

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de psychologie et des sciences de l'éducation

Réapprendre des concepts avec un cerveau lésé

Contribution à l'étude de la plasticité cérébrale

par

Bénédicte LEONARD

Jury:

Prof. Xavier SERON, UCL, Président

Prof. Agnesa PILLON, UCL, Promotrice

Prof. Marie-Pierre de PARTZ, Co-promotrice

Prof. Adrian IVANOIU, UCL

Prof. Thierry MEULEMANS, ULg

Prof. Bruno ROSSION, UCL

Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de

Docteur en logopédie

Octobre 2009



« La tête entre les arbres » (J. P. Ransonnet)

***“The fundamental question of knowledge and
its representation by the brain is the most
mysterious thing in the world”
(James, 1890)***

REMERCIEMENTS

La réalisation d'une thèse, c'est un peu comme une ascension d'envergure.

C'est un parcours d'étonnements, truffé de découvertes passionnantes sur le monde, sur les autres et sur soi.

Ce sont des moments d'intenses plaisirs et des instants de difficultés passagères, mais dont on ne retient en définitive que les épisodes positifs au vu de toute la richesse de l'aventure.

Un tel projet ne se réussit jamais seul et au moment de remettre notre manuscrit à l'imprimeur, nous voulons adresser encore nos remerciements à tous ceux et celles qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Nos premiers remerciements s'adressent à nos deux promotrices, les Professeurs Agnesa PILLON et Marie-Pierre de PARTZ, qui nous ont fait confiance et nous ont donné la chance de faire naître, grandir et mûrir ce beau projet.

Nous aimerions remercier tout particulièrement Madame PILLON pour la guide qu'elle a été pour nous tout au long de ce parcours : il y eut nos échanges passionnés et passionnants et sa rigueur infaillible sans laquelle notre travail n'eût pas été ce qu'il est. Il y eut aussi sa capacité à susciter des remises en question, en ne cessant de nous soutenir et de nous orienter, pour nous amener continuellement à progresser, toujours plus loin, toujours plus haut.

Nous aimerions également remercier Madame de PARTZ pour, tout d'abord, sa première collaboration au cours de notre stage de logopédie. Si elle n'avait pas suscité en nous cet intérêt pour la matière, sans doute n'aurions-nous jamais pris la voie qui nous a conduite jusqu'ici. Nous n'oublierons pas ses précieux conseils dans l'élaboration des rééducations, sa délicatesse vis-à-vis des patients et sa présence dans les moments importants.

Nos remerciements vont aussi à Madame DL pour sa collaboration si précieuse, sa fidélité, son enthousiasme, sa volonté mais aussi son amitié.

Nous tenons encore à exprimer notre sincère reconnaissance aux Professeurs Adrian IVANOIU, Thierry MEULEMANS, Bruno ROSSION et Xavier SERON

d'avoir accepté de faire partie de notre jury. Nous avons apprécié les conseils qu'ils nous ont donnés pour l'amélioration de ce travail, et l'enthousiasme qu'ils ont témoigné pour nos recherches.

Qu'il nous soit aussi permis de remercier nos collègues, véritables compagnons de cordée dans cette ascension. Merci tout particulièrement à Laurence DRICOT et Christine SCHILTZ pour leur aide si fructueuse dans notre formation en neuroimagerie. Merci aussi du fond du cœur à Peggy d'HONINCTHUN et Etienne OLIVIER pour leur précieuse présence et leurs nombreux encouragements.

Nous avons également été solidement épaulée par notre famille. Nous en profitons pour la remercier pour le chaleureux refuge qu'elle a constitué dans ce parcours. Merci tout particulièrement à Papa pour son entrain à relire ce travail, à Maman pour ses innombrables attentions, à nos frères Jean-Sébastien et Charly pour leur grande disponibilité et à Pierre, notre compagnon de chaque jour, pour son si solide soutien durant ces cinq années.

Mais notre cordée n'aurait pu atteindre son objectif sans la présence, plus discrète mais combien nécessaire et sympathique, de nos fidèles amis sherpas. Amis de cœur ou amis grimpeurs, amis du grand froid ou du grand chaud, amis des mers ou des montagnes, ils furent si nombreux et leur soutien fut si précieux que, de peur d'en oublier un seul, nous préférons n'en citer aucun. Qu'ils sachent tous cependant que ce n'est pas pour autant que nos remerciements ne leur sont pas, à eux aussi, adressés personnellement.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	7
AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE I	17
LA REORGANISATION FONCTIONNELLE DES SYSTEMES LINGUISTIQUE ET SEMANTIQUE ENDOMMAGES	17
A. LE SYSTEME LINGUISTIQUE : REPRESENTATION NEURALE ET REORGANISATION POST-LESIONNELLE	17
1. La représentation neurale du système linguistique	17
2. Une modélisation cognitive du système linguistique.....	21
3. La réorganisation fonctionnelle du système linguistique.....	24
a. Les changements d'activité cérébrale.....	25
b. Le statut fonctionnel des changements d'activité cérébrale.....	29
B. LE SYSTEME SEMANTIQUE : REPRESENTATION NEURALE ET REORGANISATION POST-LESIONNELLE	35
1. La représentation neurale du système sémantique.....	35
a. Les traitements sémantiques indépendants des catégories d'objets.....	37
b. Les traitements sémantiques spécifiques à l'une ou l'autre catégorie d'objets.....	41
i. L'identification des régions de traitement sémantique	42
ii. Le contenu représentationnel des régions sémantiques spécifiques : différents types de propriétés sémantiques ou différents domaines de connaissances ?	46
2. La réorganisation fonctionnelle du système sémantique	51
C. SYNTHESE ET CONCLUSION.....	55
CHAPITRE II	59
LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES LINGUISTIQUES ET SEMANTIQUES INDUITS PAR UNE THERAPIE	59
A. LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES LINGUISTIQUES	60
1. La corrélat neuronal des rééducations de l'anomie	60
2. Les corrélat neuronal des rééducations d'autres fonctions linguistiques.....	65
3. Synthèse.....	66
B. LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES SEMANTIQUES	67
1. Les corrélat neuronal des apprentissages sémantiques chez les patients cérébro-lésés.....	67
2. Les corrélat neuronal des apprentissages sémantiques chez les sujets sains	68
C. SYNTHESE ET CONCLUSION.....	72
CHAPITRE III	77
INTRODUCTION GENERALE AUX ETUDES EMPIRIQUES	77
A. PRESENTATION DU CAS DL	77
B. INTRODUCTION A NOS DEMARCHES EMPIRIQUES	83
CHAPITRE IV	87
REACQUISITION OF SEMANTIC KNOWLEDGE BY ERRORLESS LEARNING IN A PATIENT WITH A SEMANTIC DEFICIT AND ANTEROGRADE AMNESIA	87
A. ABSTRACT.....	87
B. INTRODUCTION	89

C.	CASE REPORT	96
D.	CASE ANALYSIS.....	100
1.	Naming and comprehension of the same set of 80 items.....	101
2.	Pre-semantic processing	103
a.	Visual processing.....	103
b.	Auditory and visual lexical processing.....	104
3.	Semantic processing	105
a.	Picture and word categorization	105
b.	Word-picture verification task with living <i>versus</i> non-living things	105
c.	Synonym pointing task with abstract <i>versus</i> concrete verbs <i>versus</i> nouns	106
4.	Interim discussion.....	106
5.	Spoken output processing.....	107
6.	Summary	110
E.	THERAPY STUDY	110
1.	Overview	110
2.	Methods.....	111
a.	Baseline evaluations	111
i.	Material	111
ii.	Tasks	112
iii.	Ordering of the baseline evaluations	115
b.	Therapeutic program.....	115
i.	Material	115
ii.	Therapy tasks.....	116
iii.	Timing	118
3.	Empirical predictions.....	118
a.	In the attribute verification task	118
b.	In the spoken and written naming task	119
F.	RESULTS	120
1.	Attribute verification task	120
a.	Scoring.....	120
b.	Pre-therapy assessment.....	120
c.	Post-therapy assessment	123
d.	Follow-up assessment.....	127
2.	Spoken and written naming task.....	130
G.	DISCUSSION	132
CHAPITRE V		143
DOMAIN-SPECIFIC REORGANIZATION OF SEMANTIC PROCESSING AFTER EXTENSIVE DAMAGE TO THE LEFT TEMPORAL LOBE.		143
A.	ABSTRACT.....	143
B.	INTRODUCTION	145
C.	METHODS	149
1.	Participants	149
2.	Scanning stimuli and task	154
3.	Data acquisition and analyses.....	156
D.	RESULTS	159
1.	Behavioural results	159
2.	Neuroimaging results.....	160
a.	Semantic activation in the control group	160
b.	Comparison of semantic processing networks in DL and the control subjects.....	160
E.	DISCUSSION	170
CHAPITRE VI		181

NEURAL CHANGES UNDERLYING THERAPY-INDUCED ACQUISITION OF SEMANTIC KNOWLEDGE IN A PATIENT WITH EXTENSIVE DAMAGE TO THE SEMANTIC SYSTEM	181
A. ABSTRACT	181
B. INTRODUCTION	182
C. METHODS	185
1. Participants	185
2. Experimental items	186
3. Baseline evaluations	188
a. Behavioural measures	189
i. Auditory word-picture verification task	189
ii. Spoken picture naming	189
iii. Semantic score	190
b. Neuroimaging measures	190
i. Design	190
ii. Preprocessing	191
iii. Statistical data analyses	192
4. Therapeutic program	194
a. Overview	194
b. Material	195
c. Training tasks	196
i. Task 1: Item classification with an error-reducing technique	196
ii. Task 2: Presentation of the semantic attribute	197
iii. Task 3: Attribute classification	197
iv. Task 4: Drawing	197
d. Checking of learning and timing	198
5. Empirical predictions	198
a. At the behavioural level	198
b. At the neural level	198
i. Main effect of therapy	199
ii. Condition-specific therapy effects	199
D. RESULTS	200
1. Behavioural results	200
a. Pre-therapy assessment	201
b. Post-therapy effects	202
c. Follow-up	203
d. Summary and discussion of the behavioural results	204
2. Scanning results	206
a. Behavioural effects	206
b. Neural changes	208
i. Session 2 <i>versus</i> Session 1: Therapy effects	210
ii. Maintenance of the effects in Session 3 and 4	220
E. DISCUSSION	224
F. APPENDIX	228
CHAPITRE VII	243
DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS	243
A. L'ORGANISATION DU SYSTEME SEMANTIQUE	243
B. LA REORGANISATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME SEMANTIQUE ENDOMMAGE	250
1. La redistribution de l'activité cérébrale dépend des fonctions sémantiques déficitaires	252
2. La récupération spontanée des connaissances sémantiques et celle induite par un apprentissage intensif n'engagent pas la même redistribution de l'activité cérébrale	254

C. IMPLICATIONS POUR LA REEDUCATION DES TROUBLES APHASIQUES ET SEMANTIQUES	258
REFERENCES	261

LISTE DES ABREVIATIONS

AVC	=	Accident vasculaire cérébral
BA	=	Broadmann area (aire de Broadmann)
BOLD	=	Blood oxygenation level dependent (dépendant du niveau d'oxygénation du sang)
GFI	=	Gyrus frontal inférieur
GTI	=	Gyrus temporal inférieur
GTM	=	Gyrus temporal moyen
GTS	=	Gyrus temporal supérieur
HD	=	Hémisphère droit
HG	=	Hémisphère gauche
SIP	=	Sillon intrapariétal
IRMf	=	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MEG	=	Magnétoencéphalographie
rCBF	=	Regional cerebral blood flow (flux sanguin cérébral régional)
STS	=	Sillon temporal supérieur
TEP	=	Tomographie par émission de positons
TMS	=	Transcranial magnetic stimulation (stimulation magnétique transcrânienne)

AVANT-PROPOS

Le système sémantique – que l’on peut aussi qualifier de conceptuel – est conçu comme le système de représentation et de traitement des connaissances relatives aux objets, animés et non animés, aux événements, et aux personnes, sans connexion à un temps ou à un lieu particulier. Ce système est très sophistiqué, il permet de faire des associations entre les informations multimodales, des généralisations ou encore des inférences sur des propriétés qui ne sont pas toujours visibles (Lambon Ralph et Patterson, 2008). Ainsi, à partir de la simple vue d’une pomme, on peut en inférer que c’est un fruit rond à pépins, qu’elle a un goût sucré, qu’elle pousse sur le pommier, qu’elle peut donner du jus ou du cidre, qu’elle peut être de couleur verte ou rouge. Savoir que le roi Albert Ier était roi des Belges, qu’il s’adonnait à l’escalade et qu’à cette occasion, il fit une chute mortelle à Marche-les-Dames relève également des connaissances sémantiques. Ces connaissances sont majoritairement partagées par les individus d’une même culture même si leur contenu précis est tributaire de l’expérience individuelle (Patterson *et al.*, 2007).

Au niveau cérébral, la représentation et le traitement des connaissances sémantiques sont sous-tendus par une activité corticale largement distribuée qui implique notamment des régions préfrontales, temporales et pariétales gauches (Bookheimer, 2002 ; Martin, 2003 ; Vigneau *et al.*, 2006). Une atteinte cérébrale affectant une partie de ce réseau dans le contexte d’un accident vasculaire cérébral ou d’autres pathologies (comme les démences ou les tumeurs) peut provoquer des altérations modérées à sévères de ces connaissances et compétences sémantiques. Néanmoins, des capacités de récupération partielle, voire complète, de ces déficits ont été mises en évidence des mois ou des années après l’atteinte cérébrale et ce, relativement spontanément (Gold et Kertesz, 2000 ; Laiacina *et al.*, 2005 ; Zahn *et al.*, 2002, 2004) ou dans le cadre d’apprentissages contrôlés et intensifs (Drew et Thompson, 1999 ; Hillis et Caramazza, 1994 ; Kiran et Thompson, 2003 ; Nickels et Best, 1996a, b).

Dans le cadre du présent travail, nous avons tenté de dégager les principes de réorganisation cérébrale sous-tendant la récupération fonctionnelle des habiletés sémantiques après une lésion cérébrale. Une telle récupération est une des nombreuses

expressions de la plasticité cérébrale (Marsh et Hillis, 2006). Une meilleure compréhension de ce phénomène devient primordiale à la lumière des connaissances actuelles - nettement plus avancées - sur la plasticité cérébrale dans le contexte d'apprentissages sensori-moteurs chez l'animal et l'être humain cérébro-lésé. Les recherches dans ce domaine ont en effet révélé, selon les circonstances d'apprentissage, des formes de plasticité cérébrale adaptative ou mal adaptative.

La notion de plasticité cérébrale renvoie aux changements fonctionnels et structuraux dans les propriétés du cerveau, qui ont lieu en réponse à des changements dans l'environnement ou à une lésion (Donoghue *et al.*, 1996). Ce phénomène a été illustré à de multiples niveaux d'organisation corticale au cours de ces vingt dernières années, et ce grâce surtout aux recherches expérimentales menées sur les animaux. Au niveau microscopique, par exemple, des changements fonctionnels dans la force d'excitabilité synaptique (potentialisation *versus* dépression à long terme) ainsi que des changements structuraux de pousses dendritiques et synaptiques (synaptogenèse) ont été mis en évidence. Au niveau macroscopique, des changements fonctionnels dans les cartes cérébrales et des changements structuraux de la taille des aires cérébrales (Buonomano *et al.*, 1998 ; Duffau *et al.*, 2006) ont également été démontrés. Chez l'être humain, le phénomène de plasticité cérébrale a été illustré surtout au niveau macroscopique grâce à l'avènement des techniques d'imagerie cérébrale. Des changements fonctionnels et structuraux ont été rapportés, pour l'essentiel dans le contexte des fonctions sensori-motrices (Pascual-Leone *et al.*, 2005).

