.

Calabria, M., Sabio, A., Martin, C., Hernández, M., Juncadella, M., Gascón-Bayarri, J., Reñé, R., Ortiz-Gil, J., Ugas, L., & Costa, A. (2012) The missing link between faces and names: Evidence from Alzheimer's disease patients. *Brain Cogn.*, **80**, 250–256.

Caldara, R., Schyns, P., Mayer, E., Smith, M.L., Gosselin, F., & Rossion, B. (2005) Does prosopagnosia take the eyes out of face representations? Evidence for a defect in representing diagnostic facial information following brain damage. *J. Cogn. Neurosci.*, **17**, 1652–1666.

Campbell, A., Louw, R., Michniak, E., & Tanaka, J.W. (2020) Identity-specific neural responses to three categories of face familiarity (own, friend, stranger) using fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia*, **141**, 107415.
Capitani, E., Laiacona, M., Mahon, B.Z., & Caramazza, A. (2003) What are the facts of semantic category-specific deficits? A critical review of the clinical evidence. *Cogn. Neuropsychol.*, **20**, 213–261.
Caramazza, A. & Mahon, B.Z. (2003) The organization of conceptual knowledge: the evidence from category-specific semantic deficits. *Trends Cogn. Sci.*, **7**, 354–361.
Carmichael, D.W., Vulliemoz, S., Murta, T., Chaudhary, U., Perani, S., Rodionov, R., Rosa, M.J., Friston, K.J., & Lemieux, L. (2017) Measurement of the mapping between intracranial EEG and fMRI recordings in the human brain. *bioRxiv*, 237198.
Chan, A.M., Baker, J.M., Eskandar, E., Schomer, D., Ulbert, I., Marinkovic, K., Cash, S.S., & Halgren, E. (2011) First-pass selectivity for semantic categories in human anteroventral temporal lobe. *J. Neurosci.*, **31**, 18119–18129.
Chao, L.L., Haxby, J.V., & Martin, A. (1999) Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nat. Neurosci.*, **2**, 913–919.
Chau, A.M.T., Stewart, F., & Gragnaniello, C. (2014) Sulcal and gyral anatomy of the basal occipital–temporal lobe. *Surg. Radiol. Anat.*, **36**, 959–965.
Chedid, G., Wilson, M.A., Provost, J.-S., Joubert, S., Rouleau, I., & Brambati, S.M. (2016) Differential involvement of the anterior temporal lobes in famous people semantics. *Front. Psychol.*, **7**, 1333.
Chee, M.W.L., Weekes, B., Lee, K.M., Soon, C.S., Schreiber, A., Hoon, J.J., & Chee, M. (2000) Overlap and dissociation of semantic processing of Chinese characters, English words, and pictures: evidence from fMRI. *NeuroImage*, **12**, 392–403.
Chen, Y., Chen, K., Ding, J., Zhang, Y., Yang, Q., Lv, Y., Guo, Q., & Han, Z. (2019) Neural substrates of amodal and modality-specific semantic processing within the temporal lobe: A lesion-behavior mapping study of semantic dementia. *Cortex*, **120**, 78–91.
Chiaravalloti, N.D. & Glosser, G. (2004) Memory for faces dissociates from memory for location following anterior temporal lobectomy. *Brain Cogn.*, **54**, 35–42.
Chiou, R. & Lambon Ralph, M.A. (2019) Unveiling the dynamic interplay between the hub- and spoke-components of the brain's semantic system and its impact on human behaviour. *NeuroImage*,.
Chouinard, P.A. & Goodale, M.A. (2010) Category-specific neural processing for naming pictures of animals and naming pictures of tools: An ALE meta-analysis. *Neuropsychologia*, **48**, 409–418.
Churches, O., Baron-Cohen, S., & Ring, H. (2009) Seeing face-like objects: an event-related potential study. *NeuroReport*, **20**, 1290–1294.
Churches, O., Nicholls, M., Thiessen, M., Kohler, M., & Keage, H. (2014) Emoticons in mind: An event-related potential study. *Soc. Neurosci.*, **9**, 196–202.
Coccia, M., Bartolini, M., Luzzi, S., Provinciali, L., & Lambon Ralph, M.A. (2004) Semantic memory is an amodal, dynamic system: Evidence from the interaction of naming and object use in semantic dementia. *Cogn. Neuropsychol.*, **21**, 513–527.
Cohen, A.L., Soussand, L., Corrow, S.L., Martinaud, O., Barton, J.J.S., & Fox, M.D. (2019) Looking beyond the face area: lesion network mapping of prosopagnosia. *Brain*, **142**, 3975–3990.
Collins, J.A., Koski, J.E., & Olson, I.R. (2016) More than meets the eye: The merging of perceptual and conceptual knowledge in the anterior temporal face area. *Front. Hum. Neurosci.*, **10**, 189.

Collins, J.A. & Olson, I.R. (2014) Beyond the FFA: The role of the ventral anterior temporal lobes in face processing. *Neuropsychologia*, **61**, 65–79.
Conner, C.R., Ellmore, T.M., Pieters, T.A., DiSano, M.A., & Tandon, N. (2011) Variability of the relationship between electrophysiology and BOLD-fMRI across cortical regions in humans. *J. Neurosci.*, **31**, 12855–12865.
Corrow, S., Dalrymple, K., & Barton, J. (2016) Prosopagnosia: current perspectives. *Eye Brain*, **8**, 165–175.
Cosseddu, M., Gazzina, S., Borroni, B., Padovani, A., & Gainotti, G. (2018) Multimodal face and voice recognition disorders in a case with unilateral right anterior temporal lobe atrophy. *Neuropsychology*, **32**, 920–930.
Costafreda, S.G., Brammer, M.J., David, A.S., & Fu, C.H.Y. (2008) Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: A meta-analysis of 385 PET and fMRI studies. *Brain Res. Rev.*, **58**, 57–70.
Crouzet, S.M., Kirchner, H., & Thorpe, S.J. (2010) Fast saccades toward faces: Face detection in just 100 ms. *J. Vis.*, **10**, 16–16.
Damasio, A.R. (1989) The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones. *Neural Comput.*, **1**, 123–132.
Damasio, A.R., Damasio, H., & Van Hoesen, G.W. (1982) Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology*, **32**, 331–341.
Damasio, H., Grabowski, T.J., Tranel, D., Hichwa, R.D., & Damasio, A.R. (1996) A neural basis for lexical retrieval. *Nature*, **380**, 499–505.
Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T.J., Adolphs, R., & Damasio, A. (2004) Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, **92**, 179–229.
Davies, G., Ellis, H.D., & Shepherd, J.W. (1977) Cue saliency in faces as assessed by the 'Photofit' technique. *Perception*,.
Davis, H., Davis, P.A., Loomis, A.L., Harvey, E.N., & Hobart, G. (1939) Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J. Neurophysiol.*, **2**, 500–514.
Davis, M. & Whalen, P.J. (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol. Psychiatry*, **6**, 13–34.
Davis, P.A. (1939) Effects of acoustic stimuli on the waking human brain. *J. Neurophysiol.*, **2**, 494–499.
de Heering, A. & Rossion, B. (2015) Rapid categorization of natural face images in the infant right hemisphere. *eLife*, **4**, e06564.
De Renzi, E., Faglioni, P., Grossi, D., & Nichelli, P. (1991) Apperceptive and associative forms of prosopagnosia. *Cortex*, **27**, 213–221.
De Renzi, E., Perani, D., Carlesimo, G.A., Silveri, M.C., & Fazio, F. (1994) Prosopagnosia can be associated with damage confined to the right hemisphere—an MRI and PET study and a review of the literature. *Neuropsychologia*, **32**, 893–902.
Della Sala, S. & Young, A.W. (2003) Quaglino's 1867 case of prosopagnosia. *Cortex*, **39**, 533–540.
Démonet, J.-F., Chollet, F., Ramsay, S., Cardebat, D., Nespoulous, J.-L., Wise, R., Rascol, A., & Frackowiak, R. (1992) The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. *Brain*, **115**, 1753–1768.
Desmurget, M., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2007) Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*, **130**, 898–914.
Dietl, T., Trautner, P., Staedtgen, M., Vannuchi, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., Clusmann, H., Elger, C.E., & Kurthen, M. (2005) Processing of famous faces and medial temporal lobe event-related potentials: a depth electrode study. *NeuroImage*, **25**, 401–407.

Ding, J., Chen, K., Chen, Y., Fang, Y., Yang, Q., Lv, Y., Lin, N., Bi, Y., Guo, Q., & Han, Z. (2016) The left fusiform gyrus is a critical region contributing to the core behavioral profile of semantic dementia. *Front. Hum. Neurosci.*, **10**.

Drane, D.L., Loring, D.W., Voets, N.L., Price, M., Ojemann, J.G., Willie, J.T., Saindane, A.M., Phatak, V., Ivanisevic, M., Millis, S., Helmers, S.L., Miller, J.W., Meador, K.J., & Gross, R.E. (2015) Better object recognition and naming outcome with MRI-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **56**, 101–113.

Drane, D.L., Ojemann, G.A., Aylward, E., Ojemann, J.G., Johnson, L.C., Silbergeld, D.L., Miller, J.W., & Tranel, D. (2008) Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. *Neuropsychologia*, **46**, 1242–1255.

Drane, D.L., Ojemann, J.G., Kim, M.S., Gross, R.E., Miller, J.W., Faught, R.E.J., & Loring, D.W. (2016) Interictal epileptiform discharge effects on neuropsychological assessment and epilepsy surgical planning. *Epilepsy Behav.*, **56**, 131–138.

Drane, D.L., Ojemann, J.G., Phatak, V., Loring, D.W., Gross, R.E., Hebb, A.O., Silbergeld, D.L., Miller, J.W., Voets, N.L., Saindane, A.M., Barsalou, L., Meador, K.J., Ojemann, G.A., & Tranel, D. (2013) Famous face identification in temporal lobe epilepsy: Support for a multimodal integration model of semantic memory. *Cortex*, **49**, 1648–1667.

Drane, D.L. & Pedersen, N.P. (2019) Knowledge of language function and underlying neural networks gained from focal seizures and epilepsy surgery. *Brain Lang.*, **189**, 20–33.

Dubois, S., Rossion, B., Schiltz, C., Bodart, J.-M., Michel, C., Bruyer, R., & Crommelinck, M. (1999) Effect of familiarity on the processing of human faces. *NeuroImage*, **9**, 278–289.

Duchaine, B. & Yovel, G. (2015) A revised neural framework for face processing. *Annu. Rev. Vis. Sci.*, **1**, 393–416.

Duff, M.C., Covington, N.V., Hilverman, C., & Cohen, N.J. (2020) Semantic memory and the hippocampus: Revisiting, reaffirming, and extending the reach of their critical relationship. *Front. Hum. Neurosci.*, **13**.

Duffau, H. (2005) Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol.*, **4**, 476–486.

Dzhelyova, M., Jacques, C., & Rossion, B. (2017) At a single glance: Fast periodic visual stimulation uncovers the spatio-temporal dynamics of brief facial expression changes in the human brain. *Cereb. Cortex*, **27**, 4106–4123.

Eger, E., Schweinberger, S.R., Dolan, R.J., & Henson, R.N. (2005) Familiarity enhances invariance of face representations in human ventral visual cortex: fMRI evidence. *NeuroImage*, **26**, 1128–1139.

Eger, E., Schyns, P.G., & Kleinschmidt, A. (2004) Scale invariant adaptation in fusiform face-responsive regions. *NeuroImage*, **22**, 232–242.

Eichenbaum, H., Sauvage, M., Fortin, N., Komorowski, R., & Lipton, P. (2012) Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, Memory Formation, **36**, 1597–1608.

Eimer, M. (2000) Event-related brain potentials distinguish processing stages involved in face perception and recognition. *Clin. Neurophysiol.*, **111**, 694–705.

Eimer, M. & Mccarthy, R. (1999) Prosopagnosia and structural encoding of faces: evidence from event-related potentials. *Neuroreport*, **10**, 255–259.

Elfgren, C., van Westen, D., Passant, U., Larsson, E.-M., Mannfolk, P., & Fransson, P. (2006) fMRI activity in the medial temporal lobe during famous face processing. *NeuroImage*, **30**, 609–616.

Elger, C.E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004) Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol.*, **3**, 663–672.
Ellis, H.D. (1975) Recognizing faces. *Br. J. Psychol.*, **66**, 409–426.
Ellis, H.D. & Florence, M. (1990) Bodamer's (1947) paper on prosopagnosia. *Cogn. Neuropsychol.*, **7**, 81–105.
Engell, A.D. & McCarthy, G. (2011) The relationship of γ oscillations and face-specific ERPs recorded subdurally from occipitotemporal cortex. *Cereb. Cortex*, **21**, 1213–1221.
Evrard, M. (2002) Ageing and lexical access to common and proper names in picture naming. *Brain Lang.*, **81**, 174–179.
Ewbank, M.P. & Andrews, T.J. (2008) Differential sensitivity for viewpoint between familiar and unfamiliar faces in human visual cortex. *NeuroImage*, **40**, 1857–1870.
Ewbank, M.P., Henson, R.N., Rowe, J.B., Stoyanova, R.S., & Calder, A.J. (2013) Different neural mechanisms within occipitotemporal cortex underlie repetition suppression across same and different-size faces. *Cereb. Cortex*, **23**, 1073–1084.
Farah, M.J., Tanaka, J.W., & Drain, H.M. (1995) What causes the face inversion effect? *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, **21**, 628.
Farah, M.J., Wilson, K.D., Drain, M., & Tanaka, J.N. (1998) What is "special" about face perception? *Psychol. Rev.*, **105**, 482–498.
Fiset, D., Blais, C., Royer, J., Richoz, A.-R., Dugas, G., & Caldara, R. (2017) Mapping the impairment in decoding static facial expressions of emotion in prosopagnosia. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, **12**, 1334–1341.
Fox, C.J., Hanif, H.M., Iaria, G., Duchaine, B.C., & Barton, J.J.S. (2011) Perceptual and anatomic patterns of selective deficits in facial identity and expression processing. *Neuropsychologia*, **49**, 3188–3200.
Freire, A., Lee, K., & Symons, L.A. (2000) The face-inversion effect as a deficit in the encoding of configural information: direct evidence. *Perception*, **29**, 159–170.
Fukatsu, R., Fujii, T., Tsukiura, T., Yamadori, A., & Otsuki, T. (1999) Proper name anomia after left temporal lobectomy: a patient study. *Neurology*, **52**, 1096–1099.
Gainotti, G. (2007) Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: A systematic review. *Neuropsychologia*, **45**, 1591–1607.
Gainotti, G. (2011) The organization and dissolution of semantic-conceptual knowledge: Is the 'amodal hub' the only plausible model? *Brain Cogn.*, **75**, 299–309.
Gainotti, G. (2012) The format of conceptual representations disrupted in semantic dementia: A position paper. *Cortex*, **48**, 521–529.
Gainotti, G. (2013a) Is the right anterior temporal variant of prosopagnosia a form of "associative prosopagnosia" or a form of "multimodal person recognition disorder"? *Neuropsychol. Rev.*, **23**, 99–110.
Gainotti, G. (2013b) Laterality effects in normal subjects' recognition of familiar faces, voices and names. Perceptual and representational components. *Neuropsychologia*, **51**, 1151–1160.
Gainotti, G. (2014) Why are the right and left hemisphere conceptual representations different? *Behav. Neurol.*, **2014**.
Gainotti, G. (2015a) Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **51**, 296–312.
Gainotti, G. (2015b) Is the difference between right and left ATLs due to the distinction between general and social cognition or between verbal and non-verbal representations? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **51**, 296–312.

Gainotti, G. (2017) The differential contributions of conceptual representation format and language structure to levels of semantic abstraction capacity. *Neuropsychol. Rev.*, **27**, 134–145.
Gainotti, G. (2018) The anterior temporal lobes: New frontiers opened to neuropsychological research by changes in health care and disease epidemiology. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **30**, 22–30.
Gainotti, G., Barbier, A., & Marra, C. (2003) Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, **126**, 792–803.
Gainotti, G., Ferraccioli, M., Quaranta, D., & Marra, C. (2008) Cross-modal recognition disorders for persons and other unique entities in a patient with right fronto-temporal degeneration. *Cortex*, **44**, 238–248.
Gainotti, G., Silveri, M.C., Daniel, A., & Giustolisi, L. (1995) Neuroanatomical correlates of category-specific semantic disorders: A critical survey. *Memory*, **3**, 247–263.
Gantiva, C., Sotaquirá, M., Araujo, A., & Cuervo, P. (2019) Cortical processing of human and emoji faces: an ERP analysis. *Behav. Inf. Technol.*, **0**, 1–9.
Gao, C., Conte, S., Richards, J.E., Xie, W., & Hanayik, T. (2019) The neural sources of N170: Understanding timing of activation in face-selective areas. *Psychophysiology*, **56**, e13336.
Gao, X., Gentile, F., & Rossion, B. (2018) Fast periodic stimulation (FPS): a highly effective approach in fMRI brain mapping. *Brain Struct. Funct.*,.
Gauthier, I., Tarr, M.J., Moylan, J., Skudlarski, P., Gore, J.C., & Anderson, A.W. (2000) The fusiform “face area” is part of a network that processes faces at the individual level. *J. Cogn. Neurosci.*, **12**, 495–504.
Gerrits, R., Van der Haegen, L., Brysbaert, M., & Vingerhoets, G. (2019) Laterality for recognizing written words and faces in the fusiform gyrus covaries with language dominance. *Cortex*, **117**, 196–204.
Gesierich, B., Jovicich, J., Riello, M., Adriani, M., Monti, A., Brentari, V., Robinson, S.D., Wilson, S.M., Fairhall, S.L., & Gorno-Tempini, M.L. (2012) Distinct neural substrates for semantic knowledge and naming in the temporoparietal network. *Cereb. Cortex*, **22**, 2217–2226.
Giovanello, K.S., Alexander, M., & Verfaellie, M. (2003) Differential impairment of person-specific knowledge in a patient with semantic dementia. *Neurocase*, **9**, 15–26.
Giussani, C., Riva, M., Gallucci, M., Boukhatem, L., Sganzerla, E.P., Demonet, J.-F., & Roux, F.-E. (2011) Anatomical correlates for category-specific naming of living and non-living things. *NeuroImage*, **56**, 323–329.
Glosser, G., Salvucci, A.E., & Chiaravalloti, N.D. (2003) Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, **61**, 81–86.
Gobbini, M.I. & Haxby, J.V. (2007) Neural systems for recognition of familiar faces. *Neuropsychologia*, **45**, 32–41.
Gobbini, M.I., Leibenluft, E., Santiago, N., & Haxby, J.V. (2004) Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *NeuroImage*, **22**, 1628–1635.
Goesaert, E. & Op de Beeck, H.P. (2013) Representations of facial identity information in the ventral visual stream investigated with multivoxel pattern analyses. *J. Neurosci.*, **33**, 8549–8558.
Goffaux, V. & Rossion, B. (2007) Face inversion disproportionately impairs the perception of vertical but not horizontal relations between features. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, **33**, 995–1002.

Gold, J.M., Barker, J.D., Barr, S., Bittner, J.L., Bratch, A., Bromfield, W.D., Goode, R.A., Jones, M., Lee, D., & Srinath, A. (2014) The perception of a familiar face is no more than the sum of its parts. *Psychon. Bull. Rev.*, **21**, 1465–1472.

Gold, J.M., Mundy, P.J., & Tjan, B.S. (2012) The perception of a face is no more than the sum of its parts. *Psychol. Sci.*, **23**, 427–434.

Gonçalves, S.I., de Munck, J.C., Verbunt, J.P., Bijma, F., Heethaar, R.M., & da Silva, F.L. (2003) In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, **50**, 754–767.

Goodale, M.A. & Milner, A.D. (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.*, **15**, 20–25.

Gorno-Tempini, M.L., Hillis, A.E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S.F., Ogar, J.M., Rohrer, J.D., Black, S., & Boeve, B.F. (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, **76**, 1006–1014.

Gorno-Tempini, M.L., Price, C.J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S.F., Kapur, N., & Frackowiak, R.S.J. (1998) The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, **121**, 2103–2118.

Gorno-Tempini, M.L., Wenman, R., Price, C., Rudge, P., & Cipolotti, L. (2001) Identification without naming: a functional neuroimaging study of an anomic patient. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **70**, 397–400.

Gosling, A. & Eimer, M. (2011) An event-related brain potential study of explicit face recognition. *Neuropsychologia*, **49**, 2736–2745.

Gosselin, F. & Schyns, P.G. (2001) Bubbles: a technique to reveal the use of information in recognition tasks. *Vision Res.*, **41**, 2261–2271.

Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., & Damasio, A.R. (2001) A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Hum. Brain Mapp.*, **13**, 199–212.

Grabowski, T.J., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G.E., Boles Ponto, L.L., Watkins, G.L., & Hichwa, R.D. (2003) Residual naming after damage to the left temporal pole: a PET activation study. *NeuroImage*, **19**, 846–860.

Graham, K.S., Simons, J.S., Pratt, K.H., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2000) Insights from semantic dementia on the relationship between episodic and semantic memory. *Neuropsychologia*, **38**, 313–324.

Graves, W.W., Desai, R., Humphries, C., Seidenberg, M.S., & Binder, J.R. (2010) Neural systems for reading aloud: A multiparametric approach. *Cereb. Cortex*, **20**, 1799–1815.

Griffith, H.R., Richardson, E., Pyzalski, R.W., Bell, B., Dow, C., Hermann, B.P., & Seidenberg, M. (2006) Memory for famous faces and the temporal pole: Functional imaging findings in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.*, **9**, 173–180.

Grill-Spector, K. & Weiner, K.S. (2014) The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization. *Nat. Rev. Neurosci.*, **15**, 536–548.

Grill-Spector, K., Weiner, K.S., Kay, K., & Gomez, J. (2017) The functional neuroanatomy of human face perception. *Annu. Rev. Vis. Sci.*, **3**, 167–196.

Gross, C.G., Rocha-Miranda, C.E., & Bender, D.B. (1972) Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque. *J. Neurophysiol.*, **35**, 96–111.