Ces modifications cérébrales se sont révélées, selon les contextes d'apprentissage, adaptatives (et donc efficaces) ou mal adaptatives. Ainsi, certains apprentissages sensori-moteurs spécifiques, intensifs et appropriés ont accéléré la récupération des fonctions endommagées (Buonomano *et al.*, 1998 ; Kleim *et al.*, 2008). On a rapporté des changements neuronaux rapides, localisés dans des régions spécifiques du cerveau et associés à une amélioration des performances comportementales (Biernaskie et Corbett, 2001 ; Hsu *et al.*, 2006 ; Jones *et al.*, 1999 ; Komitova *et al.*, 2005 ; Murata *et al.*, 2008 ; Nudo *et al.*, 1996 ; Will *et al.*, 2004 ; Xerri *et al.*, 2003). Chez l'animal, par exemple, des rats qui présentaient des lésions unilatérales du cortex sensori-moteur et qui étaient entraînés à de nouvelles tâches d'acrobatie complexes (traversées d'obstacles divers) ont montré, après 28 jours d'apprentissage, une synaptogenèse dans la portion du cortex moteur opposée à

l'endroit de la lésion et qui fut corrélée à une amélioration significative dans la tâche d'acrobatie (Jones *et al.*, 1999). En revanche, des rats entraînés à une tâche motrice simple et connue (course dans une allée rectiligne) n'ont pas montré de modification cérébrale, ce qui suggère que seuls les apprentissages spécifiques, nécessitant l'apprentissage de nouvelles compétences, promeuvent une réorganisation cérébrale fonctionnelle efficiente, susceptible de soutenir une récupération optimale des capacités. La nature répétitive et intensive des entraînements s'est révélée cruciale pour l'obtention de ces changements. Les processus de réorganisation motrice et de synaptogenèse sont apparus chez des rats cérébro-lésés entraînés à de nouvelles tâches motrices d'approche seulement après 7 à 10 jours d'entraînement par rapport à des rats entraînés à des tâches répétitives préalablement maîtrisées (Kleim *et al.*, 2003). La récupération des fonctions déficitaires a encore pu s'accélérer par l'utilisation parallèle de la stimulation magnétique transcrânienne dans les aires corticales liées aux fonctions déficitaires. Ainsi, des singes qui présentaient une lésion du cortex moteur lié à la représentation de la main ont montré, après une stimulation TMS des aires péri-lésionnelles par l'implantation d'une électrode, une amélioration des performances motrices qui fut par ailleurs associée à une augmentation des représentations motrices dans les aires péri-lésionnelles (Plautz *et al.*, 2003).

Les données observées chez l'être humain cérébro-lésé (Gauthier *et al.*, 2008 ; Liepert *et al.*, 1998, 2000, 2001), bien que moins nombreuses, corroborent celles constatées chez l'animal. Ainsi, des patients hémiparétiques et forcés à l'utilisation du membre atteint pendant deux semaines ont montré une expansion de la région corticale associée à la représentation du membre dans le cortex moteur affecté (Liepert *et al.*, 1998). Gauthier *et al.* (2008) ont rapporté une augmentation du volume de matière grise dans le cortex sensori-moteur des deux hémisphères au terme d'un entraînement contraignant l'utilisation du membre affecté chez des patients hémiparétiques. Quelques études ont également démontré les bienfaits de la stimulation magnétique pour la récupération des fonctions déficitaires chez des patients hémiparétiques (Hummel *et al.*, 2005a, b ; Kehdr *et al.*, 2005) ou hémi-négligents (Brighina *et al.*, 2003 ; Bird *et al.*, 2001).

En revanche, certaines formes d'apprentissage, et, par corrolaire, certaines formes de plasticité, se sont révélées moins efficientes - voire mal adaptatives - en ce sens qu'après une lésion cérébrale elles ont interféré ou supprimé la récupération de

fonctions non entraînées (Dranganski *et al.*, 2008 ; Kleim *et al.*, 2008 ; Pascual-Leone *et al.*, 2005 ; Taub, 2006 ; Turkstra *et al.*, 2003). Chez l'animal par exemple, certaines stratégies spontanément développées pour compenser une fonction perdue, comme la sur-utilisation du membre intact en cas d'hémi-parésie (Allred *et al.*, 2005), comme des entraînements inappropriés (Allred et Jones, 2008 ; Hsu, 2006 ; Kleim *et al.*, 2008 ; Komitova *et al.*, 2005), ou encore comme la non-utilisation d'une main hémi-parétique (Nudo *et al.*, 1996), ont interféré avec la récupération. A titre d'illustration, en cas d'atteinte unilatérale du cortex moteur chez des rats, la sur-utilisation forcée du membre intact dans des tâches de préhension de boulettes de nourriture, a révélé après deux semaines d'entraînement des changements neuroplastiques dans l'hémisphère intact qui ont affecté négativement le réapprentissage des fonctions altérées par rapport à des animaux sans entraînement (Allred et Jones, 2008). Dans la même perspective, Nudo *et al.* (1996) ont montré chez des singes que la non-utilisation de la main parétique provoquait une diminution de la représentation corticale de cette main dans la région périlésionnelle alors que son utilisation l'augmentait. Des phénomènes similaires ont été suggérés chez l'être humain. Liepert *et al.* (1998) ont observé une diminution de la représentation des aires motrices chez des patients dont le membre avait été immobilisé. Des patients hémi-parétiques qui étaient entraînés à des exercices passifs d'extension du membre atteint n'ont pas montré de changement voire un déclin dans l'utilisation du membre au terme de la période d'entraînement alors que ceux qui avaient été entraînés à l'utilisation active du membre atteint, ont montré des améliorations comportementales nettes (Taub *et al.*, 2002, 2006).

Ce travail explore la question des modifications neuronales qui sous-tendent la récupération fonctionnelle des compétences de représentation et de traitement sémantique, que celle-ci survienne relativement spontanément ou qu'elle soit induite par des apprentissages contrôlés, plus explicites, intensifs et brefs. On doit en effet tenter de mieux cerner les circonstances dans lesquelles les formes de plasticité efficaces ou moins efficaces apparaissent. Une meilleure connaissance de ces circonstances permettra, à terme, de moduler et d'accélérer les changements neuronaux en privilégiant les procédures de rééducation qui révèlent des effets neuronaux et comportementaux bénéfiques et spécifiques par rapport à celles qui n'en montrent pas ou moins. La compréhension de ces phénomènes est plus importante encore dans le contexte d'une population vieillissante, qui va de pair avec une hausse sensible des affections cérébrales.

L'objectif de la présente recherche a été de contribuer à cette entreprise en explorant les modifications neuronales associées à la récupération (partielle) des compétences de représentation et de traitement sémantique chez une patiente, Madame DL, qui présentait des déficits sémantiques après une atteinte de ce système.

Les deux premiers chapitres présentent l'état des connaissances actuelles sur la question de la plasticité cérébrale des systèmes de représentation et de traitement sémantique et linguistique chez le sujet sain et cérébro-lésé ; les quatre suivants présentent notre contribution empirique.

Nous présenterons ainsi dans le chapitre I une synthèse des connaissances actuelles sur les modifications neuronales qui sous-tendent le processus spontané de récupération des traitements sémantiques chez des sujets cérébro-lésés. En raison de la rareté des travaux publiés dans ce domaine, nous commencerons par dresser l'état des connaissances dans un domaine cognitif proche et également complexe, celui du système de traitement du langage. Au Chapitre II, nous présenterons une synthèse des travaux relatifs aux modifications neuronales qui sous-tendent la récupération fonctionnelle induite par des apprentissages sémantiques contrôlés chez les sujets sains et cérébro-lésés. Ces travaux sont peu nombreux ; par conséquent, nous présenterons ici aussi au préalable une synthèse des connaissances sur modifications neuronales qui sont induites par des apprentissages linguistiques chez des sujets cérébro-lésés. Nous présenterons également une synthèse sur les corrélats neuronaux d'apprentissage sémantique chez les sujets sains. Une meilleure compréhension des principes normaux de plasticité cérébrale du système de traitement sémantique chez les sujets sains devrait aider à interpréter les phénomènes de réorganisation fonctionnelle après une atteinte de ce système.

Suivront ensuite quatre chapitres présentant nos études empiriques réalisées grâce à la généreuse participation de Madame DL. Nous montrerons que, malgré un déficit sémantique modéré et une amnésie antérograde légère dans le contexte d'une atteinte étendue du système de représentation et de traitement sémantique (Chapitre III), Madame DL s'est encore montrée capable de réapprendre de nouveaux concepts par une procédure d'apprentissage limitant le nombre d'erreurs (Chapitre IV).

Un premier examen de l'activité cérébrale associée au traitement de connaissances sémantiques spontanément récupérées chez Madame DL, dans une étude en neuroimagerie (IRMf), nous a ensuite permis de mettre en évidence les profils de

redistribution de l'activité cérébrale sous-tendant la récupération spontanée des connaissances sémantiques relatives à des objets manufacturés, des animaux et des végétaux chez Madame DL (Chapitre V). Une seconde étude en neuroimagerie fonctionnelle chez Madame DL nous a enfin permis de mettre en évidence les modifications cérébrales sous-tendant la récupération de connaissances sémantiques induites par un apprentissage intensif des propriétés sémantiques d'objets biologiques (végétaux) et non biologiques (objets manufacturés) (Chapitre VI).

Dans le dernier chapitre, nous discuterons de l'ensemble de nos résultats pour tenter d'en dégager des hypothèses quant aux principes de réorganisation cérébrale sous-tendant la récupération des fonctions sémantiques après lésion cérébrale et nous en préciserons les implications thérapeutiques (Chapitre VII).

PREMIERE PARTIE :
ETAT DE LA QUESTION

CHAPITRE I

LA REORGANISATION FONCTIONNELLE DES SYSTEMES LINGUISTIQUE ET SEMANTIQUE ENDOMMAGES

L'objectif principal de ce chapitre est de clarifier les principes généraux de la réorganisation cérébrale que la littérature rapporte comme sous-tendant la récupération fonctionnelle du système de traitement et de représentation sémantique après une atteinte cérébrale. En raison de la rareté des études dans ce domaine, nous avons commencé par dresser un état des connaissances sur la réorganisation fonctionnelle du système linguistique, pour laquelle les études ont été effectivement plus nombreuses. Etant donné que ces deux systèmes de représentation et de traitement ont des fonctions proches, qu'ils sont tous deux complexes et largement distribués dans le cerveau, on ne peut exclure que leurs processus de réorganisation soient en partie similaires. Bien entendu, nous avons fait auparavant une synthèse des connaissances sur la représentation neurale et cognitive des systèmes linguistique et sémantique chez le sujet sain pour aider à interpréter des modifications neuronales observées chez les sujets cérébro-lésés.

A. LE SYSTEME LINGUISTIQUE : REPRESENTATION NEURALE ET REORGANISATION POST-LESIONNELLE

1. La représentation neurale du système linguistique

Le système de traitement et de représentation linguistique est celui qui permet de produire et de comprendre une infinité de messages dans la langue. Le traitement des mots engage une variété de processus, parmi lesquels on distingue classiquement les processus acoustiques, phonologiques, orthographiques, lexicaux, sémantiques et syntaxiques.

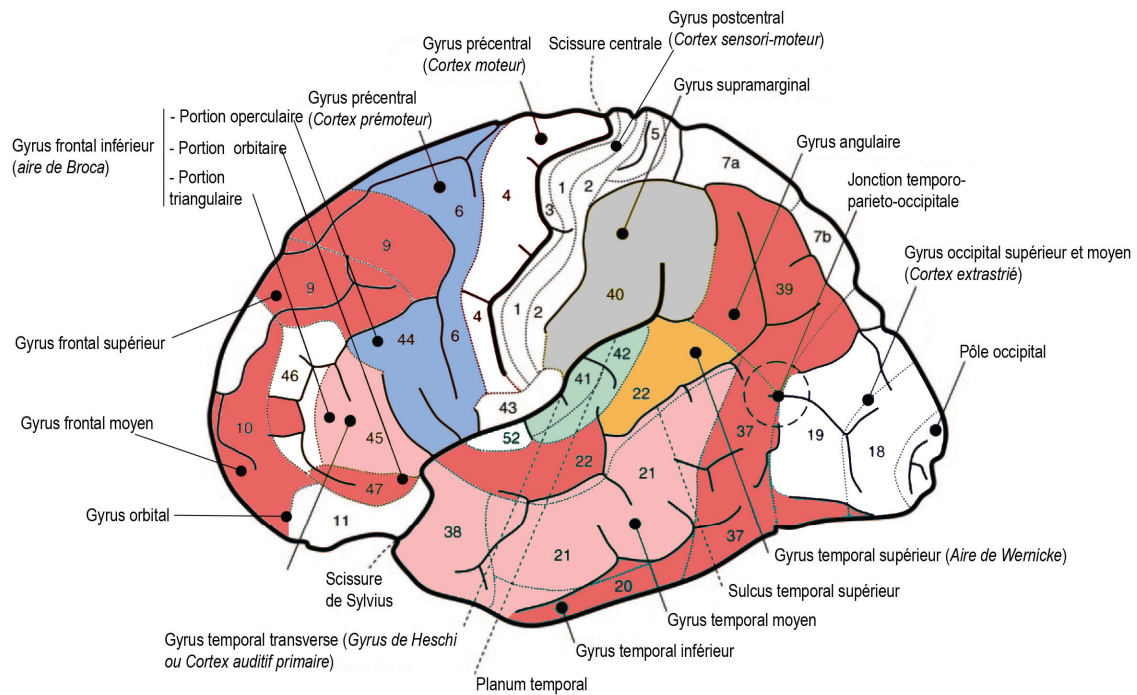
Les études en neuroimagerie qui ont tenté d'identifier chez des sujets sains les réseaux neuronaux impliqués dans ces divers processus (pour une revue de ces études : Binder et Price, 2001 ; Démonet *et al.*, 2005 ; Martin, 2003 ; Price 2000; Vigneau *et al.*, 2006), ont mis en évidence une activité largement distribuée, latéralisée à gauche et qui s'étend bien au-delà des aires classiques de traitement linguistique dites de Broca (GFI gauche) et de Wernicke (GTS gauche).

Des études de neuroimagerie sur le traitement auditif des mots, il nous paraît utile de retenir les éléments suivants :

1. Les processus acoustiques d'analyse spectro-temporale des sons du langage engagent prioritairement l'aire auditive primaire (gyrus temporal transverse ou de Heschl) et le GTS dorsolatéral postérieur de chacun des deux hémisphères (Figure 1.1, couleur verte). Ces régions ont été impliquées dans des tâches sur des stimuli linguistiques et non linguistiques. Ces derniers étaient appariés dans une certaine mesure avec les premiers pour les attributs spectraux et temporaux. Il peut s'agir de tâches d'écoute passive de mots, de pseudomots ou de sons (Mummery *et al.*, 1999 ; Zatorre *et al.*, 1996), de tâches de discrimination acoustique de paires de syllabes ou de sons (Joanisse et Gati, 2003), ou de tâches de détection auditive sur des mots, des mots inversés (Binder *et al.*, 2000), des pseudomots ou des sons (Binder *et al.*, 1997, 2000 ; Vouloumanos *et al.*, 2001).

2. Les processus phonologiques responsables de la représentation et de la manipulation des phonèmes semblent plus particulièrement engager le GTS ventrolatéral et le STS moyens et postérieurs des deux hémisphères malgré une dominance gauche (Figure 1.1, couleur orange). Ces régions ont montré une sensibilité accrue pour les stimuli linguistiques par rapport à des stimuli non linguistiques, notamment dans des tâches d'écoute passive de mots ou de pseudomots (Mummery *et al.*, 1999 ; Zatorre *et al.*, 1992, 1996), dans des tâches de discrimination auditive sur des pseudomots (Binder *et al.*, 2000 ; Liebenthal *et al.*, 2005 ; Vouloumanos *et al.*, 2001) mais aussi dans des tâches de production de mots (Indefrey et Levelt, 2004).

a.



b.

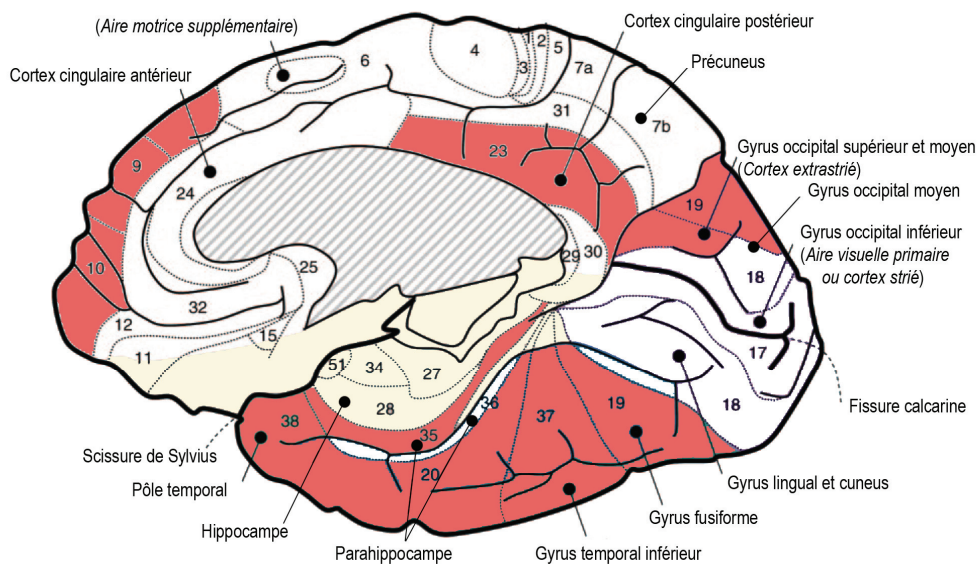


Figure 1.1. Représentation schématique des principales régions engagées dans les traitements linguistiques sur (a) une vue latérale de l'HG et (b) une vue sagittale médiale de l'HD légèrement inclinée sur l'extérieur pour montrer la surface basale du lobe temporal (couleur blanc cassé). Le tissu coupé est hachuré. Les processus acoustiques sont représentés en vert, les processus phonologiques en orange, les processus articulatoires en bleu, les processus sémantiques en rouge. Les zones de recouvrement entre les processus sémantiques et syntaxiques sont représentées en rose ; les processus de maintien de l'information verbale en mémoire de travail sont représentés en gris. Les nombres indiquent les aires de Brodmann. Les localisations anatomiques sont indiquées dans la police standard et les localisations fonctionnelles sont indiquées en italique.

3. Les processus liés à la représentation et à la planification articulatoire semblent engager prioritairement la région frontale postérieure gauche, qui inclut la portion operculaire du GFI, le cortex prémoteur et l'insula¹ (Zatorre *et al.*, 1992, 1996) (Figure 1.1, couleur bleue). Ces aires ont été impliquées dans des tâches de production de mots (Price *et al.*, 1996), de phonèmes (Bookheimer *et al.*, 2000), de syllabes (Wildgruber *et al.*, 2001) et de pseudomots (Wise *et al.*, 2001) ; elles ont également été engagées dans des tâches réceptives lorsque l'accès aux informations segmentales est exigé par la tâche. Il en est notamment ainsi en cas de discrimination auditive sur des pseudomots (Démonet *et al.*, 1992 ; Zatorre *et al.*, 1996) ou en cas de détection auditive de syllabes (Fiez *et al.*, 1995).

4. Les processus sémantiques responsables de l'accès à la signification des mots et aux connaissances déclaratives associées, engagent une mosaïque de régions des deux hémisphères malgré une dominance gauche. Il s'agit notamment du GFI gauche, du gyrus angulaire et des régions temporales moyenne et inférieure latérale et médiale (Figure 1.1, couleurs rouge et rose) dans les deux hémisphères. La représentation neurale de ces processus constitue l'objet principal de notre recherche et sera développée dans la section suivante qui y est précisément consacrée.

Malgré que ces régions aient été régulièrement associées aux traitements sémantiques, on doit reconnaître que les études en neuroimagerie qui ont examiné les traitements sémantiques, ont conduit à des résultats disparates (Binder *et al.*, 2009 ; Devlin *et al.*, 2002b ; Gerlach, 2007 ; Joseph, 2001 ; Price et Friston, 2002). De nombreux facteurs d'ordre méthodologique y ont vraisemblablement contribué. Ils peuvent être liés à la sensibilité des scanners, au type d'analyse effectuée (l'étude porte-t-elle sur tout le cerveau ou sur les régions d'intérêt uniquement ?), au seuil minimal de signification statistique (avec ou sans correction pour les comparaisons multiples). La nature des tâches d'activation, des tâches de contrôle et des stimuli expérimentaux ont également constitué des facteurs sensibles. Ces derniers n'ont par exemple pas toujours été appariés au niveau des variables psycholinguistiques pertinentes, comme la familiarité conceptuelle, la fréquence lexicale ou la complexité visuelle (Devlin *et al.*, 2002 ; Gerlach, 2007). Ces contrôles sont pourtant essentiels : on a rapporté une implication

¹ L'insula est une structure qui n'est pas visible sur la face externe du cerveau ; elle est située dans la profondeur de la scissure de Sylvius et est entièrement recouverte par les lobes frontal, pariétal et temporal.

accrue des régions préfrontales gauches et des zones temporo-occipitales des deux hémisphères pour le traitement sémantique de stimuli qui étaient moins fréquents (Chee *et al.*, 2002 ; Fiez *et al.*, 1999 ; Kronbichler *et al.*, 2004), moins familiers au plan conceptuel (Graves *et al.*, 2007), moins familiers au plan visuel (Buckner *et al.*, 2000 ; Henson *et al.*, 2003 ; van Turrenout *et al.*, 2000, 2003 ; Wagner *et al.*, 2000), moins familiers phonologiquement (Majerus *et al.*, 2005) ou visuellement plus complexes (Moore et Price, 1999).

5. Les processus syntaxiques par lesquels les mots sont combinés n'ont été que très peu étudiés mais ils semblent impliquer un réseau largement distribué (Figure 1.1, couleur rose) qui inclut le GFI et les régions temporales, qu'elles soient antérieures ou postérieures (BA 21/38). La région temporale antérieure gauche semble plus particulièrement engagée dans les processus combinatoires ; elle montre une implication accrue pendant l'écoute passive de phrases par rapport à des listes non structurées de mots (Friedirici *et al.*, 2000 ; Vandenberghe *et al.*, 2002) ou des séquences de sons relatant un même événement mais de manière non verbale (Humphries *et al.*, 2007).

6. Le maintien de l'information verbale en mémoire de travail engagerait particulièrement le gyrus supramarginal gauche (Figure 1.1, couleur grise). Cette région a été activée dans des tâches de détection de phonèmes par rapport à l'écoute passive (Démonet *et al.*, 1994 ; Zatorre *et al.*, 1996) et s'est montrée sensible à la charge en mémoire de travail dans des tâches d'empans de lettres (Cohen *et al.*, 1997 ; Paulesu *et al.*, 1993).

2. Une modélisation cognitive du système linguistique

Hickock *et al.* (2000, 2004, 2007) ont récemment proposé une architecture cognitive d'organisation des traitements linguistiques qui pourrait intégrer les données issues de la neuroimagerie. Ils ont postulé une organisation autour de deux voies, l'une ventrale et l'autre dorsale, par analogie à l'organisation d'autres systèmes sensori-moteurs. A partir des aires auditives primaires et associatives essentiellement gauches, qui seraient dédiées aux traitements acoustiques et phonologiques des stimuli linguistiques, la voie dorsale projetterait dorsopostérieurement dans le cortex pariétal

inférieur (par le gyrus supramarginal notamment) et les régions frontales postérieures dorsales. Elle serait prioritairement impliquée dans les processus d'intégration auditivo-motrice, qui assurent l'interface entre les sons et les représentations articulatoires. La voie ventrale projetterait quant à elle ventrolatéralement sur les gyrus temporaux moyen et inférieur postérieurs gauches. Elle assurerait l'interface entre les sons et la signification. Il est important de rappeler que la localisation anatomique de cette fonction reste approximative et que d'autres chercheurs (Binder *et al.*, 2009 ; Vigneau *et al.*, 2006 ; Hickock et Poeppel, 2000) l'ont parfois localisée dans la région pariétale adjacente qui est le gyrus angulaire. Nous le verrons dans la section dédiée à la représentation neurale du système de traitement sémantique. Les deux voies seraient en interaction permanente et contiendraient des projections bidirectionnelles qui permettraient de sous-tendre les versants tant productif que perceptif des traitements linguistiques (Figure 1.2).

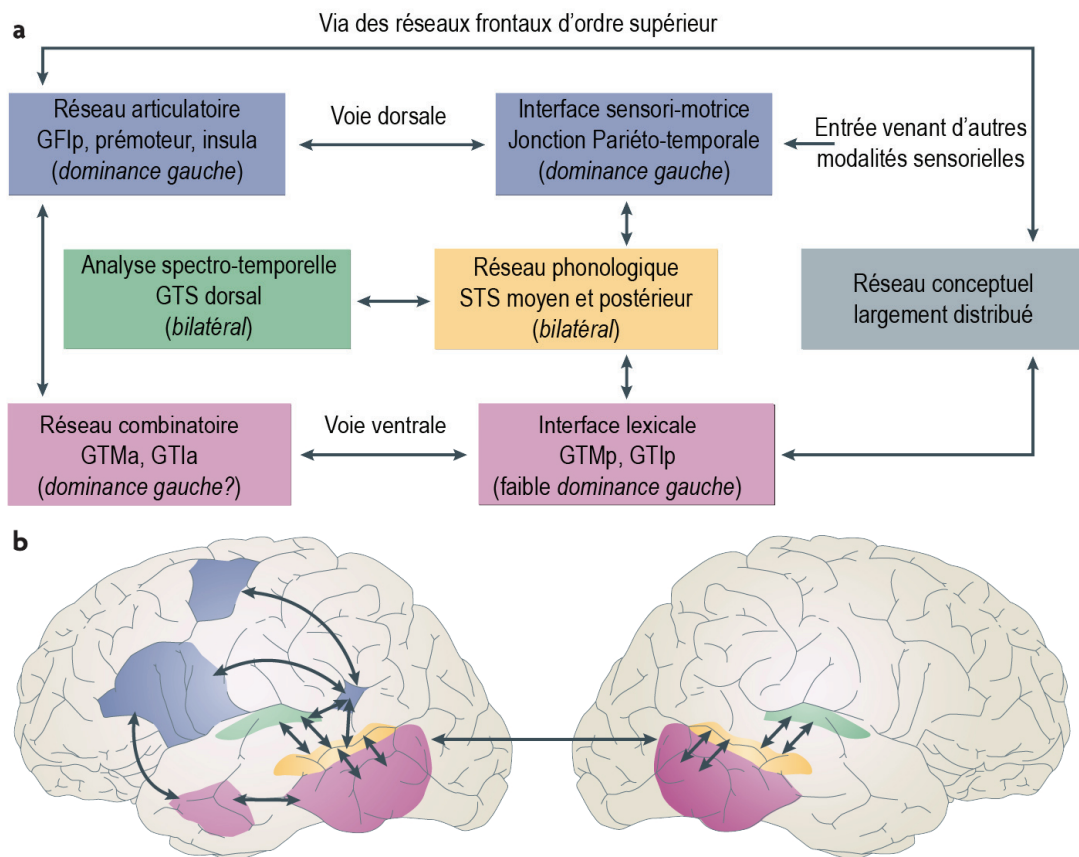


Figure 1.2. Représentation schématique du modèle d'organisation linguistique à deux voies. Abréviations utilisées : GFI = gyrus frontal inférieur ; GTS = gyrus temporal supérieur ; GTM = gyrus temporal moyen ; GTI = gyrus temporal inférieur ; STS = sulcus temporal supérieur ; a = antérieur ; p = postérieur. [Adapté de Hickock *et al.*, 2007].

Ce modèle devrait certes faire l'objet d'examen supplémentaires sur les spécialisations fonctionnelles au sein des voies respectivement dorsale et ventrale. Ainsi, certains ont postulé que les hémisphères gauche et droit interviennent différemment dans les traitements acoustiques d'analyse spectro-temporelle (Boemio et al, 2005 ; Liebenthal *et al.*, 2005) ; d'autres ont avancé une spécialisation des régions antérieures du GTS pour le traitement de l'intelligibilité, définie comme la compréhensibilité du signal ou la capacité à pouvoir le répéter (Scott *et al.*, 2000 ; Nairin *et al.*, 2005). Ces hypothèses font cependant encore l'objet de nombreux débats.

Les connexions anatomo-fonctionnelles au sein de ces deux voies dorsale et ventrale ont été explorées grâce à la technique d'imagerie par tenseur de diffusion (Catani *et al.*, 2002, 2005 ; Saur *et al.*, 2008) et grâce à des analyses de connectivité fonctionnelle (Duffau *et al.*, 2008a, b ; Horwitz *et al.*, 1998). Par exemple, Saur *et al.* (2008) ont effectué leurs analyses de connectivité anatomique par la technique d'imagerie par tenseur de diffusion, à partir de la réalisation en IRMf de deux tâches linguistiques supposées privilégier l'une ou l'autre voie. Une tâche de répétition de pseudomots par rapport à des mots, qui devrait surtout dépendre de la voie dorsale, a permis de montrer que les régions du GTS antérieur et postérieur gauche étaient directement connectées aux régions frontales dorsales, par le faisceau arqué et le faisceau longitudinal supérieur et moyen (Figure 1.3). En revanche, une tâche de compréhension de phrases par rapport à des pseudophrases supposées dépendre de la voie ventrale, a mis en évidence un large réseau bilatéral fronto-temporal au sein duquel le GTM et le GTI étaient connectés à la partie ventrale du GFI par la capsule extrême ainsi que le faisceau longitudinal moyen et inférieur.

En résumé, le système linguistique engage un réseau largement distribué, latéralisé à gauche et représenté autour de deux voies principales. La voie dorsale est impliquée dans les processus d'intégration auditivo-motrice et relierait le GTS à la région préfrontale dorsale par le gyrus supramarginal notamment ; la voie ventrale est impliquée dans l'accès à la signification et relierait le GTS à la région préfrontale ventrale par les gyrus temporaux moyen et inférieur antérieurs notamment.

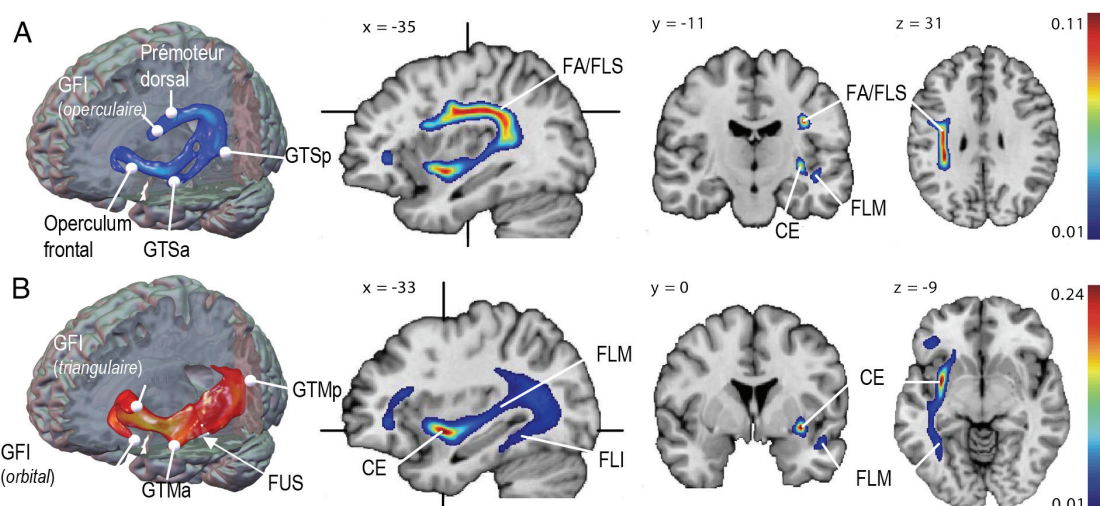


Figure 1.3. Réseaux de fibres qui sous-tendent a) la répétition de pseudomots et b) la compréhension de phrases, et qui ont été mis en évidence à partir des connexions moyennées sur 33 sujets. Les lignes pleines indiquent l'endroit de section des coupes coronales et axiales. Abréviations utilisées : GFI = gyrus frontal inférieur ; GTS = gyrus temporal supérieur ; GTM = gyrus temporal moyen ; FUS = fusiforme ; a = antérieur ; p = postérieur. CE = capsule extrême ; FA/FLS = faisceau arqué/faisceau longitudinal supérieur ; FLM = faisceau longitudinal moyen ; FLI = faisceau longitudinal inférieur ; a = antérieur ; p = postérieur. [Adapté de Saur *et al.*, 2008].

3. La réorganisation fonctionnelle du système linguistique

La réorganisation fonctionnelle du système linguistique après une lésion cérébrale a suscité un intérêt considérable depuis plus d'un siècle (pour une revue des études sur la question: Crosson *et al.*, 2007 ou Marsh et Hillis, 2006). L'essentiel du débat a porté sur la question de la contribution de l'HG *versus* l'HD dans le processus de récupération fonctionnelle. Les premières recherches remontent déjà à la seconde moitié du 19^{ème} siècle : grâce à de nombreuses preuves cliniques, on a découvert qu'après une lésion de l'HG, le langage pouvait se réorganiser dans l'HD malgré sa forte dominance gauche chez les sujets sains. Certains patients qui avaient bien récupéré d'une aphasia à la suite d'une lésion gauche, ont ainsi présenté une nouvelle détérioration à la suite d'une seconde lésion dans l'HD (Barlow, 1877 ; Basso *et al.*, 1989 ; Gowers, 1887 ; Willmes et Poeck, 1993).