Hagen, S., Jacques, C., Maillard, L.G., Colnat-Coulbois, S., Rossion, B., & Jonas, J. (2020) Spatially dissociated intracerebral maps for face- and house-selective activity in the human ventral occipito-temporal cortex. *Cereb. Cortex*, **30**, 4026–4043.

Hagen, S. & Tanaka, J.W. (2019) Examining the neural correlates of within-category discrimination in face and non-face expert recognition. *Neuropsychologia*, **124**, 44–54.
Hailstone, J.C., Ridgway, G.R., Bartlett, J.W., Goll, J.C., Buckley, A.H., Crutch, S.J., & Warren, J.D. (2011) Voice processing in dementia: a neuropsychological and neuroanatomical analysis. *Brain*, **134**, 2535–2547.
Harris, R.J., Rice, G.E., Young, A.W., & Andrews, T.J. (2016) Distinct but overlapping patterns of response to words and faces in the fusiform gyrus. *Cereb. Cortex*, **26**, 3161–3168.
Harry, B.B., Umla-Runge, K., Lawrence, A.D., Graham, K.S., & Downing, P.E. (2016) Evidence for integrated visual face and body representations in the anterior temporal lobes. *J. Cogn. Neurosci.*, **28**, 1178–1193.
Hauk, O., Davis, M.H., & Pulvermüller, F. (2008) Modulation of brain activity by multiple lexical and word form variables in visual word recognition: A parametric fMRI study. *NeuroImage*, **42**, 1185–1195.
Haxby, J.V., Hoffman, E.A., & Gobbini, I. (2000) The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci.*, **4**, 223–233.
Hécaen, H. & Angelergues, R. (1962) Agnosia for faces (prosopagnosia). *Arch. Neurol.*, **7**, 92–100.
Hécaen, H. & Sauguet, J. (1971) Cerebral dominance in left-handed subjects. *Cortex*, **7**, 19–48.
Helmstaedter, C. & Witt, J.-A. (2017) Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, **49**, 83–89.
Hermann, P., Grotheer, M., Kovács, G., & Vidnyánszky, Z. (2017) The relationship between repetition suppression and face perception. *Brain Imaging Behav.*, **11**, 1018–1028.
Hochberg, J. & Galper, R.E. (1967) Recognition of faces: I. An exploratory study. *Psychon. Sci.*, **9**, 619–620.
Hodges, J.R. & Patterson, K. (2007) Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol.*, **6**, 1004–1014.
Hoffman, P., Binney, R.J., & Lambon Ralph, M.A. (2015) Differing contributions of inferior prefrontal and anterior temporal cortex to concrete and abstract conceptual knowledge. *Cortex*, **63**, 250–266.
Hoffman, P. & Lambon Ralph, M.A. (2018) From percept to concept in the ventral temporal lobes: Graded hemispheric specialisation based on stimulus and task. *Cortex*, **101**, 107–118.
Hole, G.J. (1994) Configurational factors in the perception of unfamiliar faces. *Perception*, **23**, 65–74.
Hsiao, J.H. & Cottrell, G. (2008) Two Fixations Suffice in Face Recognition. *Psychol. Sci.*, **19**, 998–1006.
Huang, W., Wu, X., Hu, L., Wang, L., Ding, Y., & Qu, Z. (2017) Revisiting the earliest electrophysiological correlate of familiar face recognition. *Int. J. Psychophysiol.*, **120**, 42–53.
Ikeda, M., Patterson, K., Graham, K.S., Lambon Ralph, M.A., & Hodges, J.R. (2006) A horse of a different colour: do patients with semantic dementia recognise different versions of the same object as the same? *Neuropsychologia*, **44**, 566–575.
Irish, M., Bunk, S., Tu, S., Kamminga, J., Hodges, J.R., Hornberger, M., & Piguet, O. (2016) Preservation of episodic memory in semantic dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, **81**, 50–60.

Ishai, A., Haxby, J.V., & Ungerleider, L.G. (2002) Visual imagery of famous faces: Effects of memory and attention revealed by fMRI. *NeuroImage*, **17**, 1729–1741.
Ishai, A., Schmidt, C.F., & Boesiger, P. (2005) Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Res. Bull.*, **67**, 87–93.
Issa, E.B. & DiCarlo, J.J. (2012) Precedence of the eye region in neural processing of faces. *J. Neurosci.*, **32**, 16666–16682.
Jackson, R.L., Bajada, C.J., Rice, G.E., Cloutman, L.L., & Lambon Ralph, M.A. (2018) An emergent functional parcellation of the temporal cortex. *NeuroImage*, Segmenting the Brain, **170**, 385–399.
Jackson, R.L., Lambon Ralph, M.A., & Pobric, G. (2015) The timing of anterior temporal lobe involvement in semantic processing. *J. Cogn. Neurosci.*, **27**, 1388–1396.
Jacques, C., d'Arripe, O., & Rossion, B. (2007) The time course of the inversion effect during individual face discrimination. *J. Vis.*, **7**, 3–3.
Jacques, C., Jonas, J., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., Koessler, L., & Rossion, B. (2019) The inferior occipital gyrus is a major cortical source of the face-evoked N170: Evidence from simultaneous scalp and intracerebral human recordings. *Hum. Brain Mapp.*, **40**, 1403–1418.
Jacques, C., Jonas, J., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., Rossion, B., & Koessler, L. (2020) Fast periodic visual stimulation to highlight the relationship between human intracerebral recordings and scalp electroencephalography. *Hum. Brain Mapp.*, **n/a**.
Jacques, C. & Rossion, B. (2006) The speed of individual face categorization. *Psychol. Sci.*, **17**, 485–492.
Jacques, C., Rossion, B., Volfart, A., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Maillard, L.G., & Jonas, J. (2020) The neural basis of rapid unfamiliar face individuation with human intracerebral recordings. *Neuroimage*, **221**, 117174.
Jaimes-Bautista, A.G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I.E., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2015) Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.*, **2015**, 746745.
Jefferies, E. (2013) The neural basis of semantic cognition: Converging evidence from neuropsychology, neuroimaging and TMS. *Cortex*, **49**, 611–625.
Jefferies, E. & Lambon Ralph, M.A. (2006) Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, **129**, 2132–2147.
Jeffreys, D.A. (1989) A face-responsive potential recorded from the human scalp. *Exp. Brain Res.*, **78**, 193–202.
Jemel, B., Schuller, A.-M., & Goffaux, V. (2010) Characterizing the spatio-temporal dynamics of the neural events occurring prior to and up to overt recognition of famous faces. *J. Cogn. Neurosci.*, **22**, 2289.
Jenkins, R. & Burton, A.M. (2011) Stable face representations. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **366**, 1671–1683.
Jenkins, R., White, D., Van Montfort, X., & Burton, A.M. (2011) Variability in photos of the same face. *Cognition*, **121**, 313–323.
Jonas, J. (2016) Bases neurophysiologiques de la perception des visages: potentiels évoqués intracérébraux et stimulation corticale focale (Thèse de doctorat).
Jonas, J., Brissart, H., Hossu, G., Colnat-Coulbois, S., Vignal, J.-P., Rossion, B., & Maillard, L. (2018) A face identity hallucination (palinopsia) generated by intracerebral stimulation of the face-selective right lateral fusiform cortex. *Cortex*, **99**, 296–310.
Jonas, J., Descoins, M., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Sauvée, M., Guye, M., Vignal, J.-P., Vespignani, H., Rossion, B., & Maillard, L. (2012) Focal electrical

intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience*, **222**, 281–288.
Jonas, J., Jacques, C., Liu-Shuang, J., Brissart, H., Colnat-Coulbois, S., Maillard, L., & Rossion, B. (2016) A face-selective ventral occipito-temporal map of the human brain with intracerebral potentials. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **113**, 4088–4097.
Jonas, J., Rossion, B., Brissart, H., Frismand, S., Jacques, C., Hossu, G., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., Vignal, J.-P., & Maillard, L. (2015) Beyond the core face-processing network: Intracerebral stimulation of a face-selective area in the right anterior fusiform gyrus elicits transient prosopagnosia. *Cortex*, **72**, 140–155.
Jonas, J., Rossion, B., Krieg, J., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., Jacques, C., Vignal, J.-P., Brissart, H., & Maillard, L. (2014) Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *NeuroImage*, **99**, 487–497.
Joseph, J.E. (2001) Functional neuroimaging studies of category specificity in object recognition: A critical review and meta-analysis. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, **1**, 119–136.
Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Ranjeva, J.-P., Christophe, M., Didic, M., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2006) The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *J. Neurol.*, **253**, 1447–1458.
Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J.J., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2003) Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain*, **126**, 2537–2550.
Joubert, S., Felician, Olivier, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Guedj, E., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2004) Progressive prosopagnosia: clinical and neuroimaging results. *Neurology*, **63**, 1962–1965.
Jung, J., Cloutman, L.L., Binney, R.J., & Lambon Ralph, M.A. (2017) The structural connectivity of higher order association cortices reflects human functional brain networks. *Cortex*, Special Section dedicated to the temporal and parietal lobes, **97**, 221–239.
Kadipasaoglu, C.M., Conner, C.R., Whaley, M.L., Baboyan, V.G., & Tandon, N. (2016) Category-selectivity in human visual cortex follows cortical topology: a grouped icEEG study. *PLOS ONE*, **11**, e0157109.
Kahane, P. & Bartolomei, F. (2010) Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, **51**, 59–62.
Kanwisher, N. (2017) The Quest for the FFA and Where It Led. *J. Neurosci.*, **37**, 1056–1061.
Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M.M. (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J. Neurosci.*, **17**, 4302–4311.
Keyser, R.D., Mouraux, A., Quek, G.L., Torta, D.M., & Legrain, V. (2018) Fast periodic visual stimulation to study tool-selective processing in the human brain. *Exp. Brain Res.*, 1–13.
Kiefer, M. & Pulvermüller, F. (2012) Conceptual representations in mind and brain: Theoretical developments, current evidence and future directions. *Cortex*, Language and the Motor System, **48**, 805–825.
Kiefer, M. & Spitzer, M. (2001) The limits of a distributed account of conceptual knowledge. *Trends Cogn. Sci.*, **5**, 469–471.
Kljajevic, V. & Erramuzpe, A. (2018) Proper name retrieval and structural integrity of cerebral cortex in midlife: A cross-sectional study. *Brain Cogn.*, **120**, 26–33.

Koessler, L., Cecchin, T., Colnat-Coulbois, S., Vignal, J.-P., Jonas, J., Vespignani, H., Ramantani, G., & Maillard, L.G. (2015) Catching the invisible: Mesial temporal source contribution to simultaneous EEG and SEEG recordings. *Brain Topogr.*, **28**, 5–20.

Kravitz, D.J., Saleem, K.S., Baker, C.I., Ungerleider, L.G., & Mishkin, M. (2013) The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends Cogn. Sci.*, **17**, 26–49.

Kriegeskorte, N., Formisano, E., Sorger, B., & Goebel, R. (2007) Individual faces elicit distinct response patterns in human anterior temporal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **104**, 20600–20605.

Kuperberg, G.R., Lakshmanan, B.M., Greve, D.N., & West, W.C. (2008) Task and semantic relationship influence both the polarity and localization of hemodynamic modulation during lexico-semantic processing. *Hum. Brain Mapp.*, **29**, 544–561.