Le débat sur la contribution de l'HD et de l'HG a continué avec l'avènement des études en neuroimagerie. L'accumulation des preuves dans ce domaine a permis de

démontrer que les deux hémisphères contribuent à la réorganisation fonctionnelle du système linguistique et que leur implication varie selon les circonstances (Crosson *et al.*, 2007 ; Marsh et Hillis, 2006).

a. Les changements d'activité cérébrale

Les études qui ont examiné chez des patients aphasiques les réseaux neuronaux impliqués dans des tâches linguistiques révèlent une redistribution bihémisphérique qui inclut prioritairement les régions de l'HG normalement engagées dans les fonctions, ainsi que leurs homologues droits.

Weiller *et al.* (1995) sont les premiers à avoir étudié en TEP l'activité cérébrale chez six patients aphasiques pendant des tâches linguistiques, à savoir, la génération silencieuse de verbes à partir de noms présentés oralement et la répétition silencieuse de pseudomots. Ces deux tâches d'activation étaient contrastées à une période de repos pendant laquelle les sujets étaient invités à 'vider leurs pensées'. Au moment de l'étude, les patients avaient bien récupéré d'une aphasie de Wernicke (de cinq mois à douze ans s'étaient écoulés depuis l'accident) dans le contexte d'un AVC ischémique. Ceux-ci présentaient des lésions variées mais qui, dans tous les cas, affectaient l'aire de Wernicke ainsi que de larges portions du GTM, du gyrus angulaire et du faisceau arqué gauche. Les patients étaient capables de réaliser les deux tâches d'activation correctement bien que pour la génération de verbes, leurs performances étaient inférieures à celles de six sujets contrôles impliqués dans la même tâche.

Les analyses ont mis en évidence une activité accrue chez les patients dans les régions des hémisphères gauche et droit engagées par les sujets sains et épargnées par la lésion (comme par exemple, l'aire de Broca, son homologue droit et le GTS postérieur droit), et ce, quelle que soit la tâche d'activation. La génération de verbes a par ailleurs révélé une implication bilatérale du cortex préfrontal chez les patients par rapport aux sujets sains qui montraient eux, une latéralisation gauche. On peut penser que l'activité frontale reflétait les processus accrus de contrôle chez les patients.

Le phénomène de redistribution bihémisphérique impliquant prioritairement les aires spécialisées dans les fonctions linguistiques a été confirmé pour d'autres groupes de patients soumis à un paradigme d'activation similaire (Rosen *et al.*, 2000 ; Warburton *et al.*, 1999). Néanmoins, les analyses individuelles d'activité cérébrale menées dans

ces études se sont révélées très informatives. Chez les patients, elles ont permis de mettre en évidence le rôle crucial des régions périlésionnelles dans le processus de réorganisation linguistique (Figure 1.4) : les patients qui présentaient des activations périlésionnelles ont montré une meilleure récupération des habiletés linguistiques (Warburton *et al.*, 1999). Chez les sujets sains, les analyses individuelles ont permis de clarifier le statut fonctionnel des structures impliquées chez les patients : les régions engagées par les patients se sont révélées l'être de manière occasionnelle chez les sujets sains.

Cette redistribution bihémisphérique dans les aires de traitement linguistique a encore été confirmée dans d'autres paradigmes d'activation, comme la répétition de mots (Heiss *et al.*, 1999 ; Ohyama *et al.*, 1996), la fluence sémantique ou phonologique (Perani *et al.*, 2003), la décision sémantique sur des mots et des images (Winhuisen *et al.*, 2005, 2007), le jugement de rimes sur des mots écrits (Calvert *et al.*, 2000), l'association sémantique sur des mots écrits (Price *et al.*, 1999) ou encore l'écoute passive de phrases (Crinion et Price, 2005).

Il est cependant important de constater que les changements d'activité cérébrale ont été dans la majorité des études chez les patients identifiés à partir de tâches d'activation qui se sont révélées difficiles pour les patients. Ceux-ci montraient régulièrement des performances inférieures à celles des sujets sains (Abo *et al.*, 2004 ; Cardebat *et al.*, 2003, Rosen *et al.*, 2000 ; Warburton *et al.*, 1999 ; Weiller *et al.*, 1995). Dans ce contexte, on ne peut exclure que la difficulté des tâches d'activation ait partiellement biaisé la comparaison des profils d'activité cérébrale entre les patients et les sujets sains.

Il a en effet été démontré que la difficulté de la tâche influence la nature des activations en neuroimagerie. Fridriksson et Morrow (2005) ont ainsi étudié en IRMf chez quatre patients aphasiques, les effets de la difficulté en manipulant la vitesse de présentation des stimuli dans une tâche de vérification mot/image. Lorsque les stimuli étaient présentés à des vitesses plus élevées, les aphasiques montraient des performances inférieures au niveau de vitesse basse et une augmentation de l'intensité et de l'étendue de l'activité cérébrale dans les régions homologues droites à celles de Broca et de Wernicke. Des effets neuronaux similaires ont été observés chez quatre sujets sains impliqués dans la même tâche malgré qu'aucune différence

comportementale n'ait été signalée dans ce groupe selon la vitesse de présentation des stimuli.

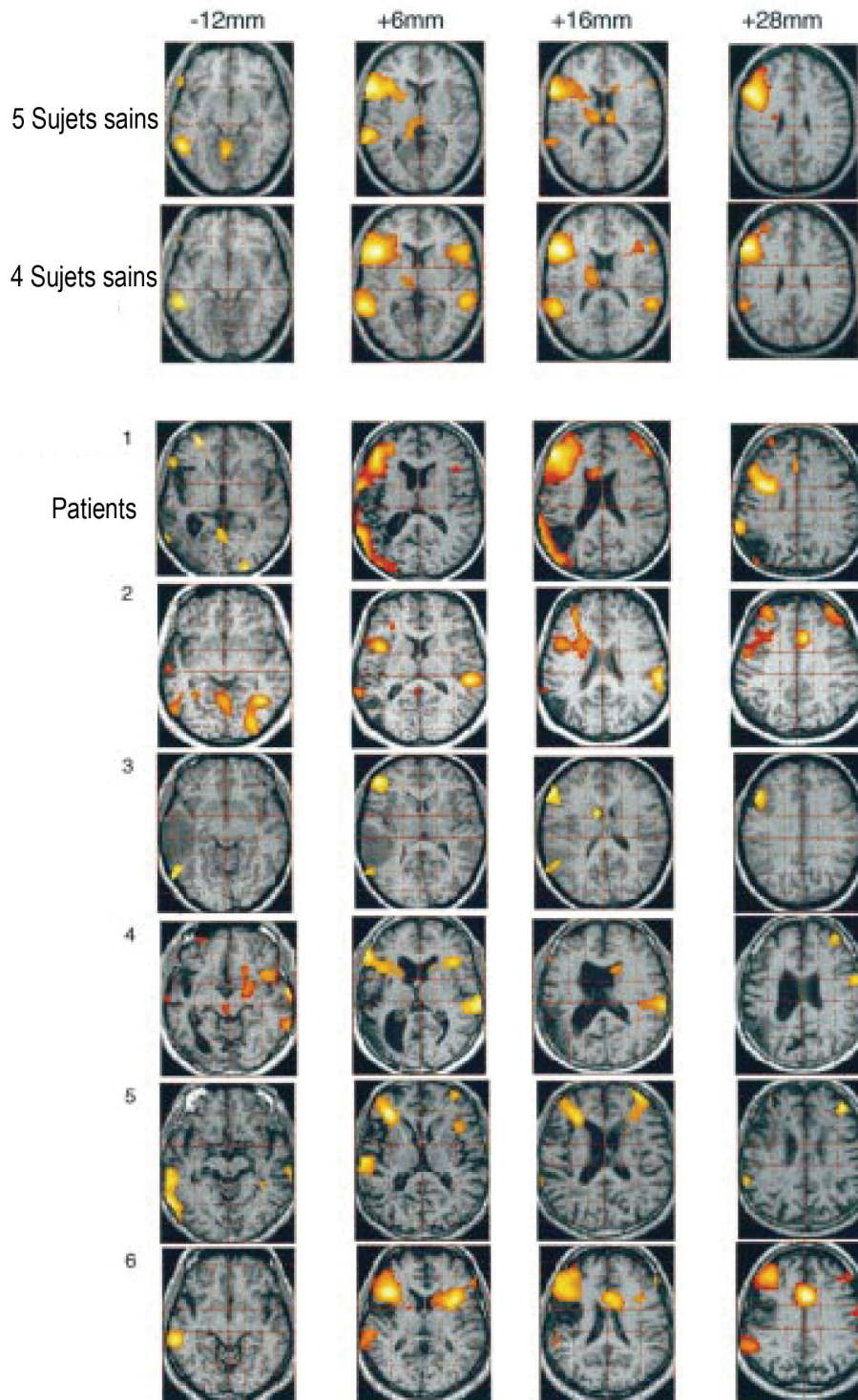


Figure 1.4. Les régions activées par les sujets sains et les six patients pendant la tâche de génération de verbes sont représentées sur quatre coupes axiales du cerveau. L'HG est représenté à gauche. Les sujets sains ont été séparés en deux groupes (de 5 et 4 sujets respectivement) en fonction de leur profil individuel d'activation ; chaque patient est représenté par un numéro. [Adapté de Warburton *et al.*, 1999].

Une autre faiblesse commune à ces études est le manque de comparaison statistique directe entre l'activité cérébrale des patients et celle des sujets sains. Les analyses d'activité ont souvent été effectuées à partir de la comparaison descriptive des activités cérébrales chez les patients et les sujets sains (Abo *et al.*, 2004 ; Warburton *et al.*, 1999 ; Weiller *et al.*, 1995). Cela rend très délicates les interprétations dès lors que des différences d'activité à partir de l'inspection visuelle pourraient s'avérer non significativement différentes d'un point de vue statistique. Inversement, on ne peut exclure que des différences d'activité n'aient pas été visibles sur inspection visuelle mais pourraient avoir émergé dans les analyses statistiques.

Enfin, les analyses cognitives des déficits présentés par les patients sont souvent restées très sommaires, ne s'en tenant d'ailleurs qu'à la description sémiologique des troubles phasiques ; les analyses cognitives des déficits semblent pourtant primordiales pour éclairer l'interprétation des activités cérébrales.

En marge de l'engagement des aires de traitement linguistique dans le processus de récupération fonctionnelle, Grabowski *et al.* (2003) ont suggéré la nécessité d'envisager un troisième type de modification neuronale qui pourrait sous-tendre la récupération fonctionnelle quand les aires linguistiques ne sont pas actives, à savoir le recours à des régions de traitement sensoriel de plus bas niveau. La question reste cependant ouverte de savoir si un tel mécanisme est généralisable aux cas de pathologies brutales comme les AVC ou les encéphalites herpétiques puisque les patients étudiés par Grabowski *et al.* (2003) étaient tous épileptiques chroniques. Grabowski *et al.* (2003) ont ainsi observé les activités cérébrales pendant une tâche de dénomination de personnes familières en TEP chez huit patients épileptiques ayant subi une lobectomie de la portion polaire du lobe temporal gauche, ainsi que chez vingt sujets sains.

La comparaison de l'activité cérébrale observée chez les patients avec celle relevée chez les sujets sains appariés (au niveau des habiletés de dénomination) a révélé une activité accrue chez les sujets sains dans les régions normalement impliquées pour la fonction, à savoir le GTS antérieur gauche pourtant épargné chez tous les patients, le pôle temporal droit, le cortex frontal médial et le gyrus cingulaire antérieur gauche ; les patients recrutaient en revanche davantage les régions occipitales antérolatérales gauches et médiales (Figure 1.5).

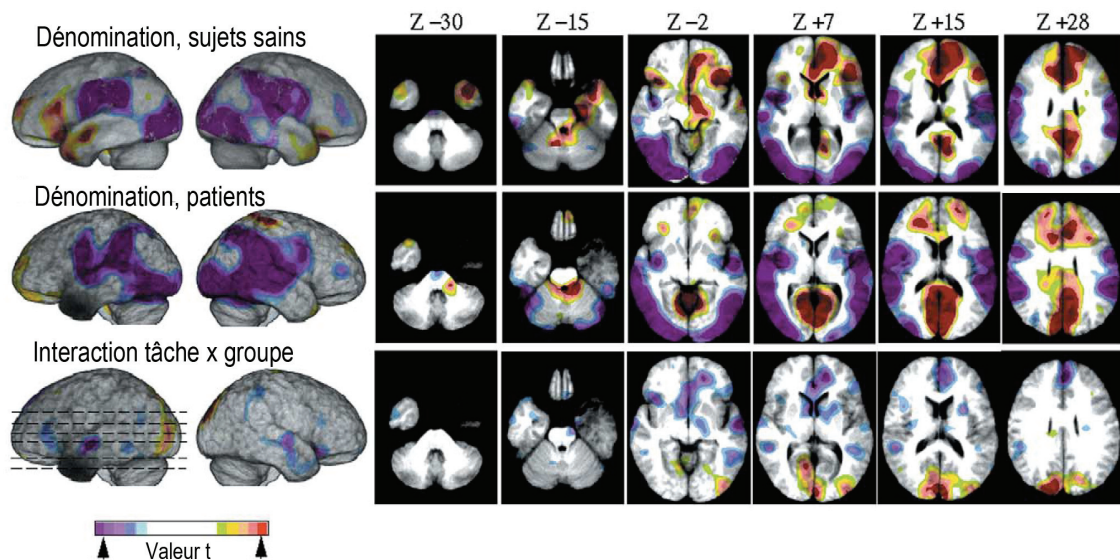


Figure 1.5. Effets de la tâche de dénomination pour le groupe de sujets sains appariés au niveau de performance des patients (ligne supérieure) et pour le groupe de patients (ligne intermédiaire). La ligne inférieure présente les résultats de l'interaction entre le groupe et la tâche. Dans cette dernière analyse, les couleurs les plus rouges du spectre reflètent l'activité accrue chez les patients par rapport à celle relevée pour les sujets sains. [Adapté de Grabowski *et al.* (2003)].

Ces données ont été corroborées par les analyses individuelles des patients : celles-ci ont confirmé l'absence d'activité dans les régions périlésionnelles (désactivation régulière) et homologues droits mais le recrutement accru des régions occipitales gauches chez tous les patients signant des traitements visuels plus intensifs.

b. Le statut fonctionnel des changements d'activité cérébrale

Le statut fonctionnel de l'HG par rapport à l'HD dans le processus de récupération des fonctions linguistiques a fait l'objet d'un important débat. Un grand nombre d'études soutiennent l'hypothèse 'hiérarchique' de la réorganisation fonctionnelle : lors de l'engagement des aires de traitement linguistique gauches, les capacités de récupération des patients seraient meilleures qu'en cas d'implication de leurs homologues droits (Cao *et al.*, 1999 ; Heiss *et al.*, 1999, 2006 ; Karbe *et al.*, 1998 ; Rosen *et al.*, 2000 ; Thiel *et al.*, 2005 ; Warburton *et al.*, 1999 ; Winhuisen *et al.*, 2005).

Cette hypothèse a été explicitement avancée par Heiss *et al.* (1999) à partir de l'examen longitudinal de l'activité cérébrale de traitement linguistique observée chez vingt-trois patients aphasiques présentant des lésions temporales, frontales ou sous-corticales dans le contexte d'un AVC. Ils ont été soumis, deux et huit semaines après

l'accident, à des tâches de répétition orale de mots en TEP et une tâche de type Token Test² hors scanner.

L'amélioration des performances au Token Test, plus importante chez les patients frontaux et sous-corticaux, a été principalement associée à l'engagement accru du GTS gauche. En revanche, le groupe de patients temporaux, qui a présenté une moins bonne récupération linguistique, a montré à la seconde session un engagement accru du GTS droit et du gyrus précentral dans les deux hémisphères.

Sur base de ces données, les auteurs ne voient ainsi une possibilité de récupération complète des habiletés linguistiques qu'en cas de restauration de l'activité temporale gauche. Tant que ces structures ne sont pas fonctionnelles, certaines aires – comme les régions homologues droites – pourraient compenser mais risqueraient de conduire à un déficit linguistique persistant.

Il a été avancé que l'augmentation d'activité dans les aires de traitement linguistique gauches refléterait la restauration de l'activité normale dans des régions non endommagées par la lésion. Le recrutement accru des régions homologues droites serait en revanche la conséquence de la perte de l'inhibition normalement active dans l'HG, qui induirait une interaction compétitive et donnerait ainsi lieu à un déficit linguistique persistant (Rosen *et al.*, 2000). Cette hypothèse de la désinhibition transcaleuse dans l'HD a été avancée sur base de deux arguments principaux (Rosen *et al.*, 2000). D'une part, la présence régulière d'une telle activité anormale droite à des stades aigus de récupération ne permet pas d'envisager la possibilité de nouvelles routes synaptiques. D'autre part, la présence de cette activité chez certains sujets sains suggère qu'elle peut être présente dans les traitements linguistiques normaux malgré qu'elle est le plus souvent inhibée par l'HG dans cette population.

L'hypothèse hiérarchique de la réorganisation fonctionnelle a été confirmée dans d'autres paradigmes de production, comme la génération de verbes (Warburton *et al.*, 1999), la lecture de pseudomots (Rosen *et al.*, 2000), la dénomination orale d'images (Cao *et al.*, 1999), ou le langage spontané (Naeser *et al.*, 2005). Elle a également été renforcée par des études en TMS avec des patients qui présentaient des lésions et des

² Le Token Test (de Renzi et Vignolo, 1962) est un test de compréhension de commandes verbales de difficulté sémantique et syntaxique croissantes. Les instructions requièrent la manipulation d'un ou plusieurs jetons qui varient selon la forme (ronde ou carrée), la taille (petite ou grande) et la couleur (rouge, jaune, verte, bleue et blanche). Une instruction verbale pourrait être par exemple : « Touchez le rectangle vert ».

aphasies mixtes (Winhuisen *et al.*, 2005, 2007). A titre d'exemple, Winhuisen *et al.* (2007) ont démontré dans une tâche de génération de verbes que les patients qui présentaient un effet TMS latéralisé à gauche, à savoir une augmentation des temps de réponse suite à la stimulation de l'aire de Broca gauche, montraient de meilleures performances à la tâche que ceux qui présentaient un effet TMS dans la région homologue droite (Figure 1.6).

Néanmoins, même si les preuves en faveur de l'hypothèse hiérarchique des profils de réorganisation fonctionnelle ne sont pas négligeables, on est contraint d'admettre qu'elle est insuffisante. De nombreuses données sont difficilement compatibles avec cette hypothèse. Les régions homologues droites peuvent s'avérer cruciales dans certains contextes (Abo *et al.*, 2004 ; Cardebat *et al.*, 2003 ; Crinion *et al.*, 2005 ; de Boissezon *et al.*, 2005 ; Sharp *et al.*, 2004 ; Leff *et al.*, 2002 ; Noppeney *et al.*, 2005 ; Thulborn *et al.*, 1999 ; Saur *et al.*, 2006 ; Sonty *et al.*, 2003 ; Thiel *et al.*, 2001, 2005, 2006).

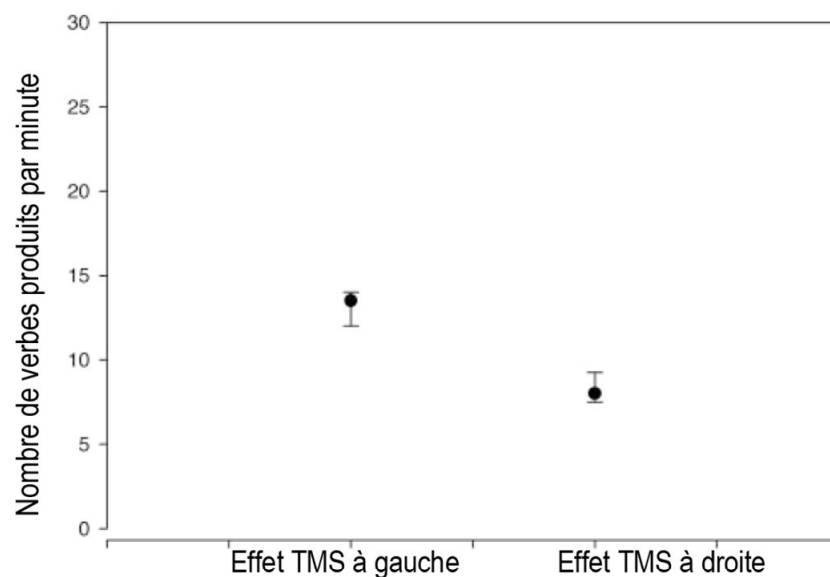


Figure 1.6. Les patients qui ne présentaient pas d'effet TMS dans le GFI droit produisaient significativement plus de verbes par minute que ceux qui en présentaient un (test des signes : $p < 0.05$).

Par exemple, l'HD semble détenir un rôle crucial dans la récupération des fonctions linguistiques réceptives par rapport aux fonctions expressives (Crinion *et al.*, 2005 ; Sharp *et al.*, 2004 ; Leff *et al.*, 2002 ; Noppeney *et al.*, 2005 ; Thulborn *et al.*, 1999). Sharp *et al.* (2004) ont ainsi montré le rôle primordial de la région temporale inférieure droite, qui inclut le gyrus fusiforme, dans la récupération des fonctions de perception auditive. Ils ont examiné en TEP l'activité cérébrale chez neuf patients qui

avaient présenté des déficits de perception auditive suite à une lésion dans le GTS postérieur gauche. Dans une tâche d'association sémantique de type 'Test des Pyramides et des Palmiers' (Howard et Patterson, 1992) avec des mots présentés auditivement, les patients n'ont montré aucune activité temporale gauche, contrairement aux sujets sains qui ont révélé une activité bilatérale dans le gyrus temporal inférieur avec une forte dominance gauche. Des corrélations positives ont été observées chez les patients, entre le nombre de réponses correctes à la tâche d'activation et l'activité du GTI droit. Malgré que la tâche d'activation soit de nature sémantique, l'engagement du gyrus temporal inférieur droit semble lié à la récupération des traitements perceptifs endommagés chez les patients, puisque des activations similaires ont été constatées chez des sujets sains soumis à la même tâche mais pour qui les mots étaient rendus perceptiblement dégradés malgré qu'ils restaient intelligibles.

Le rôle de l'HD dans la récupération des fonctions linguistiques réceptives a également été appuyé par les résultats de Crinion *et al.* (2005). Les performances des patients aphasiques à un test de compréhension de phrases auditives hors scanner étaient positivement corrélées avec l'activité dans la région antérieure du GTS droit pendant une tâche d'écoute passive de phrases par rapport à des mots inversés, que les patients présentent ou non des lésions temporales gauches. En revanche, seuls les patients qui présentaient des lésions en dehors des aires temporales ont aussi montré des corrélations positives dans les aires correspondantes de l'HG, ce qui suggère par ailleurs que la localisation des lésions et les déficits fonctionnels qui en dépendent, peuvent également moduler les profils de réorganisation (Figure 1.7).

L'impact de la localisation de la lésion sur la redistribution d'activité cérébrale a encore été démontré dans d'autres tâches linguistiques : dans des tâches de production comme la répétition (Abo *et al.*, 2004), la génération de mots (de Boissezon *et al.*, 2005) ou la lecture de phrases (Thulborn *et al.*, 1999) et dans des tâches réceptives d'écoute passive de mots (Leff *et al.*, 2002).

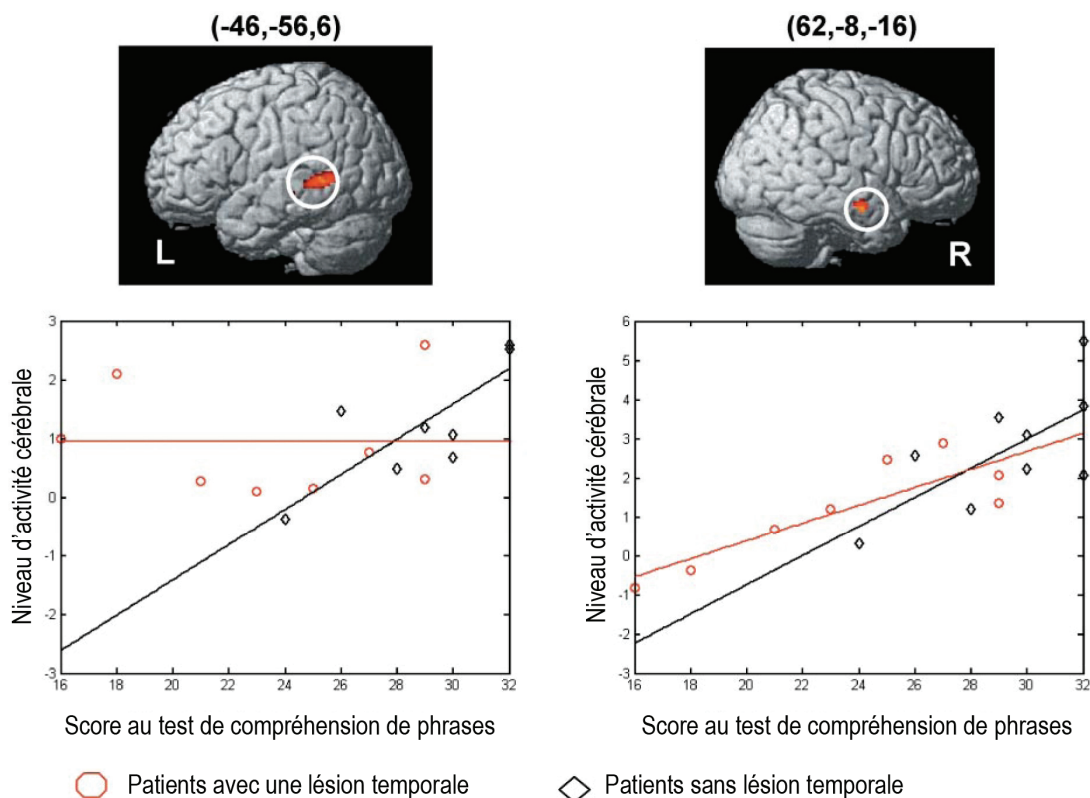


Figure 1.7. Illustration des régions du GTS gauche et droit dont l'activité augmente avec le score de compréhension de phrases. Sur les graphes, l'axe X représente les scores individuels des patients au test de compréhension de phrases ; l'axe Y indique le niveau d'activité moyen pour les phrases par rapport à la ligne de base. Dans l'HD, il y a une corrélation positive significative pour les patients avec ou sans lésion temporale (ligne noire, $r = 0.47$; ligne rouge, $r = 0.73$). Dans l'HG, la corrélation n'est significative que chez les patients sans lésion temporale (ligne noire, $r = 0.66$). [Adapté de Crinion *et al.*, 2005].

Certaines études suggèrent encore que la contribution de l'HG par rapport à celle de l'HD fluctue dans le temps (Cardebat *et al.*, 2003 ; de Boissezon *et al.*, 2005 ; Fernandez *et al.*, 2004 ; Heiss *et al.*, 1999 ; Saur *et al.*, 2006). Saur *et al.* (2006) sont en fait les seuls qui aient mis ce phénomène en évidence à trois phases de récupération ; les autres études longitudinales s'étant limitées à deux phases. Saur *et al.* (2006) ont examiné en IRMf quatorze patients présentant des aphasies et des lésions fronto-temporo-pariétales variées au stade aigu (de zéro à quatre jours après l'accident), subaigu (deux semaines après l'accident) et chronique (de quatre à douze mois après l'accident) de récupération.

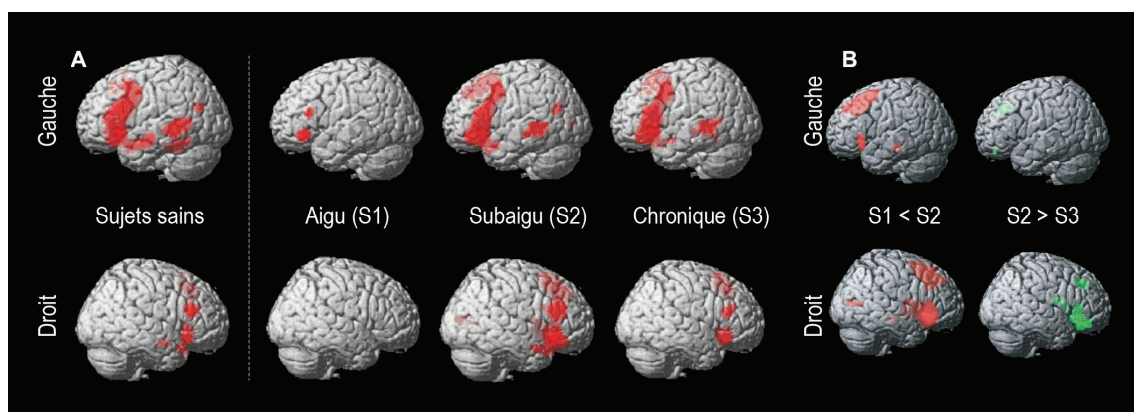


Figure 1.8. (A) Les trois phases de réorganisation linguistique: activité linguistique dans le groupe de sujets sains et de patients aphasiques aux stades aigu, subaigu et chronique de l'AVC. Les régions en rouge représentent tous les voxels qui sont significatifs à $P < 0.05$ (corrigé pour les comparaisons multiples). (B) Les régulations ascendantes (en rouge) ou descendantes (en vert) dans le réseau linguistique. Comparaison directe de la Session 1 < Session 2 ($P < 0.05$ corrigé) et Session 2 > Session 3 ($P < 0.05$ non corrigé) ; S = Session [Adapté de Saur *et al.* (2006)].

Les comparaisons directes d'activité cérébrale chez les patients et les sujets sains soumis à une tâche auditive de détection de violations sémantiques de phrases, ont révélé en phase aigüe une activité restreinte à la région de Broca chez les patients. Chez les sujets sains, une activité bilatérale accrue a été mise en évidence, qui incluait les aires de traitement linguistique fronto-temporales et occipitales-pariétales (Figure 1.8). A l'inverse, en phase subaigüe, l'activité hémisphérique droite était accrue chez les patients dans le GFI et l'aire motrice supplémentaire. En phase chronique, le réseau s'est normalisé chez les patients. Des analyses corrélationnelles effectuées entre l'amélioration des performances linguistiques dans des tâches standardisées et les changements d'activité au stade subaigu ont mis en évidence le rôle crucial de l'activité frontale droite : le GFI, l'insula et l'aire motrice supplémentaire ont été impliqués. Par contre, les autres analyses n'ont pas montré de résultats significatifs. Saur *et al.* (2006) ont postulé que la troisième phase, dite de normalisation, était restreinte aux seuls cas de patients capables d'encore présenter une activité périlésionnelle. Les patients avec des lésions gauches étendues seraient eux, limités au stade subaigu de réorganisation pour lequel la contribution de l'HD resterait nécessaire afin de compenser les fonctions déficitaires. L'influence inhibitrice de l'HG resterait dans ce cas absente.

Les données longitudinales des autres études (Cardebat *et al.*, 2003 ; Fernandez *et al.*, 2004) sont globalement compatibles avec le modèle de Saur *et al.* (2006) mais la variabilité de leurs résultats suggère que le modèle de Saur *et al.* (2006) est trop simpliste et sous-spécifié. Il ne propose pas de prédictions fortes sur les intervalles de

temps entre les phases, le niveau de performance associé à chaque phase, ou les structures cérébrales responsables des améliorations comportementales. Fernandez *et al.* (2004) ont également montré que la nature de la tâche d'activation interagit avec les modifications neuronales dans le temps. Ceci indique encore que le modèle de Saur *et al.* (2006) est difficilement généralisable à d'autres fonctions linguistiques. Les améliorations comportementales à la seconde session du patient PL qui présentait une aphasie de conduction, ont été associées à une augmentation d'activité dans le GTS gauche pour une tâche de catégorisation sémantique. La tâche de rimes était associée en revanche à une augmentation d'activité bihémisphérique dans les régions temporales périlésionnelles et dans les régions préfrontales droites.