Kwan, P. & Brodie, M.J. (2010) Definition of refractory epilepsy: Defining the indefinable? *Lancet Neurol.*, **9**, 27–29.

Ladino, L.D., Moien-Afshari, F., & Téllez-Zenteno, J.F. (2014) A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. In *Neurological Disorders: Clinical Methods*. iConcept Press, pp. 1–35.

Lafer-Sousa, R., Conway, B.R., & Kanwisher, N.G. (2016) Color-biased regions of the ventral visual pathway lie between face and place selective regions in humans, as in macaques. *J. Neurosci.*, **36**, 1682–1697.

Lambon Ralph, M.A. (2014) Neurocognitive insights on conceptual knowledge and its breakdown. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **369**, 20120392.

Lambon Ralph, M.A., Ehsan, S., Baker, G.A., & Rogers, T.T. (2012) Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain*, **135**, 242–258.

Lambon Ralph, M.A., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T.T. (2017) The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci.*, **18**, 42–55.

Lambon Ralph, M.A., Lowe, C., & Rogers, T.T. (2007) Neural basis of category-specific semantic deficits for living things: evidence from semantic dementia, HSVE and a neural network model. *Brain*, **130**, 1127–1137.

Lambon Ralph, M.A. & Patterson, K. (2008) Generalization and differentiation in semantic memory: Insights from semantic dementia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1124**, 61–76.

Lambon Ralph, M.A., Pobric, G., & Jefferies, E. (2009) Conceptual knowledge is underpinned by the temporal pole bilaterally: Convergent evidence from rTMS. *Cereb. Cortex*, **19**, 832–838.

Lambon Ralph, M.A., Sage, K., Jones, R.W., & Mayberry, E.J. (2010) Coherent concepts are computed in the anterior temporal lobes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **107**, 2717–2722.

Landin-Romero, R., Tan, R., Hodges, J.R., & Kumfor, F. (2016) An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimers Res. Ther.*, **8**, 52.

Landis, T., Cummings, J.L., Christen, L., Bogen, J.E., & Imhof, H.-G. (1986) Are unilateral right posterior cerebral lesions sufficient to cause prosopagnosia? Clinical and radiological findings in six additional patients. *Cortex*, **22**, 243–252.

Leder, H. & Carbon, C.-C. (2004) Part-to-whole effects and configural processing in faces. *Psychol. Sci.*, **46**, 531–543.

Leveroni, C.L., Seidenberg, M., Mayer, A.R., Mead, L.A., Binder, J.R., & Rao, S.M. (2000) Neural systems underlying the recognition of familiar and newly learned faces. *J. Neurosci.*, **20**, 878–886.

Levine, D.N. & Calvanio, R. (1989) Prosopagnosia: A defect in visual configural processing. *Brain Cogn.*, **10**, 149–170.
Leyton, C.E., Britton, A.K., Hodges, J.R., Halliday, G.M., & Kril, J.J. (2016) Distinctive pathological mechanisms involved in primary progressive aphasias. *Neurobiol. Aging*, **38**, 82–92.
Liu-Shuang, J., Norcia, A.M., & Rossion, B. (2014) An objective index of individual face discrimination in the right occipito-temporal cortex by means of fast periodic oddball stimulation. *Neuropsychologia*, **52**, 57–72.
Liu-Shuang, J., Torfs, K., & Rossion, B. (2016) An objective electrophysiological marker of face individualisation impairment in acquired prosopagnosia with fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia*, **83**, 100–113.
Lochy, A., Jacques, C., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., Rossion, B., & Jonas, J. (2018) Selective visual representation of letters and words in the left ventral occipito-temporal cortex with intracerebral recordings. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **115**, 7595–7604.
Lochy, A., Schiltz, C., & Rossion, B. (2019) The right hemispheric dominance for face perception in preschool children depends on visual discrimination level. *Dev. Sci.*, e12914.
Lochy, A., Van Belle, G., & Rossion, B. (2015) A robust index of lexical representation in the left occipito-temporal cortex as evidenced by EEG responses to fast periodic visual stimulation. *Neuropsychologia*, **66**, 18–31.
Lucchelli, F. & De Renzi, E. (1992) Proper Name Anomia. *Cortex*, **28**, 221–230.
Luzzi, S., Baldinelli, S., Ranaldi, V., Fabi, K., Cafazzo, V., Fringuelli, F., Silvestrini, M., Provinciali, L., Reverberi, C., & Gainotti, G. (2017) Famous faces and voices: Differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, **94**, 118–128.
Luzzi, S., Snowden, J.S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., & Ralph, M.A.L. (2007) Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, **45**, 1823–1831.
Mahon, B.Z., Anzellotti, S., Schwarzbach, J., Zampini, M., & Caramazza, A. (2009) Category-specific organization in the human brain does not require visual experience. *Neuron*, **63**, 397–405.
Maillard, L., Vignal, J.-P., Gavaret, M., Guye, M., Biraben, A., McGonigal, A., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2004) Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia*, **45**, 1590–1599.
Majid, A., Roberts, S.G., Cilissen, L., Emmorey, K., Nicodemus, B., O'Grady, L., Woll, B., LeLan, B., de Sousa, H., Cansler, B.L., Shayan, S., de Vos, C., Senft, G., Enfield, N.J., Razak, R.A., Fedden, S., Tufvesson, S., Dingemanse, M., Ozturk, O., Brown, P., Hill, C., Le Guen, O., Hirtzel, V., van Gijn, R., Sicoli, M.A., & Levinson, S.C. (2018) Differential coding of perception in the world's languages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **115**, 11369–11376.
Marinkovic, K., Dhond, R.P., Dale, A.M., Glessner, M., Carr, V., & Halgren, E. (2003) Spatiotemporal dynamics of modality-specific and supramodal word processing. *Neuron*, **38**, 487–497.
Martin, A. (2007) The representation of object concepts in the brain. *Annu. Rev. Psychol.*, **58**, 25–45.
Martin, A. & Chao, L.L. (2001) Semantic memory and the brain: structure and processes. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **11**, 194–201.

Martins, I.P. & Farrajota, L. (2007) Proper and common names: A double dissociation. *Neuropsychologia*, **45**, 1744–1756.

Mathon, B., Bedos-Ulvin, L., Baulac, M., Dupont, S., Navarro, V., Carpentier, A., Cornu, P., & Clemenceau, S. (2015) Evolution of ideas and techniques, and future prospects in epilepsy surgery. *Rev. Neurol. (Paris)*, **171**, 141–156.

Mattson, A.J., Levin, H.S., & Grafman, J. (2000) A case of prosopagnosia following moderate closed head injury with left hemisphere focal lesion. *Cortex*, **36**, 125–137.

Mayberry, E.J., Sage, K., & Lambon Ralph, M.A. (2010) At the edge of semantic space: the breakdown of coherent concepts in semantic dementia is constrained by typicality and severity but not modality. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 2240–2251.

Mayer, E. & Rossion, B. (2007) Prosopagnosia. In *The Behavioral and Cognitive Neurology of Stroke*. Cambridge University Press, New York, NY, US, pp. 315–334.

Mazard, A., Schiltz, C., & Rossion, B. (2006) Recovery from adaptation to facial identity is larger for upright than inverted faces in the human occipito-temporal cortex. *Neuropsychologia*, **44**, 912–922.

McCarthy, R.A. & Warrington, E.K. (2016) Past, present, and prospects: Reflections 40 years on from the selective impairment of semantic memory (Warrington, 1975). *Q. J. Exp. Psychol.*, **69**, 1941–1968.

McKone, E., Crookes, K., & Kanwisher, N. (2009) The cognitive and neural development of face recognition in humans. In Gazzaniga, M.S. (ed), *The Cognitive Neurosciences*, The MIT Press. edn. United States, pp. 467–482.

McLelland, V.C., Chan, D., Ferber, S., & Barense, M.D. (2014) Stimulus familiarity modulates functional connectivity of the perirhinal cortex and anterior hippocampus during visual discrimination of faces and objects. *Front. Hum. Neurosci.*, **8**.

Meadows, J.C. (1974) The anatomical basis of prosopagnosia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **37**, 489–501.

Mendez, M.F., Ringman, J.M., & Shapira, J.S. (2015) Impairments in the face-processing network in developmental prosopagnosia and semantic dementia. *Cogn. Behav. Neurol.*, **28**, 188–197.

Merck, C., Corouge, I., Jonin, P.-Y., Desgranges, B., Gauvrit, J.-Y., & Belliard, S. (2017) What semantic dementia teaches us about the functional organization of the left posterior fusiform gyrus. *Neuropsychologia*, **106**, 159–168.

Miceli, G., Capasso, R., Daniele, A., Esposito, T., Magarelli, M., & Tomaiuolo, F. (2000) Selective deficit for people's names following left temporal damage: an impairment of domain-specific conceptual knowledge. *Cogn. Neuropsychol.*, **17**, 489–516.

Micheletta, J., Whitehouse, J., Parr, L.A., Marshman, P., Engelhardt, A., & Waller, B.M. (2015) Familiar and unfamiliar face recognition in crested macaques (Macaca nigra). *R. Soc. Open Sci.*, **2**.

Milders, M.W., Deelman, B., & Berg, I. (1999) Retrieving familiar people's names in patients with severe closed-head injuries. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, **21**, 171–185.

Milner, B. (1968) Visual recognition and recall after right temporal-lobe excision in man. *Neuropsychologia*, **6**, 191–209.

Mion, M., Patterson, K., Acosta-Cabronero, J., Pengas, G., Izquierdo-Garcia, D., Hong, Y.T., Fryer, T.D., Williams, G.B., Hodges, J.R., & Nestor, P.J. (2010) What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain*, **133**, 3256–3268.

Mogi, T., Tsunoda, T., & Yoshino, A. (2019) Altered upright face recognition and presence of face inversion effect in temporal lobe epilepsy: An event-related potential study. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **73**, 269–276.
Moles, A., Guénot, M., Rheims, S., Berthiller, J., Catenoix, H., Montavont, A., Ostrowsky-Coste, K., Boulogne, S., Isnard, J., & Bourdillon, P. (2018) SEEG-guided radiofrequency coagulation (SEEG-guided RF-TC) versus anterior temporal lobectomy (ATL) in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol.*, **265**, 1998–2004.
Mummery, C.J., Patterson, K., Price, C.J., Ashburner, J., Frackowiak, R.S.J., & Hodges, J.R. (2000) A voxel-based morphometry study of semantic dementia: Relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann. Neurol.*, **47**, 36–45.
Mur, M., Ruff, D.A., Bodurka, J., Bandettini, P.A., & Kriegeskorte, N. (2010) Face-identity change activation outside the face system: "release from adaptation" may not always indicate neuronal selectivity. *Cereb. Cortex*, **20**, 2027–2042.
Murphy, J., Gray, K.L.H., & Cook, R. (2017) The composite face illusion. *Psychon. Bull. Rev.*, **24**, 245–261.
Murta, T., Chaudhary, U.J., Tierney, T.M., Dias, A., Leite, M., Carmichael, D.W., Figueiredo, P., & Lemieux, L. (2017) Phase–amplitude coupling and the BOLD signal: A simultaneous intracranial EEG (icEEG) - fMRI study in humans performing a finger-tapping task. *NeuroImage*, **146**, 438–451.
Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, M., Kato, T., Hatano, K., Ito, K., Fukuda, H., Schormann, T., & Zilles, K. (2000) Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: A PET study. *Brain*, **123**, 1903–1912.
Nasr, S. & Tootell, R.B.H. (2012) Role of fusiform and anterior temporal cortical areas in facial recognition. *NeuroImage*, **63**, 1743–1753.
Natu, V. & O'Toole, A.J. (2011) The neural processing of familiar and unfamiliar faces: A review and synopsis: Neural correlates of familiar and unfamiliar face perception. *Br. J. Psychol.*, **102**, 726–747.
Natu, V.S. & O'Toole, A.J. (2015) Spatiotemporal changes in neural response patterns to faces varying in visual familiarity. *NeuroImage*, **108**, 151–159.
Nayak, D., Valentín, A., Alarcón, G., García Seoane, J.J., Brunnhuber, F., Juler, J., Polkey, C.E., & Binnie, C.D. (2004) Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. *Clin. Neurophysiol.*, **115**, 1423–1435.
Nestor, A., Plaut, D.C., & Behrmann, M. (2011) Unraveling the distributed neural code of facial identity through spatiotemporal pattern analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **108**, 9998–10003.
Nestor, A., Plaut, D.C., & Behrmann, M. (2016) Feature-based face representations and image reconstruction from behavioral and neural data. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **113**, 416–421.
Neuner, F. & Schweinberger, S.R. (2000) Neuropsychological impairments in the recognition of faces, voices, and personal names. *Brain Cogn.*, **44**, 342–366.
Nielson, K.A., Seidenberg, M., Woodard, J.L., Durgerian, S., Zhang, Q., Gross, W.L., Gander, A., Guidotti, L.M., Antuono, P., & Rao, S.M. (2010) Common neural systems associated with the recognition of famous faces and names: An event-related fMRI study. *Brain Cogn.*, **72**, 491–498.
Nobre, A.C., Allison, T., & McCarthy, G. (1994) Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature*, **372**, 260–263.
Noppeney, U., Patterson, K., Tyler, L.K., Moss, H., Stamatakis, E.A., Bright, P., Mummery, C., & Price, C.J. (2007) Temporal lobe lesions and semantic impairment: a

comparison of herpes simplex virus encephalitis and semantic dementia. *Brain*, **130**, 1138–1147.
Noppeney, U., Phillips, J., & Price, C. (2004) The neural areas that control the retrieval and selection of semantics. *Neuropsychologia*, **42**, 1269–1280.
Norcia, A.M., Appelbaum, L.G., Ales, J.M., Cottereau, B.R., & Rossion, B. (2015) The steady-state visual evoked potential in vision research: A review. *J. Vis.*, **15**, 4.
Olson, I.R., Ezzyat, Y., Plotzker, A., & Chatterjee, A. (2015) The end point of the ventral visual stream: face and non-face perceptual deficits following unilateral anterior temporal lobe damage. *Neurocase*, **21**, 554–562.
Olson, I.R., McCoy, D., Klobusicky, E., & Ross, L.A. (2013) Social cognition and the anterior temporal lobes: a review and theoretical framework. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, **8**, 123–133.
Omar, R., Mahoney, C.J., Buckley, A.H., & Warren, J.D. (2013) Flavour identification in frontotemporal lobar degeneration. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **84**, 88–93.
Or, C.C.-F., Retter, T.L., & Rossion, B. (2019) The contribution of color information to rapid face categorization in natural scenes. *J. Vis.*, **19**, 1–20.
Orban de Xivry, J.-J., Ramon, M., Lefèvre, P., & Rossion, B. (2008) Reduced fixation on the upper area of personally familiar faces following acquired prosopagnosia. *J. Neuropsychol.*, **2**, 245–268.
Papagno, C., Casarotti, A., Comi, A., Pisoni, A., Lucchelli, F., Bizzi, A., Riva, M., & Bello, L. (2016) Long-term proper name anomia after removal of the uncinate fasciculus. *Brain Struct. Funct.*, **221**, 687–694.
Papagno, C., Mattavelli, G., Casarotti, A., Bello, L., & Gainotti, G. (2017) Defective recognition and naming of famous people from voice in patients with unilateral temporal lobe tumours. *Neuropsychologia*,.
Parr, L.A., Heintz, M., & Pradhan, G. (2008) Rhesus monkeys (Macaca mulatta) lack expertise in face processing. *J. Comp. Psychol.*, **122**, 390–402.
Parr, L.A., Winslow, J.T., Hopkins, W.D., & de Waal, F.B.M. (2000) Recognizing facial cues: individual discrimination by chimpanzees (Pan troglodytes) and rhesus monkeys (Macaca mulatta). *J. Comp. Psychol. Wash. DC 1983*, **114**, 47–60.
Parvizi, J., Jacques, C., Foster, B.L., Withoft, N., Rangarajan, V., Weiner, K.S., & Grill-Spector, K. (2012) Electrical stimulation of human fusiform face-selective regions distorts face perception. *J. Neurosci.*, **32**, 14915–14920.
Parvizi, J. & Kastner, S. (2018) Human intracranial EEG: Promises and limitations. *Nat. Neurosci.*, **21**, 474–483.
Patterson, K., Kopelman, M.D., Woollams, A.M., Brownsett, S.L.E., Geranmayeh, F., & Wise, R.J.S. (2015) Semantic memory: Which side are you on? *Neuropsychologia*, Special Issue: Semantic Cognition, **76**, 182–191.
Patterson, K., Nestor, P.J., & Rogers, T.T. (2007) Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, 976–987.
Peterson, M.F. & Eckstein, M.P. (2012) Looking just below the eyes is optimal across face recognition tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **109**, 3314–3323.
Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, **127**, 2703–2716.
Pinna, B. & Deiana, K. (2019) When the whole is equal to the sum of its parts: A new approach to study face and body perception and representation. *Vision Res.*, Face perception: Experience, models and neural mechanisms, **157**, 252–263.

Pinsk, M.A., Arcaro, M., Weiner, K.S., Kalkus, J.F., Inati, S.J., Gross, C.G., & Kastner, S. (2009) Neural representations of faces and body parts in macaque and human cortex: A comparative fMRI study. *J. Neurophysiol.*, **101**, 2581–2600.

Pisoni, A., Sperandeo, P.R., Lauro, L.J.R., & Papagno, C. (2020) The role of the left and right anterior temporal poles in people naming and recognition. *Neuroscience*,.

Pitcher, D., Walsh, V., Yovel, G., & Duchaine, B. (2007) TMS evidence for the involvement of the right occipital face area in early face processing. *Curr. Biol.*, **17**, 1568–1573.

Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M.A. (2007) Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **104**, 20137–20141.

Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M.A. (2010a) Category-specific versus category-general semantic impairment induced by transcranial magnetic stimulation. *Curr. Biol.*, **20**, 964–968.

Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M.A. (2010b) Amodal semantic representations depend on both anterior temporal lobes: Evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*, **48**, 1336–1342.

Pobric, G., Lambon Ralph, M.A., & Jefferies, E. (2009) The role of the anterior temporal lobes in the comprehension of concrete and abstract words: rTMS evidence. *Cortex*, Special Issue on "The Contribution of TMS to Structure-Function Mapping in the Human Brain. Action, Perception and Higher Functions," **45**, 1104–1110.

Poncet, F., Baudouin, J.-Y., Dzhelyova, M.P., Rossion, B., & Leleu, A. (2019) Rapid and automatic discrimination between facial expressions in the human brain. *Neuropsychologia*, **129**, 47–55.

Pourtois, G., Schwartz, S., Seghier, M.L., Lazeyras, F., & Vuilleumier, P. (2005) View-independent coding of face identity in frontal and temporal cortices is modulated by familiarity: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, **24**, 1214–1224.

Proverbio, A.M., Lilli, S., Semenza, C., & Zani, A. (2001) ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval. *Neuropsychologia*, **39**, 815–827.

Puce, A., Allison, T., & McCarthy, G. (1999) Electrophysiological studies of human face perception. III: Effects of top-down processing on face-specific potentials. *Cereb. Cortex*, **9**, 445–458.

Puce, A., Allison, T., Spencer, S.S., Spencer, D.D., & McCarthy, G. (1997) Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potentials and functional MRI: two case studies. *Hum. Brain Mapp.*, **5**, 298–305.

Pulvermüller, F., Cooper-Pye, E., Dine, C., Hauk, O., Nestor, P.J., & Patterson, K. (2009) The word processing deficit in semantic dementia: all categories are equal, but some categories are more equal than others. *J. Cogn. Neurosci.*, **22**, 2027–2041.

Pyles, J.A., Verstynen, T.D., Schneider, W., & Tarr, M.J. (2013) Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PLoS ONE*, **8**, 61611.

Quaglino, A. & Borelli, G. (1867) Emiplegia sinistra con amaurosi–guarigione–perdita totale della percezione dei colori e della memoria della configurazione degli oggetti. *G. D'Oftalmologia Ital.*, **10**, 106–117.

Quek, G.L., Liu-Shuang, J., Goffaux, V., & Rossion, B. (2018) Ultra-coarse, single-glance human face detection in a dynamic visual stream. *NeuroImage*, **176**, 465–476.

Quian Quiroga, R. (2016) Neuronal codes for visual perception and memory. *Neuropsychologia*, **83**, 227–241.

Quian Quiroga, R., Kraskov, A., Koch, C., & Fried, I. (2009) Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain. *Curr. Biol.*, **19**, 1308–1313.

Quian Quiroga, R., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2005) Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, **435**, 1102–1107.
Rajimehr, R., Young, J.C., & Tootell, R.B.H. (2009) An anterior temporal face patch in human cortex, predicted by macaque maps. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **106**, 1995–2000.
Ramon, M., Busigny, T., Gosselin, F., & Rossion, B. (2016) All new kids on the block? Impaired holistic processing of personally familiar faces in a kindergarten teacher with acquired prosopagnosia. *Vis. Cogn.*, **24**, 321–355.
Ramon, M., Busigny, T., & Rossion, B. (2010) Impaired holistic processing of unfamiliar individual faces in acquired prosopagnosia. *Neuropsychologia*, **48**, 933–944.
Ramon, M. & Gobbini, M.I. (2018) Familiarity matters: A review on prioritized processing of personally familiar faces. *Vis. Cogn.*, **26**, 179–195.
Ramon, M., Vizioli, L., Liu-Shuang, J., & Rossion, B. (2015) Neural microgenesis of personally familiar face recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **112**, 4835–4844.
Ranganath, C. (2010) A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, **20**, 1263–1290.
Rangarajan, V., Hermes, D., Foster, B.L., Weiner, K.S., Jacques, C., Grill-Spector, K., & Parvizi, J. (2014) Electrical stimulation of the left and right human fusiform gyrus causes different effects in conscious face perception. *J. Neurosci.*, **34**, 12828–12836.
Ranieri, F., Ferraccioli, M., Stampanoni Bassi, M., Musumeci, G., Di Lazzaro, V., Gainotti, G., & Marra, C. (2015) Familiarity for famous faces and names is not equally subtended by the right and left temporal poles. Evidence from an rTMS study. *Neurobiol. Learn. Mem.*, **125**, 15–23.
Rapcsak, S.Z. (2019) Face Recognition. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **19**, 41.
Regan, D. (1966) Some characteristics of average steady-state and transient responses evoked by modulated light. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **20**, 238–248.
Regan, D. (1989) *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*, Elsevier. edn.
Retter, T.L., Jiang, F., Webster, M.A., & Rossion, B. (2020) All-or-none face categorization in the human brain. *NeuroImage*, 116685.
Retter, T.L. & Rossion, B. (2016) Uncovering the neural magnitude and spatio-temporal dynamics of natural image categorization in a fast visual stream. *Neuropsychologia*, **91**, 9–28.
Rice, G.E., Caswell, H., Moore, P., Hoffman, P., & Lambon Ralph, M.A. (2018) The roles of left versus right anterior temporal lobes in semantic memory: a neuropsychological comparison of postsurgical temporal lobe epilepsy patients. *Cereb. Cortex*,.
Rice, G.E., Caswell, H., Moore, P., Lambon Ralph, M.A., & Hoffman, P. (2018) Revealing the dynamic modulations that underpin a resilient neural network for semantic cognition: An fMRI investigation in patients with anterior temporal lobe resection. *Cereb. Cortex*, **28**, 3004–3016.
Rice, G.E., Hoffman, P., Binney, R.J., & Lambon Ralph, M.A. (2018) Concrete versus abstract forms of social concept: an fMRI comparison of knowledge about people versus social terms. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **373**, 20170136.
Rice, G.E., Hoffman, P., & Lambon Ralph, M.A. (2015) Graded specialization within and between the anterior temporal lobes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1359**, 84–97.