En définitive, on peut retenir de ces études que la récupération fonctionnelle des traitements linguistiques après une lésion cérébrale repose sur deux types fondamentaux de modification fonctionnelle, à savoir, l'engagement accru des régions de l'HG impliquées dans les fonctions linguistiques normales et celui des aires homologues dans l'HD. Celles-ci concernent notamment les régions du GFI, du GTM et du GTS ainsi que le gyrus pariétal inférieur. L'HD s'est révélé crucial dans certains contextes, notamment pour la récupération des fonctions linguistiques réceptives, en cas de lésion temporale gauche étendue ainsi qu'en phase subaiguë de réorganisation fonctionnelle. Un troisième type de modification neuronale susceptible de sous-tendre la récupération fonctionnelle a dû néanmoins être envisagé chez les patients épileptiques notamment, à savoir l'engagement d'aires de traitement de plus bas niveau qui ne sont pas directement associées aux fonctions linguistiques.

B. LE SYSTEME SEMANTIQUE : REPRESENTATION NEURALE ET REORGANISATION POST-LESIONNELLE

1. La représentation neurale du système sémantique

Un bon nombre d'études se sont intéressées à la représentation du système sémantique. Lichteim (1885) fut le premier à suggérer une séparation physique des

différentes composantes du système sémantique (Figure 1.9) et à reconnaître au système sémantique son caractère diffus et interconnecté.

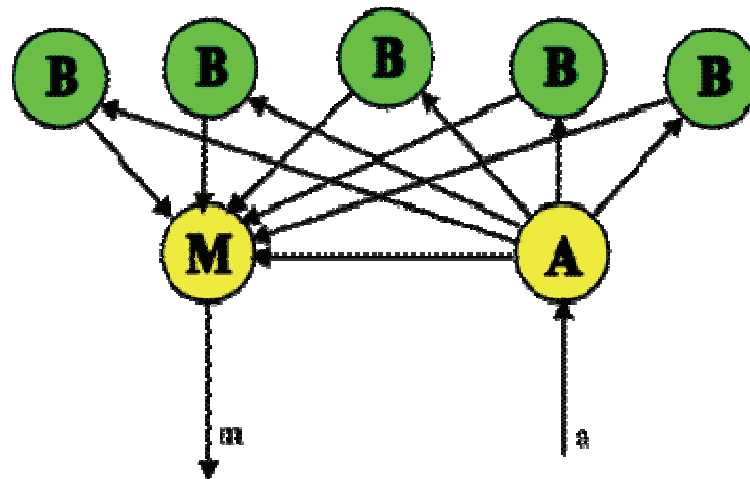


Figure 1.9. Illustration du modèle du système sémantique proposé par Lichtheim (1885) tel qu'il a été redessiné par Smith *et al.* (1996) à partir des planches originales (p. 478, Figure 7). Abréviations utilisées : A = centre acoustique ; B = centre conceptuel ; M = centre moteur.

Depuis lors, trois types de recherches ont contribué à l'avancement des connaissances sur l'organisation du système sémantique : les études en neuropsychologie cognitive se sont attachées à la description approfondie de patients cérébro-lésés présentant des déficits sémantiques (Caramazza et Mahon, 2003) ; les études lésionnelles ont cherché à associer des déficits cognitifs à des localisations cérébrales particulières ; les études en neuroimagerie fonctionnelle auprès de sujets sains impliqués dans des tâches sémantiques ont cherché à identifier les réseaux neuronaux associés à ces traitements (Binder *et al.*, 2009 ; Vigneau *et al.*, 2006).

Nous verrons que ces trois types de recherches se sont révélées largement complémentaires. Une mosaïque d'aires fonctionnelles a pu être mise en évidence : certaines aires ont été impliquées dans les traitements sémantiques indépendamment du domaine de connaissances engagé, d'autres l'étaient plus particulièrement dans le traitement de certains domaines comme les animaux, les végétaux ou les objets manufacturés.

a. Les traitements sémantiques indépendants des catégories d'objets

Trois régions ont été associées de manière significative aux traitements sémantiques indépendamment de la catégorie d'objets. Il s'agit de ces traitements qui ont été engagés quels que soient la catégorie d'objets impliquée dans les tâches. Les régions principalement concernées sont, dans l'HG, la région angulaire, la région temporale antérieure latérale et le GFI (Binder *et al.*, 2009 ; Vigneau *et al.*, 2006).

L'implication de la région angulaire (BA 39, Figure 1.1) dans les traitements sémantiques a été initialement suggérée par l'examen de patients cérébro-lésés qui présentaient une aphasie transcorticale sensorielle. Ces patients manifestaient généralement des déficits sémantiques dans des tâches relevant des modalités auditive ou écrite et cela, suite à des lésions postérieures autour de la jonction temporo-pariéto-occipitale gauche (Alexander *et al.*, 1989 ; Damasio, 1991 ; Hart et Gordon, 1990 ; Kertesz *et al.*, 1982). L'étendue de ces lésions a cependant rendu approximative l'identification des structures responsables de ces déficits sémantiques.

Les études en neuroimagerie fonctionnelle ont permis de préciser les structures impliquées. Le gyrus angulaire des deux hémisphères, malgré une forte dominance gauche (Binder *et al.*, 2009 ; Démonet *et al.*, 1992 ; Vigneau *et al.*, 2006), a été impliqué dans diverses tâches nécessitant un accès à la sémantique, comme la lecture de mots (Price *et al.*, 1996 ; Mechelli *et al.*, 2007), la dénomination orale d'images (Mechelli *et al.*, 2007) ou encore les décisions sémantiques sur des mots présentés auditivement (Binder *et al.*, 1997) ou visuellement (Price *et al.*, 1997). Des tâches d'associations sémantiques sur des mots et des images ont également été concernées (Vandenberghe *et al.*, 1996). Vu la proximité de la région angulaire avec les aires associatives visuelles, spatiales, auditives et somatosensorielles, il a été postulé qu'elle assurait l'interface entre la représentation sensorielle des mots ou des objets et leurs significations (Hickock et Poeppel, 2000 ; Vigneau *et al.*, 2006).

L'implication de la région temporale antérieure latérale des deux hémisphères (BA 20/21/38, Figure 1.1) - et plus particulièrement au niveau des gyrus moyen et inférieur - dans les traitements sémantiques a été surtout mise en évidence par l'examen de patients atteints d'une démence sémantique. Ces derniers présentaient une atrophie progressive de ces régions (Hodges *et al.*, 1992 ; Jefferies et Lambon Ralph, 2006 ; Lambon Ralph *et al.*, 2007 ; Mummery *et al.*, 2000 ; Rogers *et al.*, 2004, 2006 ;

Snowden *et al.*, 1989) et une perte graduelle des connaissances sémantiques. Ils montraient des difficultés dans diverses tâches qui exigent l'accès aux connaissances sémantiques comme la dénomination d'images, la vérification mot-image, la catégorisation sémantique, ou encore le dessin (Bozeat *et al.*, 2000 ; Hodges *et al.*, 1995 ; Jefferies et Lambon Ralph, 2006). Les autres composantes linguistiques (phonologique et syntaxique), la mémoire et l'attention étaient relativement préservées.

L'implication de la région temporale antérieure a également été rapportée de manière significative dans les études en neuroimagerie fonctionnelle qui ont examiné les traitements sémantiques auprès de sujets sains³. Diverses tâches ont été concernées comme des tâches de catégorisation sémantique sur des mots et des bruits environnementaux (Thierry *et al.*, 2003 ; Thierry et Price, 2006), des tâches d'association sémantique sur des mots ou des images (Vandenberghe *et al.*, 1996) ou encore des tâches de fluence sémantique (Mummery *et al.*, 1996). Le rôle crucial de cette région dans les traitements sémantiques a également été mis en évidence dans les études en TMS chez des sujets sains (Pobric *et al.*, 2007). Une stimulation lente de la région temporale antérieure des deux hémisphères provoquant ainsi une lésion virtuelle de cette région, a induit une augmentation significative des temps de réponse dans des tâches de dénomination orale d'images et de jugement de synonymes mais pas dans des tâches contrôles non sémantiques.

Le rôle de cette région dans les traitements sémantiques fait cependant encore l'objet d'un important débat. Ainsi, certains ont postulé que cette région est une zone de représentation amodale, de convergence des informations provenant des différentes modalités sensori-motrices et de différentes catégories d'objets (Lambon Ralph et Patterson, 2008 ; Patterson *et al.*, 2007 ; Pobric *et al.*, 2007). Cette hypothèse a été essentiellement appuyée par les profils des patients atteints de démence sémantique, qui présentaient un déficit sémantique généralisé à toutes les catégories d'objets et dans toutes les modalités de présentation des stimuli.

D'autres ont postulé, en revanche, que la région temporale antérieure était une zone de convergence parmi d'autres, distribuées partout dans le cerveau, dans des zones optimales pour l'interface avec les traitements sensori-moteurs (Damasio, 1989 ; Damasio et Damasio, 1994 ; Damasio *et al.*, 2004).

³ Il est important de signaler que l'engagement de cette région a probablement été masqué dans certaines tâches d'activation en IRMf à cause de la perte connue de signal dans cette région due aux artefacts de susceptibilité (Devlin *et al.*, 2000).

Pour d'autres encore, cette région était impliquée dans l'accès à des connaissances sémantiques uniques (Gauthier *et al.*, 1997 ; Grabowski *et al.*, 2001 ; Martin et Chao, 2001) ou spécifiques (Tyler *et al.*, 2004 ; Rogers *et al.*, 2006). Rogers *et al.* (2006) ont par exemple montré dans une tâche de vérification catégorielle en TEP que la région temporale antérieure latérale était seulement activée quand l'accès à de l'information à un niveau subordonné était exigé par la tâche d'activation, comme dans la question : « est-ce un labrador ? ». Ce ne fut pas le cas lorsque l'accès à des informations à un niveau de base ou à un niveau superordonné était testé, comme pour les questions : « est-ce un chien ? » ou « est-ce un animal ? ». Certaines études de neuroimagerie sont cependant incompatibles avec cette hypothèse : elles ont montré un engagement de la région temporale antérieure dans des tâches qui impliquent l'accès à de l'information sémantique à un niveau superordonné, comme dans une tâche de catégorisation (Devlin *et al.*, 2000 ; Mummery *et al.*, 1996).

Une troisième région qui a été régulièrement associée aux traitements sémantiques est le GFI gauche (BA 47, Figure 1.1). Son implication a principalement été mise en évidence dans les études en neuroimagerie fonctionnelle. Cette région a été engagée dans diverses tâches sémantiques. On relève notamment des tâches de décision sémantique sur des mots écrits (Demb *et al.*, 1995 ; Kapur *et al.*, 1994 ; Poldrack *et al.*, 1999), de génération de mots (Petersen *et al.*, 1988 ; Thompson-Schill *et al.*, 1997, 1999), d'association sémantique sur des mots écrits ou des images (Vandenberghe *et al.*, 1996 ; Wagner *et al.*, 2001), de lecture de mots ou de dénomination d'images (Mechelli *et al.*, 2007) ou encore le 'priming' sémantique (Wagner *et al.*, 2000), et cela à chaque fois sans que la catégorie d'objets testé n'ait eu une influence.

Le GFI gauche, et plus particulièrement sa portion operculaire (BA 44/45), a été considéré comme le système « exécutif » ou de « contrôle » des traitements sémantiques. Cette région était davantage impliquée quand les exigences de sélection parmi des compétiteurs augmentaient. Thompson-Schill *et al.* (1997) ont par exemple demandé à des sujets sains de désigner parmi un ensemble de mots, celui qui était le plus proche en signification d'un mot-cible et ont rapporté une activité accrue dans cette région quand le nombre de choix de mots augmentait. Le rôle exact du GFI gauche reste cependant controversé : pour certains, il est impliqué dans la sélection parmi des compétiteurs (Badre *et al.*, 2005 ; Thompson-Schill *et al.*, 1997, 1999 ; Zhang *et al.*, 2004) ; pour d'autres, il l'est dans la récupération sémantique (Wagner *et al.*, 2001).

L'implication du GFI dans les traitements sémantiques a également été confirmée par quelques études en neuropsychologie qui ont recensé des patients atteints de lésions préfrontales gauche ou droite et qui présentaient des difficultés pour sélectionner les informations sémantiques appropriées au contexte de la tâche (Metzler, 2001 ; Samson *et al.*, 2007). Samson *et al.* (2007) ont par exemple rapporté le cas du patient PW qui présentait une lésion préfrontale et temporale droite dans le cas d'un AVC. Il avait de meilleures performances dans une tâche de jugement de synonymes quand les distracteurs étaient faiblement associés lexicalement à la cible (rangé : ordonné, sale, chanceux) que lorsqu'ils étaient fortement associés (content : joyeux, triste, conscient).

En marge de ces régions classiquement associées aux traitements sémantiques, d'autres ont été récemment mises en évidence, qui étaient également impliquées dans ces fonctions, à partir d'une méta-analyse fondée sur 120 études en neuroimagerie publiées entre 1980 et 2007 (Binder *et al.*, 2009). Il s'agit notamment du parahippocampe, du cortex préfrontal dorsomédial et ventromédial ainsi que du gyrus cingulaire postérieur et du précuneus adjacent (Figure 1.1).

Il a été postulé que le parahippocampe (BA 35), adjacent à l'hippocampe, pouvait servir d'interface entre les régions latérales liées au système de traitement sémantique et les régions médiales engagées dans les traitements épisodiques. Le parahippocampe devrait ainsi permettre l'encodage préférentiel d'informations pertinentes (Binder *et al.*, 2009).

Le cortex préfrontal dorsomédial qui inclut les gyrus frontaux moyen et supérieur (BA 8/9/10, Figure 1.1) serait impliqué dans la récupération autocontrôlée (self-guided) d'informations sémantiques pertinentes dirigées vers un but (Binder *et al.*, 2009). Les lésions focales de cette région ont généralement provoqué une aphasia transcorticale motrice caractérisée par une difficulté à initier le langage malgré que les habiletés phonologiques aient été préservées. Les patients dénommaient généralement bien lorsqu'ils se trouvaient en contexte contrôlé mais ce n'était pas le cas lorsqu'ils sont en situation naturelle.

Enfin, le gyrus cingulaire postérieur (BA 23, Figure 1.1) et le précuneus (BA 7) des deux hémisphères sembleraient constituer une interface entre les systèmes de récupération sémantique et d'encodage épisodique en raison des fortes connexions réciproques que ces régions ont avec la formation hippocampique (Morris *et al.*, 1999).

Ces structures devraient ainsi permettre la rétention préférentielle d'expériences pertinentes (Binder *et al.*, 2009). Les lésions focales de ces régions ont habituellement provoqué des syndromes amnésiques (Heilman *et al.*, 1990 ; Gainotti *et al.*, 1998 ; Valenstein *et al.*, 1987).

Comme déjà évoqué dans la section consacrée à la représentation du système linguistique, les connexions au sein du système sémantique semblent s'établir surtout ventralement par le faisceau longitudinal moyen et inférieur ainsi que par la capsule extrême, qui joignent le STS postérieur respectivement à la région temporale antérieure et au GFI ventral. Ces données sont compatibles avec celles de connectivité fonctionnelle qui ont notamment mis en évidence des corrélations positives fortes entre la région temporo-pariétale postérieure (STS et gyrus angulaire) gauche et la portion orbitale du GFI pendant une tâche de lecture de mots contrairement à la lecture de pseudomots (Horwitz *et al.*, 1998). Les données issues de la stimulation électrique appuient également cette hypothèse puisqu'elles ont induit des paraphasies sémantiques pendant la stimulation des fibres de substance blanche dans ces régions chez des patients examinés pour une résection de gliomes (Duffau *et al.*, 2005, 2008).

b. Les traitements sémantiques spécifiques à l'une ou l'autre catégorie d'objets

En dehors des régions qui assurent les traitements sémantiques indépendamment de la catégorie d'objets, quelques unes ont semblé spécialisées dans le traitement de l'une ou l'autre catégorie d'objets, comme les objets biologiques ou non biologiques. Ici encore, les études lésionnelles, de neuropsychologie et de neuroimagerie se sont révélées largement complémentaires.

Elizabeth Warrington et ses collaborateurs (1983, 1984) ont initié ce champ de recherche en mettant en évidence chez des patients cérébro-lésés, des déficits sémantiques disproportionnés pour certaines catégories d'objets. En 1983, ils rapportaient le cas d'un patient cérébro-lésé (VER) qui présentait des connaissances sémantiques préservées pour les animaux, les fleurs et la nourriture alors que ce n'était pas le cas pour les objets manufacturés (Warrington et McCarthy, 1983). L'année suivante, ils décrivaient un profil inverse chez un patient (JBR), en ce sens que le déficit

visait principalement les objets biologiques - les animaux et les végétaux - alors que les objets manufacturés étaient majoritairement préservés (Warrington et Shallice, 1984).