Rice, G.E., Lambon Ralph, M.A., & Hoffman, P. (2015) The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE meta-analysis of 97 functional neuroimaging studies. *Cereb. Cortex*, **25**, 4374–4391.

Riddoch, M.J., Johnston, R.A., Bracewell, R.M., Boutsen, L., & Humphreys, G.W. (2008) Are faces special? A case of pure prosopagnosia. *Cogn. Neuropsychol.*, **25**, 3–26.

Riley, J.D., Fling, B.W., Cramer, S.C., & Lin, J.J. (2015) Altered organization of face-processing networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **56**, 762–771.

Rogers, T.T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., Gorno-Tempini, M.L., Patterson, K., & Price, C.J. (2006) Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, **6**, 201–213.

Rogers, T.T., Lambon Ralph, M.A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J.L., Hodges, J.R., & Patterson, K. (2004) Structure and deterioration of semantic memory: A neuropsychological and computational investigation. *Psychol. Rev.*, **111**, 205–235.

Rohrer, J.D., Warren, J.D., Modat, M., Ridgway, G.R., Douiri, A., Rossor, M.N., Ourselin, S., & Fox, N.C. (2009) Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, **72**, 1562–1569.

Rossion, B. (2008) Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. *Acta Psychol. (Amst.)*, **128**, 274–289.

Rossion, B. (2009) Distinguishing the cause and consequence of face inversion: The perceptual field hypothesis. *Acta Psychol. (Amst.)*, **132**, 300–312.

Rossion, B. (2013) The composite face illusion: A whole window into our understanding of holistic face perception. *Vis. Cogn.*, **21**, 139–253.

Rossion, B. (2014a) Understanding face perception by means of prosopagnosia and neuroimaging. *Front. Biosci. Elite Ed.*, **6**, 258–307.

Rossion, B. (2014b) Understanding face perception by means of human electrophysiology. *Trends Cogn. Sci.*, **18**, 310–318.

Rossion, B. (2014c) Understanding individual face discrimination by means of fast periodic visual stimulation. *Exp. Brain Res.*, **232**, 1599–1621.

Rossion, B. & Boremanse, A. (2011) Robust sensitivity to facial identity in the right human occipito-temporal cortex as revealed by steady-state visual-evoked potentials. *J. Vis.*, **11**, 16.

Rossion, B. & Caharel, S. (2011) ERP evidence for the speed of face categorization in the human brain: Disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vision Res.*, **51**, 1297–1311.

Rossion, B., Caldara, R., Seghier, M., Schuller, A.-M., Lazeyras, F., & Mayer, E. (2003) A network of occipito-temporal face-sensitive areas besides the right middle fusiform gyrus is necessary for normal face processing. *Brain*, **126**, 2381–2395.

Rossion, B., Dricot, L., Goebel, R., & Busigny, T. (2011) Holistic face categorization in higher-level cortical visual areas of the normal and prosopagnosic brain: towards a non-hierarchical view of face perception. *Front. Hum. Neurosci.*, **4**, 225.

Rossion, B., Hanseeuw, B., & Dricot, L. (2012) Defining face perception areas in the human brain: A large-scale factorial fMRI face localizer analysis. *Brain Cogn.*, **79**, 138–157.

Rossion, B. & Jacques, C. (2011) The N170: understanding the time-course of face perception in the human brain. In Luck, S.J. & Kappenman, E.S. (eds), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. Oxford University Press, pp. 115–142.

Rossion, B., Jacques, C., & Jonas, J. (2018) Mapping face categorization in the human ventral occipitotemporal cortex with direct neural intracranial recordings. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*,.

Rossion, B. & Michel, C. (2018) Normative accuracy and response time data for the computerized Benton Facial Recognition Test (BFRT-c). *Behav. Res. Methods*, **50**, 2442–2460.

Rossion, B., Prieto, E.A., Boremanse, A., Kuefner, D., & Van Belle, G. (2012) A steady-state visual evoked potential approach to individual face perception: Effect of inversion, contrast-reversal and temporal dynamics. *NeuroImage*, **63**, 1585–1600.

Rossion, B. & Retter, T.L. (2015) Holistic face perception: Mind the gap! *Vis. Cogn.*, **23**, 379–398.

Rossion, B., Retter, T.L., & Liu-Shuang, J. (2020) Understanding human individuation of unfamiliar faces with oddball fast periodic visual stimulation and electroencephalography. *Eur. J. Neurosci.*,.

Rossion, B., Schiltz, C., & Crommelinck, M. (2003) The functionally defined right occipital and fusiform "face areas" discriminate novel from visually familiar faces. *NeuroImage*, **19**, 877–883.

Rossion, B., Schiltz, C., Robaye, L., Pirenne, D., & Crommelinck, M. (2001) How does the brain discriminate familiar and unfamiliar faces?: a PET study of face categorical perception. *J. Cogn. Neurosci.*, **13**, 1019–1034.

Rossion, B. & Taubert, J. (2018) What can we learn about human individual face recognition from experimental studies in monkeys? *Vision Res.*,.

Rossion, B., Torfs, K., Jacques, C., & Liu-Shuang, J. (2015) Fast periodic presentation of natural images reveals a robust face-selective electrophysiological response in the human brain. *J. Vis.*, **15**, 1–18.

Rostalski, S.-M., Amado, C., Kovács, G., & Feuerriegel, D. (2019) Measures of repetition suppression in the Fusiform Face Area are inflated by co-occurring effects of statistically learned visual associations. *bioRxiv*, 803163.

Royer, J., Blais, C., Charbonneau, I., Déry, K., Tardif, J., Duchaine, B., Gosselin, F., & Fiset, D. (2018) Greater reliance on the eye region predicts better face recognition ability. *Cognition*, **181**, 12–20.

Rundle, M.M., Coch, D., Connolly, A.C., & Granger, R.H. (2018) Dissociating frequency and animacy effects in visual word processing: An fMRI study. *Brain Lang.*, **183**, 54–63.

Sadr, J., Jarudi, I., & Sinha, P. (2003) The role of eyebrows in face recognition. *Perception*, **32**, 285–293.

San Roque, L., Kendrick, K.H., Norcliffe, E., Brown, P., Defina, R., Dingemanse, M., Dirksmeyer, T., Enfield, N., Floyd, S., Hammond, J., Rossi, G., Tufvesson, S., van, P.S., & Majid, A. (2014) Vision verbs dominate in conversation across cultures, but the ranking of non-visual verbs varies. *Cogn. Linguist.*, **26**, 31–60.

Santos, A., Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2011) Evidence for a general face salience signal in human amygdala. *NeuroImage*, **54**, 3111–3116.

Saumier, D., Arguin, M., & Lassonde, M. (2001) Prosopagnosia: A case study involving problems in processing configural information. *Brain Cogn.*, **46**, 255–259.

Schacter, D.L. & Wagner, A.D. (1999) Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, **9**, 7–24.

Schalk, G., Kapeller, C., Guger, C., Ogawa, H., Hiroshima, S., Lafer-Sousa, R., Saygin, Z.M., Kamada, K., & Kanwisher, N. (2017) Facephenes and rainbows: Causal evidence for functional and anatomical specificity of face and color processing in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **114**, 12285–12290.

Schapiro, A.C., McClelland, J.L., Welbourne, S.R., Rogers, T.T., & Lambon Ralph, M.A. (2013) Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *J. Cogn. Neurosci.*, **25**, 2107–2123.
Schrouff, J., Raccah, O., Baek, S., Rangarajan, V., Salehi, S., Mourão-Miranda, J., Helili, Z., Daitch, A.L., & Parvizi, J. (2020) Fast temporal dynamics and causal relevance of face processing in the human temporal cortex. *Nat. Commun.*, **11**, 1–13.
Schweinberger, S.R. & Neumann, M.F. (2016) Repetition effects in human ERPs to faces. *Cortex*, Special Issue:Repetition suppression-an integrative view, **80**, 141–153.
Schyns, P.G., Bonnar, L., & Gosselin, F. (2002) Show Me the Features! Understanding Recognition From the Use of Visual Information. *Psychol. Sci.*, **13**, 402–409.
Schyns, P.G., Jentzsch, I., Johnson, M., Schweinberger, S.R., & Gosselin, F. (2003) A principled method for determining the functionality of brain responses. *Neuroreport*, **14**, 1665–1669.
Seeck, M., Mainwaring, N., Ives, J., Blume, H., Dubuisson, D., Cosgrove, R., Mesulam, M.-M., & Schomer, D.L. (1993) Differential neural activity in the human temporal lobe evoked by faces of family members and friends. *Ann. Neurol.*, **34**, 369–372.
Seghier, M.L. & Price, C.J. (2011) Explaining left lateralization for words in the ventral occipitotemporal cortex. *J. Neurosci.*, **31**, 14745–14753.
Seidenberg, M., Griffith, R., Sabsevitz, D., Moran, M., Haltiner, A., Bell, B., Swanson, S., Hammeke, T., & Hermann, B. (2002) Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, **40**, 446–456.
Semenza, C. (2006) Retrieval pathways for common and proper names. *Cortex*, **42**, 884–891.
Semenza, C. (2011) Naming with proper names: the left temporal pole theory. *Behav. Neurol.*, **24**, 277–284.
Sergent, J. (1984) An investigation into component and configural processes underlying face perception. *Br. J. Psychol.*, **75**, 221–242.
Sergent, J., Ohta, S., & MacDonald, B. (1992) Functional neuroanatomy of face and object processing: A positron emission tomography study. *Brain*, **115**, 15–36.
Sergent, J. & Signoret, J.-L. (1992) Functional and anatomical decomposition of face processing: evidence from prosopagnosia and PET study of normal subjects. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **335**, 55–61.
Sergent, J. & Villemure, J.-G. (1989) Prosopagnosia in a right hemispherectomized patient. *Brain*, **112**, 975–995.
Sheehan, M.J. & Nachman, M.W. (2014) Morphological and population genomic evidence that human faces have evolved to signal individual identity. *Nat. Commun.*, **5**, 4800.
Shen, J. & Palmeri, T.J. (2015) The perception of a face can be greater than the sum of its parts. *Psychon. Bull. Rev.*, **22**, 710–716.
Shimotake, A., Matsumoto, R., Ueno, T., Kunieda, T., Saito, S., Hoffman, P., Kikuchi, T., Fukuyama, H., Miyamoto, S., Takahashi, R., Ikeda, A., & Lambon Ralph, M.A. (2015) Direct exploration of the role of the ventral anterior temporal lobe in semantic memory: Cortical stimulation and local field potential evidence from subdural grid electrodes. *Cereb. Cortex*, **25**, 3802–3817.
Smith, M.L., Cottrell, G.W., Gosselin, F., & Schyns, P.G. (2005) Transmitting and decoding facial expressions. *Psychol. Sci.*, **16**, 184–189.
Snowden, J.S., Goulding, P.J., & Neary, D. (1989) Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav. Neurol.*,.

Snowden, J.S., Harris, J.M., Thompson, J.C., Kobylecki, C., Jones, M., Richardson, A.M., & Neary, D. (2018) Semantic dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*, 188–203.
Snowden, J.S., Thompson, J.C., & Neary, D. (2004) Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, **127**, 860–872.
Snowden, J.S., Thompson, J.C., & Neary, D. (2012) Famous people knowledge and the right and left temporal lobes. *Behav. Neurol.*, **25**, 35–44.
Solomon-Harris, L.M., Mullin, C.R., & Steeves, J.K.E. (2013) TMS to the "occipital face area" affects recognition but not categorization of faces. *Brain Cogn.*, **83**, 245–251.
Spitzer, M., Kwong, K.K., Kennedy, W., Rosen, B.R., & Belliveau, J.W. (1995) Category-specific brain activation in fMRI during picture naming. *Neuroreport Int. J. Rapid Commun. Res. Neurosci.*, **6**, 2109–2112.
Squire, L.R., Stark, C.E.L., & Clark, R.E. (2004) The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 279–306.
Squire, L.R. & Wixted, J.T. (2011) The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu. Rev. Neurosci.*, **34**, 259–288.
Stephan, B.C.M. & Caine, D. (2009) Aberrant pattern of scanning in prosopagnosia reflects impaired face processing. *Brain Cogn.*, **69**, 262–268.
Stothart, G., Quadflieg, S., & Milton, A. (2017) A fast and implicit measure of semantic categorisation using steady state visual evoked potentials. *Neuropsychologia*, **102**, 11–18.
Stothart, G., Smith, L.J., & Milton, A. (2020) A rapid, neural measure of implicit recognition memory using fast periodic visual stimulation. *NeuroImage*, 116628.
Sugiura, M., Mano, Y., Sasaki, A., & Sadato, N. (2011) Beyond the memory mechanism: person-selective and nonselective processes in recognition of personally familiar faces. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 699–715.
Susilo, T., Yovel, G., Barton, J.J.S., & Duchaine, B. (2013) Face perception is category-specific: Evidence from normal body perception in acquired prosopagnosia. *Cognition*, **129**, 88–94.
Talairach, J. & Bancaud, J. (1973) Stereotaxic approach to epilepsy: methodology of anatomo-functional stereotaxic investigations. *Prog. Neurol. Surg.*, **5**, 297–354.
Tanaka, J.W., Curran, T., Porterfield, A.L., & Collins, D. (2006) Activation of preexisting and acquired face representations: the N250 event-related potential as an index of face familiarity. *J. Cogn. Neurosci.*, **18**, 1488–1497.
Tanaka, J.W. & Farah, M.J. (1993) Parts and wholes in face recognition. *Q. J. Exp. Psychol. A*, **46**, 225–245.
Tanaka, J.W., Heptonstall, B., & Campbell, A. (2019) Part and whole face representations in immediate and long-term memory. *Vision Res.*, **164**, 53–61.
Téllez-Zenteno, J.F. & Hernández-Ronquillo, L. (2012) A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.*, **2012**, 1–5.
Thompson, S.A., Graham, K.S., Williams, G., Patterson, K., Kapur, N., & Hodges, J.R. (2004) Dissociating person-specific from general semantic knowledge: roles of the left and right temporal lobes. *Neuropsychologia*, **42**, 359–370.
Thompson, S.A., Patterson, K., & Hodges, J.R. (2003) Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral–cognitive implications. *Neurology*, **61**, 1196–1203.
Thompson-Schill, S.L., Aguirre, G.K., D'Esposito, M., & Farah, M.J. (1999) A neural basis for category and modality specificity of semantic knowledge. *Neuropsychologia*, **37**, 671–676.
Todorov, A. (2012) The role of the amygdala in face perception and evaluation. *Motiv. Emot.*, **36**, 16–26.

Tranel, D. (2006) Impaired naming of unique landmarks is associated with left temporal polar damage. *Neuropsychology*, **20**, 1–10.
Tranel, D. (2009) The left temporal pole is important for retrieving words for unique concrete entities. *Aphasiology*, **23**, 867.
Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A.R. (1997) A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, **35**, 1319–1327.
Trautner, P., Dietl, T., Staedtgen, M., Mecklinger, A., Grunwald, T., Elger, C.E., & Kurthen, M. (2004) Recognition of famous faces in the medial temporal lobe: an invasive ERP study. *Neurology*, **63**, 1203–1208.
Trinkler, I., King, J.A., Doeller, C.F., Rugg, M.D., & Burgess, N. (2009) Neural bases of autobiographical support for episodic recollection of faces. *Hippocampus*, **19**, 718–730.
Tsao, D.Y., Moeller, S., & Freiwald, W.A. (2008) Comparing face patch systems in macaques and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **105**, 19514–19519.
Tsukiura, T., Fujii, T., Fukatsu, R., Otsuki, T., Okuda, J., Umetsu, A., Suzuki, K., Tabuchi, M., Yanagawa, I., Nagasaka, T., Kawashima, R., Fukuda, H., Takahashi, S., & Yamadori, A. (2002) Neural basis of the retrieval of people's names: evidence from brain-damaged patients and fMRI. *J. Cogn. Neurosci.*, **14**, 922–937.
Tulving, E. (1972) Episodic and semantic memory. *Organ. Mem.*, **1**, 381–403.
Tulving, E. & Markowitsch, H.J. (1998) Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, **8**, 198–204.
Tzavaras, A., Hécaen, H., & Le Bras, H. (1970) Le problème de la spécificité du déficit de la reconnaissance du visage humain lors des lésions hémisphériques unilatérales. *Neuropsychologia*, **8**, 403–416.
Tzavaras, A., Merienne, L., & Masure, M.C. (1973) Prosopagnosie, amnésie et troubles du langage par lésion temporale gauche chez un sujet gaucher. *Encephale*, **62**, 382.
Ungerleider, L.G. & Haxby, J.V. (1994) "What" and "where" in the human brain. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **4**, 157–165.
Valdés-Sosa, M., Bobes, M.A., Quiñones, I., Garcia, L., Valdes-Hernandez, P.A., Iturria, Y., Melie-Garcia, L., Lopera, F., & Asencio, J. (2011) Covert face recognition without the fusiform-temporal pathways. *NeuroImage*, **57**, 1162–1176.
Van Belle, G., Busigny, T., Lefèvre, P., Joubert, S., Felician, O., Gentile, F., & Rossion, B. (2011) Impairment of holistic face perception following right occipito-temporal damage in prosopagnosia: Converging evidence from gaze-contingency. *Neuropsychologia*, **49**, 3145–3150.
Van Belle, G., De Graef, P., Verfaillie, K., Rossion, B., & Lefèvre, P. (2010) Face inversion impairs holistic perception: evidence from gaze-contingent stimulation. *J. Vis.*, **10**, 10.
Van der Donck, S., Dzhelyova, M., Vettori, S., Thielen, H., Steyaert, J., Rossion, B., & Boets, B. (2019) Fast Periodic Visual Stimulation EEG reveals reduced neural sensitivity to fearful faces in children with autism. *J. Autism Dev. Disord.*,.
Verosky, S.C., Todorov, A., & Turk-Browne, N.B. (2013) Representations of individuals in ventral temporal cortex defined by faces and biographies. *Neuropsychologia*, **51**, 2100–2108.
Verosky, S.C., Zoner, K.A., Marble, C.W., Sammon, M.M., & Babarinsa, C.O. (2020) Familiarization increases face individuation measured with fast periodic visual stimulation. *Biol. Psychol.*, 107883.

Vettori, S., Dzhelyova, M., Van der Donck, S., Jacques, C., Steyaert, J., Rossion, B., & Boets, B. (2019) Reduced neural sensitivity to rapid individual face discrimination in autism spectrum disorder. *NeuroImage Clin.*, **21**.
Viberg, A. (2009) The verbs of perception: a typological study. *Linguistics*, **21**, 123–162.
Vidal, J.R., Ossandón, T., Jerbi, K., Dalal, S.S., Minotti, L., Ryvlin, P., Kahane, P., & Lachaux, J.-P. (2010) Category-specific visual responses: An intracranial study comparing Gamma, Beta, Alpha, and ERP response selectivity. *Front. Hum. Neurosci.*, **4**, 195.
Visconti di Oleggio Castello, M. & Gobbini, M.I. (2015) Familiar Face Detection in 180ms. *PLoS ONE*, **10**.
Visconti di Oleggio Castello, M., Halchenko, Y.O., Guntupalli, J.S., Gors, J.D., & Gobbini, M.I. (2017) The neural representation of personally familiar and unfamiliar faces in the distributed system for face perception. *Sci. Rep.*, **7**.
Viskontas, I.V., McAndrews, M.P., & Moscovitch, M. (2002) Memory for famous people in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Neuropsychology*, **16**, 472–480.
Visser, M., Embleton, K.V., Jefferies, E., Parker, G.J.M., & Lambon Ralph, M.A. (2010) The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: Novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia*, **48**, 1689–1696.
Visser, M., Forn, C., Lambon Ralph, M.A., Hoffman, P., Gómez Ibáñez, A., Sunajuán, A., Rosell Negre, P., Villanueva, V., & Ávila, C. (2018) Evidence for degraded low frequency verbal concepts in left resected temporal lobe epilepsy patients. *Neuropsychologia*, **114**, 88–100.
Visser, M., Jefferies, E., Embleton, K.V., & Lambon Ralph, M.A. (2012) Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: distortion-corrected fMRI evidence for a double gradient of information convergence in the temporal lobes. *J. Cogn. Neurosci.*, **24**, 1766–1778.
Visser, M., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M.A. (2010) Semantic processing in the anterior temporal lobes: a meta-analysis of the functional neuroimaging literature. *J. Cogn. Neurosci.*, **22**, 1083–1094.
Visser, M. & Lambon Ralph, M.A. (2011) Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. *J. Cogn. Neurosci.*, **23**, 3121–3131.
Volfart, A., Jonas, J., Maillard, L., Colnat-Coulbois, S., & Rossion, B. (2020) Neurophysiological evidence for crossmodal (face-name) person-identity representation in the human left ventral temporal cortex. *PLoS Biol.*, **18**, e3000659.
Volfart, A., Jonas, J., Maillard, L.G., Busigny, T., Rossion, B., & Brissart, H. (2020) Typical visual unfamiliar face individuation in left and right mesial temporal epilepsy. *Neuropsychologia*, **147**.
Von Der Heide, R.J., Skipper, L.M., & Olson, I.R. (2013) Anterior temporal face patches: a meta-analysis and empirical study. *Front. Hum. Neurosci.*, **7**, 17.
Wagemans, J., Elder, J.H., Kubovy, M., Palmer, S.E., Peterson, M.A., Singh, M., & von der Heydt, R. (2012) A century of Gestalt psychology in visual perception: I. Perceptual grouping and figure-ground organization. *Psychol. Bull.*, **138**, 1172–1217.
Wagemans, J., Feldman, J., Gepshtein, S., Kimchi, R., Pomerantz, J.R., van der Helm, P.A., & van Leeuwen, C. (2012) A century of Gestalt psychology in visual perception: II. Conceptual and theoretical foundations. *Psychol. Bull.*, **138**, 1218–1252.