Ces observations ont conduit certains à se demander si les objets biologiques et non biologiques étaient représentés dans des systèmes du cerveau anatomiquement et fonctionnellement différents. Depuis lors, les preuves de l'existence de déficits sémantiques affectant certaines catégories d'objets se sont multipliées. Plus d'une centaine de cas ont été rapportés et la majorité de ceux-ci affectaient les objets biologiques (Capitani *et al.*, 2003). La nature conceptuelle de ces déficits a été démontrée par la mise en évidence de difficultés aux tests sur les connaissances sémantiques, et ce quels que soient la modalité d'entrée ou de sortie, et le type de propriétés testées (comme les propriétés visuelles ou fonctionnelles).

Des dissociations plus fines ont par ailleurs été rapportées, qui peuvent affecter sélectivement les catégories d'animaux (Blundo *et al.*, 2006 ; Caramazza et Shelton, 1998), de fruits et légumes (Hart *et al.*, 1985 ; Samson et Pillon, 2003), ou de personnes (Miceli *et al.*, 2000 ; Kay et Hanley, 1999).

i. L'identification des régions de traitement sémantique

L'hétérogénéité et la description souvent approximative des lésions présentées par les patients dans les études en neuropsychologie ont souvent réduit la possibilité d'identifier les zones du cerveau concernées par les différentes fonctions (Gainotti, 2000, 2002). En revanche, les études lésionnelles sur des groupes plus importants de patients ainsi que l'accumulation des études en neuroimagerie ont permis de préciser les régions cérébrales associées aux traitements sémantiques spécifiques à l'une ou l'autre catégorie d'objets.

(1) Le traitement des objets biologiques

Les études lésionnelles ont ainsi suggéré que le traitement des objets biologiques était notamment localisé dans les régions temporales antérieures ventrales des deux hémisphères (Gainotti, 2000, 2002 ; Lambon Ralph *et al.*, 2007 ; Noppeney *et al.*, 2007) en raison de la prévalence de ce type de déficit dans le contexte d'encéphalites

herpétiques (elles représenteraient plus de 50 % des cas recensés). Comme déjà signalé, cette pathologie est associée à une atteinte prioritaire de ces régions (Lambon Ralph *et al.*, 2007 ; Noppeney *et al.*, 2007).

Le traitement des objets biologiques a aussi été associé à une atteinte de régions temporales plus postérieures, comme la région temporo-occipitale (Damasio *et al.*, 2004 ; Tranel *et al.*, 1997). Cela suggère que les objets biologiques sont traités au niveau des régions temporales ventrales antérieures et postérieures dans les deux hémisphères.

Des dissociations supplémentaires ont été rapportées pour le traitement des animaux, des végétaux, et des personnes. Le traitement des animaux a semblé engager plusieurs structures cérébrales : une implication des régions occipitales médiales a été notamment suggérée par les études lésionnelles (Damasio *et al.*, 2004, Gainotti, 2000 ; Tranel *et al.*, 1997). En revanche, les cas des patients EW (Caramazza et Shelton, 1998) et KC (Blundo *et al.*, 2006) qui ont présenté des déficits sélectifs aux animaux et qui avaient – respectivement - une lésion fronto-pariétale gauche et une lésion temporale ventrale antérieure dans les deux hémisphères, ont suggéré que les zones temporales et fronto-pariétales devaient également participer au traitement sémantique des objets biologiques.

Les données issues de la neuroimagerie chez les sujets sains corroborent en partie ces résultats ; plusieurs structures cérébrales ont été régulièrement engagées pendant le traitement des animaux par rapport à celui des objets manufacturés ; il s'agit notamment des parties latérale et médiale des lobes occipitaux (Chao *et al.*, 1999, 2002 ; Damasio *et al.*, 2004 ; Martin *et al.*, 1996 ; Noppeney *et al.*, 2006, Perani *et al.*, 1995, 1999 ; Whatmough *et al.*, 2002), de la partie latérale des gyrus fusiformes postérieurs (Chao *et al.*, 1999, 2002 ; Devlin *et al.*, 2005 ; Mechelli *et al.*, 2006 ; Noppeney *et al.*, 2006 ; Okada *et al.*, 2000 ; Price *et al.*, 2003 ; Whatmough *et al.*, 2002) ou encore du STS des deux hémisphères (Chao *et al.*, 1999 ; Lewis *et al.*, 2005 ; Kanwisher *et al.*, 1997).

Il est important de signaler que ces régions ont révélé dans certaines études de neuroimagerie, une sensibilité particulière à d'autres objets biologiques que les animaux. Cela suggère que les différents objets biologiques sont représentés dans des régions cérébrales adjacentes. Par exemple, la portion latérale du gyrus fusiforme postérieur des deux hémisphères s'est montrée sensible au traitement sémantique de

personnes comparées à des objets manufacturés (Chao *et al.*, 1999) et au traitement des végétaux comparés à des objets non biologiques (Devlin *et al.*, 2005 ; Price *et al.*, 2003) ; le STS des deux hémisphères s'est montré sensible au traitement des personnes par rapport à celui d'outils (Chao *et al.*, 1999 ; Kanwisher *et al.*, 1997).

L'implication du gyrus fusiforme postérieur gauche pour le traitement des végétaux a également été suggérée par les données de Capitani *et al.* (2009) qui ont examiné des patients qui présentaient des atteintes focales gauches dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure : trois des cinq patients qui présentaient des déficits sémantiques pour les objets biologiques avaient un déficit disproportionné pour les végétaux⁴ et celui-ci était associé à une atteinte des portions les plus postérieures du gyrus fusiforme gauche.

Ces données sont également appuyées par les cas de dissociations plus fines en neuropsychologie, de déficits disproportionnés pour les végétaux pour lesquels une description précise des lésions a été établie : les patients FAV (Crutch et Warrington, 2003), EA (Laiacina *et al.*, 1993, 1997, 2005) et RS (Samson et Pillon, 2003) ont montré une atteinte du gyrus fusiforme postérieur gauche.

En revanche, très peu d'études se sont intéressées à la représentation neurale spécifique aux végétaux (Kawashima *et al.*, 2001 ; Moore et Price, 1999 ; Phillips *et al.*, 2002). Des activités spécifiques dans la région occipitale droite (Kawashima *et al.*, 2001) et dans la région temporale antérieure gauche (Moore et Price, 1999 ; Phillips *et al.*, 2002) ont été rapportées.

Enfin, le traitement des personnes semble surtout engager les régions temporales polaires avec une dominance droite. Cela a été appuyé par les études de neuropsychologie (Damasio *et al.*, 2004 ; Tranel *et al.*, 1997 ; Olson *et al.*, 2007 ; Snowden *et al.*, 2004) et de neuroimagerie chez des sujets sains (Gorno-Tempini *et al.*, 1998 ; Leveroni *et al.*, 2000 ; Grabowski *et al.*, 2001 ; Pourtois *et al.*, 2005).

⁴ Il est intéressant de signaler qu'il a été par ailleurs démontré par des tests sur la connaissance des couleurs des objets, que le profil cognitif des patients ne pouvait pas s'expliquer, à lui seul par des difficultés sur les informations de couleurs indépendamment du domaine comme certains l'ont parfois suggéré (Warrington et McCarthy, 1987).

(2) Le traitement des objets non biologiques

Le traitement des objets manufacturés a été peu étudié en neuropsychologie et dans les études lésionnelles en raison de la moindre prévalence de ce type de déficit (Capitani *et al.*, 2003). Une implication des régions fronto-pariétales gauches (Gainotti, 2000, 2002) et de la région postérieure temporo-pariéto-occipitale gauche (Damasio *et al.*, 2004 ; Tranel *et al.*, 1997) ont néanmoins été suggérées étant donné que les déficits relatifs à cette catégorie d'objets survenaient habituellement dans le contexte d'un AVC de l'artère cérébrale moyenne.

Les études en neuroimagerie chez les sujets sains ont permis de largement préciser les régions de traitement spécifique aux objets manufacturés (et, parmi ceux-ci, essentiellement celui des outils). Quatre régions de l'HG ont été habituellement rapportées. Il s'agit du cortex prémoteur (Chao *et al.*, 2000 ; Kellenbach *et al.*, 2003 ; Martin *et al.*, 1996 ; Noppeney *et al.*, 2006), de la partie latérale du GTM postérieur (Chao *et al.*, 2002, Creem-Regehr et Lee, 2005 ; Grezes et Decety, 2001 ; Kable *et al.*, 2005 ; Lewis *et al.*, 2005 ; Martin *et al.*, 1996 ; Noppeney *et al.*, 2006 ; Perani *et al.*, 1999 ; Rumiati *et al.*, 2004), de la partie médiale du gyrus fusiforme postérieur (Chao *et al.*, 1999, 2002 ; Devlin *et al.*, 2005 ; Mechelli *et al.*, 2006 ; Noppeney *et al.*, 2006) et du SIP (Cappa *et al.*, 1998 ; Chao et Martin, 2000 ; Chao *et al.*, 2002 ; Devlin *et al.*, 2002b ; Noppeney *et al.*, 2006).

En résumé, les traitements sémantiques engagent un réseau largement distribué dans les deux hémisphères malgré une dominance gauche. Certaines régions se sont montrées impliquées indépendamment de la catégorie d'objets concernée. Il s'agit notamment du gyrus angulaire, de la région temporale antérieure, du GFI, du parahippocampe, de la région préfrontale médiale, du gyrus cingulaire postérieur et du précuneus. D'autres régions ont révélé une sensibilité accrue à l'un ou l'autre catégorie d'objets : pour les objets manufacturés, il s'agit du cortex prémoteur, du GTM postérieur, de la portion médiale du gyrus fusiforme postérieur et du SIP gauches ; pour les animaux et les végétaux, il s'agit des régions temporales ventrales antérieures et postérieures proches des aires occipitales dans les deux hémisphères. Le traitement sémantique des personnes a concerné prioritairement la région temporale polaire droite.

- ii. Le contenu représentationnel des régions sémantiques spécifiques : différents types de propriétés sémantiques ou différents domaines de connaissances ?

Nous pouvons distinguer deux familles d'interprétation des données obtenues en neuroimagerie fonctionnelle montrant des régions cérébrales préférentiellement activées pour l'une ou l'autre catégorie d'objets :

- soit ces régions représentent/traitent chacune un type particulier de propriétés sémantiques (visuelles, auditives, fonctionnelles, etc.), à savoir celles qui sont particulièrement importantes pour l'une ou l'autre catégorie d'objets (Allport, 1985 ; Martin *et al.*, 2000 ; Warrington et McCarthy, 1987)
- soit elles représentent/traitent les connaissances - de tous les types - relatives à une catégorie d'objets (Caramazza *et al.*, 1990) ou à un domaine de connaissances donné (Caramazza et Shelton, 1998).

Ces deux familles d'interprétation reposent sur des théories concurrentes de l'organisation des connaissances sémantiques dans le cerveau, qui ont été initialement développées dans la littérature neuropsychologique afin de rendre compte des profils de déficits sémantiques disproportionnés ou sélectifs pour une catégorie d'objets, présentés par des patients atteints de lésions cérébrales⁵.

Ces observations neuropsychologiques sont bien connues aujourd'hui : suite à une lésion cérébrale, des individus peuvent présenter un déficit sémantique disproportionné ou sélectif pour une catégorie d'objets comparativement à une autre ; ce peut être le cas, par exemple, pour les objets biologiques (animaux et végétaux) comparativement aux objets non biologiques (objets fabriqués par l'homme), ou bien l'inverse (pour une revue, voir Capitani *et al.*, 2003).

Bien que ce type de profils puisse *a priori* suggérer l'existence de systèmes de représentation séparés - au plan fonctionnel et neural - pour chacune des catégories d'objets, ce n'est pas là l'interprétation retenue par la majorité des auteurs. Ceux-ci adhèrent en effet à la théorie « sensori-fonctionnelle » développée par Warrington et

⁵ Une autre famille de théories de l'organisation des connaissances sémantiques, comme celle de Tyler et Moss (2001), défend la notion d'un système sémantique unitaire et distribué, au sein duquel aucune région ne serait préférentiellement associée au traitement de l'une ou l'autre catégorie d'objets. Cette théorie, puisqu'elle ne prédit pas d'activité cérébrale spécifique à une catégorie, ne sera pas davantage abordée ici.

McCarthy (1987). Selon celle-ci, les déficits sémantiques touchant sélectivement les objets biologiques ou non biologiques reflèteraient en réalité l'atteinte sélective, soit du système de représentation des propriétés sensorielles/visuelles des objets, soit du système de représentation des propriétés fonctionnelles des objets. Les connaissances sémantiques seraient ainsi organisées en deux sous-systèmes, l'un sensoriel/visuel, et l'autre fonctionnel. Le traitement des objets biologiques reposerait davantage sur le premier alors que le traitement des objets non biologiques dépendrait plutôt du second, parce que les propriétés visuelles seraient déterminantes dans la constitution des concepts d'objets biologiques alors que les propriétés fonctionnelles le seraient dans la constitution des concepts d'objets non biologiques.

Afin d'expliquer l'existence de déficits sémantiques sélectifs au sein des catégories d'objets respectivement biologiques ou non biologiques, la théorie sensori-fonctionnelle a été modifiée pour envisager une représentation plus distribuée encore des propriétés relatives à un objet : celles-ci seraient distribuées au travers de nombreux systèmes fonctionnels et neuraux représentant chacun un type de propriétés plus spécifiques, telles que les propriétés de forme, de couleur ou de mouvement, les propriétés olfactives, gustatives, auditives, les propriétés de manipulation ou motrices (Allport, 1985 ; Barsalou, 1999 ; Warrington et McCarthy, 1987; Humphreys et Forde, 2001).

Cette approche théorique, qui considère que la dimension principale d'organisation des connaissances sémantiques dans le cerveau est constituée par le type de propriété représentée, a ensuite donné lieu à des variantes qui se différencient notamment sur la question du caractère plus ou moins abstrait des représentations associées aux différents types de propriétés. Ainsi, à un extrême du continuum, on trouve la position prise par la théorie « sensori-fonctionnelle » (Warrington et McCarthy, 1987), qui envisage le système sémantique « sensoriel/visuel » et le système sémantique « fonctionnel » comme des systèmes de représentation abstraite des connaissances. A l'autre extrême, on trouve les théories dites « incarnées » (Allport, 1985 ; Barsalou, 1999 ; Gallese et Lakoff, 2005) : selon celles-ci, les connaissances dites sémantiques peuvent être entièrement réduites aux représentations sensorielles et motrices auxquelles elles sont associées et, par conséquent, représentées et traitées par/au sein des systèmes sensoriels et moteurs dont elles dépendent. Dans une position intermédiaire, on peut citer la théorie « sensori-motrice » de Martin *et al.* (2000), selon

laquelle les différents types de propriétés sémantiques sont représentés dans des régions anatomiquement proches, mais distinctes, des aires de traitement sensori-moteur.

Ces approches fondées sur le principe d'une organisation des connaissances sémantiques par type de propriété représentée sont compatibles avec les données issues de la neuroimagerie. Par exemple, le traitement des concepts d'outils a été associé à une activité cérébrale spécifique dans des aires proches, voire identiques à celles impliquées habituellement dans la représentation du mouvement associé aux outils, comme le GTM postérieur gauche (Beauchamp *et al.*, 2002, 2003 ; Chao *et al.*, 2000). Le GTM postérieur gauche a montré également une activité accrue lors d'une tâche de génération de verbes par rapport à la génération de couleurs (Martin *et al.*, 1995) ou sur des questions relatives aux actions réalisées avec les objets manufacturés versus leur apparence visuelle (Noppeney *et al.*, 2005). De même, on a montré que le cortex prémoteur et le SIP gauches étaient impliqués dans le traitement des concepts d'outils, ce qui reflèterait l'activation des propriétés de manipulation puisque ces régions ont montré une activité accrue dans des tâches de préhension et d'utilisation d'objets manufacturés (Beauchamp *et al.*, 2002 ; Binkofsky *et al.*, 1999 ; Handy *et al.*, 2003 ; Jonhson-Frey, 2003, 2004 ; Lewis, 2006) ou de décision sémantique sur l'action d'objets manipulables par rapport à des jugements sur la fonction d'objets manipulables et non manipulables (Kellenbach *et al.*, 2003). Les propriétés sémantiques visuelles des objets - telles que leur forme et leur couleur - seraient, elles, représentées dans les régions temporales ventrales, et en particulier le gyrus fusiforme. En effet, le gyrus fusiforme des deux hémisphères a été activé lors de tâches nécessitant la récupération des propriétés de couleur des objets biologiques et non biologiques (Martin *et al.*, 1995) comme lors de la vérification des propriétés visuelles des objets biologiques ou non biologiques (Thompson-Schill *et al.*, 1999).