Waldron, E.J., Manzel, K., & Tranel, D. (2014) The left temporal pole is a heteromodal hub for retrieving proper names. *Front. Biosci.*, **6**, 50–57.
Wang, Y., Metoki, A., Smith, D.V., Medaglia, J.D., Zang, Y., Benear, S., Popal, H., Lin, Y., & Olson, I.R. (2020) Multimodal mapping of the face connectome. *Nat. Hum. Behav.*, **4**, 397–411.
Warrington, E.K. (1975) The selective impairment of semantic memory. *Q. J. Exp. Psychol.*, **27**, 635–657.
Warrington, E.K. & McCarthy, R.A. (1987) Categories of knowledge: Further fractionations and an attempted integration. *Brain*, **110**, 1273–1296.
Warrington, E.K. & Shallice, T. (1984) Category specific semantic impairments. *Brain*, **107**, 829–854.
Weibert, K. & Andrews, T.J. (2015) Activity in the right fusiform face area predicts the behavioural advantage for the perception of familiar faces. *Neuropsychologia*, **75**, 588–596.
Weibert, K., Harris, R.J., Mitchell, A., Byrne, H., Young, A.W., & Andrews, T.J. (2016) An image-invariant neural response to familiar faces in the human medial temporal lobe. *Cortex*, **84**, 34–42.
Weiner, K.S., Jonas, J., Gomez, J., Maillard, L., Brissart, H., Hossu, G., Jacques, C., Loftus, D., Colnat-Coulbois, S., Stigliani, A., Barnett, M.A., Grill-Spector, K., & Rossion, B. (2016) The face-processing network is resilient to focal resection of human visual cortex. *J. Neurosci.*, **36**, 8425–8440.
Wennberg, R., Valiante, T., & Cheyne, D. (2011) EEG and MEG in mesial temporal lobe epilepsy: Where do the spikes really come from? *Clin. Neurophysiol.*, **122**, 1295–1313.
Wiese, H., Ingram, B.T., Elley, M.L., Tüttenberg, S.C., Burton, A.M., & Young, A.W. (2019) Later but not early stages of familiar face recognition depend strongly on attentional resources: Evidence from event-related brain potentials. *Cortex*, **120**, 147–158.
Wiese, H., Tüttenberg, S.C., Ingram, B.T., Chan, C.Y.X., Gurbuz, Z., Burton, A.M., & Young, A.W. (2019) A robust neural index of high face familiarity. *Psychol. Sci.*, **30**, 261–272.
Wigan, A.L. (1844) *A New View of Insanity. The Duality of the Mind Proved by the Structure, Functions, and Diseases of the Brain, and by the Phenomena of Mental Derangement, and Shewn to Be Essential to Moral Responsibility.* Longman, Brown, Green, and Longmans, London.
Woollams, A.M., J. Lindley, L., Pobric, G., & Hoffman, P. (2017) Laterality of anterior temporal lobe repetitive transcranial magnetic stimulation determines the degree of disruption in picture naming. *Brain Struct. Funct.*, **222**, 3749–3759.
Woollams, A.M. & Patterson, K. (2018) Cognitive consequences of the left-right asymmetry of atrophy in semantic dementia. *Cortex*, **107**, 64–77.
Xu, B., Liu-Shuang, J., Rossion, B., & Tanaka, J. (2017) Individual differences in face identity processing with fast periodic visual stimulation. *J. Cogn. Neurosci.*, **29**, 1368–1377.
Yan, X., Liu-Shuang, J., & Rossion, B. (2019) Effect of face-related task on rapid individual face discrimination. *Neuropsychologia*,.
Yan, X. & Rossion, B. (en révision) A robust neural familiar face recognition response in a dynamic stream of unfamiliar faces.
Yan, X., Zimmermann, F.G., & Rossion, B. (2020) An implicit neural familiar face identity recognition response across widely variable natural views in the human brain. *Cogn. Neurosci.*, 1–14.
Yin, R.K. (1969) Looking at upside-down faces. *J. Exp. Psychol.*, **81**, 141–145.

Young, A.W. & Burton, A.M. (2018) Are We Face Experts? *Trends Cogn. Sci.*, **22**, 100–110.
Young, A.W., Hay, D.C., & Ellis, A.W. (1985) The faces that launched a thousand slips: Everyday difficulties and errors in recognizing people. *Br. J. Psychol.*, **76**, 495–523.
Young, A.W., Hellawell, D., & Hay, D.C. (1987) Configurational information in face perception. *Perception*, **16**, 747–759.
Yovel, G., Paller, K.A., & Levy, J. (2005) A whole face is more than the sum of its halves: Interactive processing in face perception. *Vis. Cogn.*, **12**, 337–352.
Zhang, W., Wang, J., Fan, L., Zhang, Y., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., Yu, C., & Jiang, T. (2016) Functional organization of the fusiform gyrus revealed with connectivity profiles. *Hum. Brain Mapp.*, **37**, 3003–3016.
Zhao, M. & Bülthoff, I. (2017) Holistic processing of static and moving faces. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.*, **43**, 1020–1035.
Zhen, Z., Yang, Z., Huang, L., Kong, X., Wang, X., Dang, X., Huang, Y., Song, Y., & Liu, J. (2015) Quantifying interindividual variability and asymmetry of face-selective regions: A probabilistic functional atlas. *NeuroImage*, **113**, 13–25.
Zimmermann, F.G.S., Yan, X., & Rossion, B. (2019) An objective, sensitive and ecologically valid neural measure of rapid human individual face recognition. *R. Soc. Open Sci.*, **6**, 181904.

Résumé en français

La voie visuelle ventrale, s'étendant des régions occipitales aux régions temporales antérieures, est spécialisée dans la reconnaissance, par la modalité visuelle, des objets et personnes rencontrés au quotidien. De nombreuses études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle se sont intéressées aux bases cérébrales de la reconnaissance visuelle. Toutefois, la susceptibilité de cette technique aux artefacts magnétiques dans les régions du lobe temporal antérieur a conduit à sous-estimer le rôle de ces régions au sein de la voie ventrale. Le but de cette thèse est de mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance visuelle au sein du cortex ventral occipito-temporal, et notamment de clarifier la contribution des structures temporales postérieures et antérieures dans la mise en œuvre des mécanismes de reconnaissance visuelle et de mise en lien avec la mémoire sémantique. Pour cela, nous nous appuyons sur une approche multimodale combinant neuropsychologie, stimulation visuelle périodique rapide (FPVS) et enregistrements en EEG de scalp et en EEG intracérébral (SEEG), chez des participants neurotypiques et des participants épileptiques. Nous rapportons cinq études empiriques dans lesquelles nous démontrons que (1) les patients avec une épilepsie temporale antérieure (i.e., le type d'épilepsie focale le plus fréquemment concerné par une procédure en SEEG) présentent des performances typiques en discrimination individuelle de visages, (2) la stimulation électrique du gyrus fusiforme antérieur droit peut entraîner un déficit transitoire spécifique à la reconnaissance des visages, même lorsqu'aucune dénomination n'est requise, (3) le processus de discrimination de visages familiers parmi des visages inconnus sollicite l'engagement d'un large réseau de structures ventrales bilatérales incluant les régions temporales antérieures et médiales, (4) certaines structures du lobe temporal antérieur ventral gauche sont impliquées dans l'intégration d'un visage familier et de son nom en une représentation unifiée, et (5) les régions temporales antérieures ventrales bilatérales sont engagées dans la mise en œuvre de représentations sémantiques associées à des mots écrits. Dans l'ensemble, nos travaux montrent que (1) le réseau de reconnaissance visuelle s'organise le long de la voie visuelle ventrale en suivant une hiérarchisation progressive selon l'axe postéro-antérieur, au sein duquel une transition graduelle s'effectue entre représentations majoritairement perceptives et représentations sémantiques de plus en plus abstraites, et (2) les régions impliquées dans la reconnaissance visuelle sont fortement latéralisées dans les régions postérieures ventrales, et deviennent bilatérales dans les régions temporales antérieures ventrales.

Mots clés : reconnaissance des visages ; mémoire sémantique ; neuropsychologie ; électrophysiologie ; EEG de scalp ; SEEG ; stimulation visuelle périodique rapide

Résumé en anglais

The ventral visual stream extends from the occipital to the anterior temporal regions and is specialized in recognizing objects and people through vision. Numerous studies in functional magnetic resonance imaging have focused on the cerebral basis of visual recognition. However, this technique is susceptible to magnetic artefacts in anterior temporal regions and it has led to an underestimation of the role of these regions within the ventral visual stream. The aim of this thesis is to better understand the mechanisms of visual recognition within the ventral occipito-temporal cortex and, more specifically, to clarify the contribution of posterior and anterior temporal structures in the visual recognition of a stimulus and its association with semantic representations. For this purpose, we used a multimodal approach combining neuropsychology, fast periodic visual stimulation (FPVS), and scalp and intracerebral EEG (SEEG) recordings in neurotypical and epileptic participants. We report five empirical studies in which we demonstrate that (1) patients with anterior temporal epilepsy (i.e., the most frequent type of focal epilepsy that undergo intracerebral EEG recordings) show typical performance in individual face discrimination, (2) electrical stimulation of the right anterior fusiform gyrus can lead to a transient deficit that is specific to face recognition, even when no naming is required, (3) familiar face discrimination processes involve a large network of bilateral ventral structures including the anterior and medial temporal regions, (4) some structures of the left ventral anterior temporal lobe are involved in the integration of a familiar face and its name into a unified representation, and (5) the bilateral ventral anterior temporal regions are involved in representing semantic knowledge associated with written words. Overall, this work shows that (1) the visual recognition network follows a progressive hierarchization along the postero-anterior axis of the ventral visual stream, with a graded transition between perceptual representations and increasingly abstract semantic representations, and (2) the regions involved in visual recognition are strongly lateralized in the ventral posterior regions and become bilateral in the ventral anterior temporal regions.

Key words : face recognition ; semantic memory; neuropsychology; electrophysiology; scalp EEG; SEEG; fast periodic visual stimulation