Ces approches présentent cependant des limites.

En premier lieu, l'interprétation fonctionnelle des régions spécifiques observées dans les études de neuroimagerie est loin d'être univoque et fait l'objet de controverses. Bedny *et al.* (2008) ont montré dans une tâche de jugement de proximité sémantique sur des paires de mots présentés auditivement, que la région temporale postérieure latérale n'était pas sensible aux informations visuelles de mouvement comme certains l'ont postulé (Beauchamp *et al.*, 2002, 2003 ; Chao *et al.*, 2000). La réponse hémodynamique en IRMf dans cette région d'intérêt était équivalente quand la tâche

portait sur des verbes d'action comme *courir* et sur des verbes mentaux comme *penser*, ainsi que pour les animaux par rapport aux végétaux. Ces données suggèrent ainsi que le GTM postérieur gauche ne reflète pas la récupération des informations sémantiques liées aux propriétés de mouvement. De même, les données de Kellenbach *et al.* (2003) qui, en plus de l'engagement du GTM postérieur gauche dans la tâche de décision sémantique sur l'action d'objets manipulables, ont révélé une activité de la même région lors de questions relatives à la fonction d'objets manipulables et non manipulables, démontre que le rôle fonctionnel du GTM gauche est loin d'être clarifié quoiqu'en disent les auteurs.

Dans le même sens, Caramazza (2000) a défendu l'idée que l'engagement accru du gyrus fusiforme gauche mis en évidence par Thompson-Schill *et al.* (1999) dans une tâche de vérification des propriétés visuelles des objets biologiques pouvait refléter des processus d'imagerie mentale nécessaires pour réaliser cette tâche difficile puisque un engagement similaire du gyrus fusiforme a été observé pour la vérification des propriétés visuelles *et non visuelles* des objets biologiques. Enfin, on ne peut exclure que l'activité observée dans des régions censées représenter des propriétés spécifiques des objets (manipulation, mouvement, forme) reflète l'activation automatique, mais non essentielle, de représentations sensorielles ou motrices d'entrée ou de sortie directement connectées aux représentations sémantiques. Cette activité automatique des représentations sensorielles ou motrices se dissocierait des représentations sémantiques puisque des lésions isolées dans ces régions, comme le cortex prémoteur par exemple, ont été associées à des déficits d'ordre plutôt praxique que sémantique (Johnson-Frey *et al.*, 2004). Il n'en demeure pas moins que le rôle fonctionnel de chacune de ces régions reste largement hypothétique. Pour pouvoir déterminer si certaines régions sont sensibles à un type de propriété particulière, il faudrait envisager dans les études futures des designs expérimentaux qui testent la récupération de plusieurs types de propriétés sémantiques (comme le mouvement, la couleur, la fonction) sur des objets biologiques *et non biologiques*. Les quelques études qui ont procédé à ce type d'analyse (Kellenbach *et al.*, 2003 ; Thompson-Schill, 1999) ont rapporté des résultats peu convaincants par rapport à l'hypothèse d'une organisation par propriété sémantique.

En second lieu, et c'est là un point peut-être plus important, les approches fondées sur le principe d'une organisation des connaissances sémantiques par type de propriété représentée ne peuvent expliquer une caractéristique importante observée dans

les cas de déficit sémantique disproportionné ou sélectif pour une catégorie d'objets comparativement à une autre, à savoir que, dans la plupart sinon tous les cas rapportés dans la littérature, le déficit sémantique disproportionné pour une catégorie d'objets n'était *pas* associé à un déficit sémantique disproportionné pour un type de propriété. Par exemple, les cas de déficit sémantique disproportionné pour les animaux n'étaient pas particulièrement associés à un déficit sur la propriété de forme, les déficits sur les végétaux n'étaient pas associés à un déficit sur la propriété de couleur et les déficits pour les objets fabriqués n'étaient pas particulièrement associés à des déficits pour les propriétés fonctionnelles (voir Capitani *et al.*, 2003). Autrement dit, les patients présentant un déficit sémantique disproportionné pour la catégorie des animaux, par exemple, éprouvent des difficultés d'ordre équivalent lorsqu'ils doivent retrouver les informations relatives à leur apparence visuelle (comme leur forme) et celles relatives à leurs propriétés fonctionnelles (comme l'habitat, le mode de vie, ou l'utilisation par l'homme). De même encore, les patients atteints d'un déficit disproportionné pour les objets fabriqués présentent un déficit équivalent des connaissances visuelles, fonctionnelles ou de manipulation relatives à ces objets. Ces profils suggèrent donc l'existence de systèmes fonctionnels et neuraux préférentiels ou spécialisés pour la représentation et le traitement de catégories d'objets en tant que telles, et ce peut-être en plus des systèmes préférentiels pour la représentation et le traitement de propriétés spécifiques.

Selon la théorie DSK (Domain-Specific Knowledge) de Caramazza et Shelton (1998), le système sémantique (et perceptuel) est précisément subdivisé en plusieurs systèmes spécialisés représentant chacun toutes les propriétés relatives à une catégorie donnée d'objets. Toutes les catégories d'objets ne sont cependant pas susceptibles d'être représentées par un système spécialisé : seules le sont celles correspondant à des domaines de connaissances qui ont eu une valeur adaptative dans l'évolution de l'espèce humaine. Les pressions évolutives auraient ainsi donné lieu à la formation de processus cognitifs et de mécanismes neuronaux spécialisés et dissociables pour chacun de ces domaines. Trois d'entre eux pourraient détenir une valeur adaptative : les animaux, parce qu'ils seraient des prédateurs et des sources de nourriture potentiels, les végétaux, parce qu'ils seraient des sources de nourriture et de médicaments, et les congénères parce qu'ils doivent être reconnus et distingués des individus des autres espèces.

Cette théorie est compatible avec des données issues d'études développementales, qui ont montré que les connaissances sémantiques étaient organisées - au moins en partie - selon des contraintes spécifiées de manière innée sur la connaissance des objets (Santos et Caramazza, 2002). Ainsi, des enfants sont capables, dès l'âge de trois mois, de faire la distinction entre des objets biologiques (comme des animaux) et non biologiques (comme des moyens de transports) malgré leur similarité visuelle (Mandler et McDonough, 1993). L'hypothèse des pressions évolutives est compatible également avec les cas de troubles catégoriels précoces affectant certains domaines de connaissances, comme celui du patient Adam, qui a été victime d'une lésion cérébrale un jour après sa naissance et qui a présenté, à l'âge de 16 ans, des difficultés disproportionnées dans l'apprentissage des objets biologiques par rapport à celui des objets non biologiques (Farah et Rabinowitz, 2003).

En conclusion, le contenu représentationnel des régions cérébrales spécifiquement activées par l'une ou l'autre catégorie d'objets dans les études en neuroimagerie fait encore l'objet d'un important débat. Il semble difficilement concevable que ces régions représentent chacune un type particulier de propriété sémantique puisqu'elles n'ont pas été impliquées uniquement dans des tâches sémantiques sensibles à ces variables. Dans ce contexte, l'hypothèse que ces régions reflètent toutes les connaissances relatives à une catégorie d'objets semble plus appropriée. Enfin, on ne peut exclure que ces régions d'activité spécifique reflètent en partie des stratégies développées par les sujets pour réaliser les tâches, comme des stratégies d'imagerie visuelle ou motrice, ou qu'elles reflètent encore une activation automatique des représentations sensorielles et motrices d'entrée ou de sortie étroitement connectées aux représentations sémantiques.

2. La réorganisation fonctionnelle du système sémantique

Nous avons recensé trois études qui ont examiné la réorganisation fonctionnelle du système sémantique chez des patients présentant une aphasie dans le contexte d'un AVC sans qu'un apprentissage contrôlé n'y ait été associé (Zahn *et al.*, 2002, 2004 ; Gold et Kertesz, 2000). Comme nous allons le voir, les données de ces études convergent avec celles sur la réorganisation fonctionnelle du système linguistique : la

réorganisation du système sémantique chez les patients cérébro-lésés prend la forme d'une redistribution d'activité dans les deux hémisphères qui inclut prioritairement les zones normalement impliquées dans les fonctions sémantiques.

Zahn *et al.* (2002) ont examiné en IRMf les réseaux sémantiques chez deux patients (HP et RC) et quatorze sujets sains par le contraste entre les activations lors d'une tâche de détection auditive d'intrus (incluant des animaux parmi d'autres objets biologiques) et une autre tâche de décision lexicale auditive. Bien que les deux patients avaient presque complètement récupéré au moment de l'étude, soit six mois après l'accident, ils présentaient des performances inférieures à celles des sujets contrôles aux tâches d'activation.

Les patients HP et RC ont présenté des troubles sémantiques dans le contexte d'une aphasie transcorticale sensorielle. Chez RC, la région lésée était essentiellement fronto-temporale gauche et s'étendait postérieurement jusqu'à la zone pariétale et la jonction pariéto-occipitale. Chez HP par contre, la lésion était confinée à la région préfrontale gauche (GFI et gyrus frontal moyen). Les réseaux identifiés individuellement chez les patients étaient latéralisés à gauche. Les deux patients ont montré un engagement accru du GTS postérieur. Chez RC, l'aire de Broca proche de sa lésion était également engagée alors que chez HP, des régions temporales postérieures plus distantes de la lésion étaient impliquées. La localisation de la lésion et les déficits cognitifs associés semblent donc avoir influencé le profil de réorganisation spontanée du système sémantique. Toutes les structures cérébrales engagées par les patients étaient cependant activées chez au moins un sujet sain, ce qui confirme que la redistribution d'activité se fait prioritairement dans les régions de traitement normal.

Les données de Zahn *et al.* (2004) démontrent que les régions homologues droites peuvent également contribuer à la récupération des fonctions quand la lésion affecte une part plus importante du réseau sémantique. Sept patients aphasiques qui avaient présenté des déficits sévères en compréhension dans le contexte d'une aphasie globale étaient impliqués dans un paradigme d'activation similaire à leur étude antérieure (Zahn *et al.*, 2002). Tous ont montré une récupération au moins partielle au moment de l'étude. Ces patients (au moins cinq des sept) présentaient des lésions fronto-temporo-pariétales variées malgré une atteinte fréquente de l'aire de Broca, du cortex prémoteur, de la partie postérieure du GTS et du gyrus supramarginal, ainsi qu'une préservation de la portion moyenne du GTM postérieur. Les régions activées de

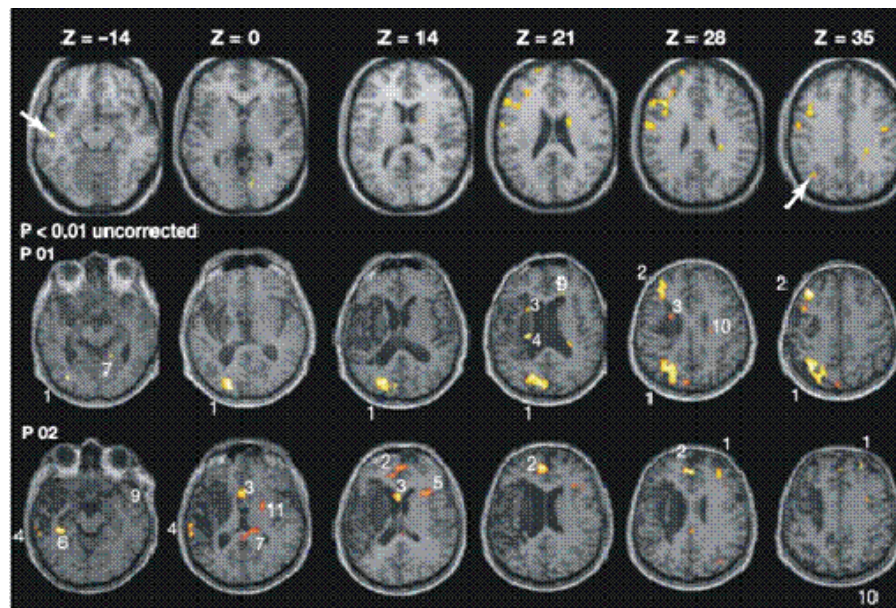
manière significative chez ceux-ci concernaient le gyrus GTM postérieur gauche et la région pariétale postérieure droite, impliqués de manière consistante dans le groupe contrôle.

En revanche, les analyses individuelles menées dans neuf régions d'intérêt des hémisphères gauche et droit ont mis en évidence des différences importantes d'activité entre patients qui affectaient les deux hémisphères (Figure 1.10). La majorité de ces régions (près de 70 %) étaient impliquées chez l'un ou l'autre sujet sain, et celles qui n'étaient engagées chez aucun sujet sain – comme le précuneus ou le gyrus cingulaire postérieur - l'ont été dans d'autres études de traitement sémantique chez des sujets sains (Binder *et al.*, 2009). Ces données renforcent donc l'idée que les régions impliquées chez les patients concernent prioritairement des zones de traitement normal.

Enfin, Gold et Kertesz (2000) ont démontré qu'en cas de lésion très étendue de l'HG, l'HD seul peut donner lieu à une récupération efficace d'habiletés sémantiques suffisantes pour réaliser correctement une tâche d'association sémantique, à tout le moins tant que la modalité écrite est concernée. Ils ont examiné en IRMf chez un patient (GP) et un sujet sain (RT), les réseaux sémantiques pendant une tâche d'association sémantique du type Test des Pyramides et des Palmiers sur des mots écrits (Howard et Patterson, 1992). Le patient GP présentait une lésion étendue dans l'HG, qui affectait l'aire de Broca, une part considérable des lobes temporal (GTS, GTM et gyrus temporal inférieur) et pariétal (gyrus postcentral, supramarginal et angulaire) ainsi que le gyrus occipital supérieur. Il présentait une aphasie globale caractérisée par des troubles sévères de la compréhension malgré une bonne récupération de ses habiletés dans la modalité écrite par rapport à la modalité auditive : le patient GP a obtenu des performances similaires à celles du sujet sain pour la tâche sémantique d'activation.

Au niveau cérébral, RT et GP ont cependant révélé des réseaux sémantiques opposés. Chez le sujet sain, une activité cérébrale latéralisée à gauche a été observée, et elle est étai cohérente avec les études précédentes incluant l'aire de Broca, le GTM et le gyrus temporal inférieur, le gyrus angulaire et le cuneus. Par contre chez GP, un réseau latéralisé à droite a été rapporté incluant le gyrus frontal moyen, le GTS, le gyrus angulaire et supramarginal ainsi que le précuneus (Figure 1.11).

a.



b.

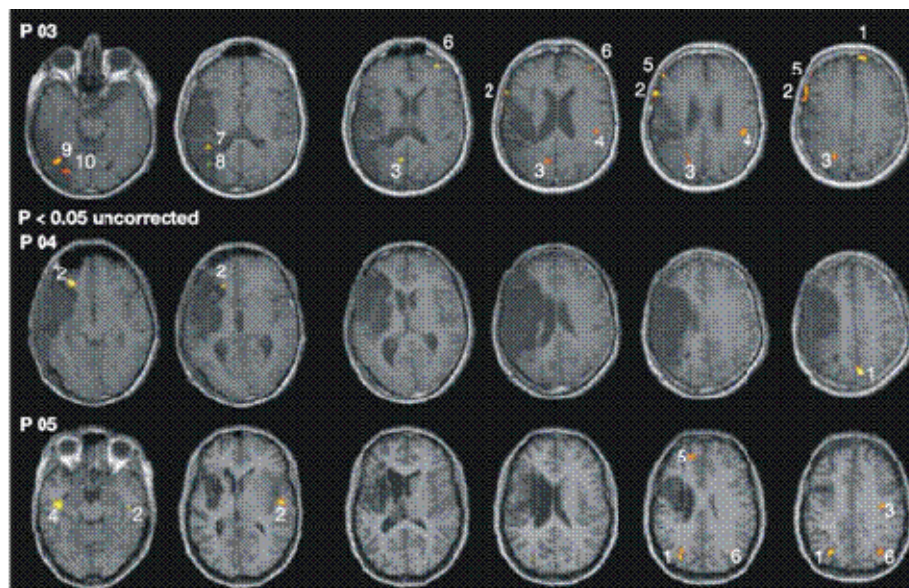
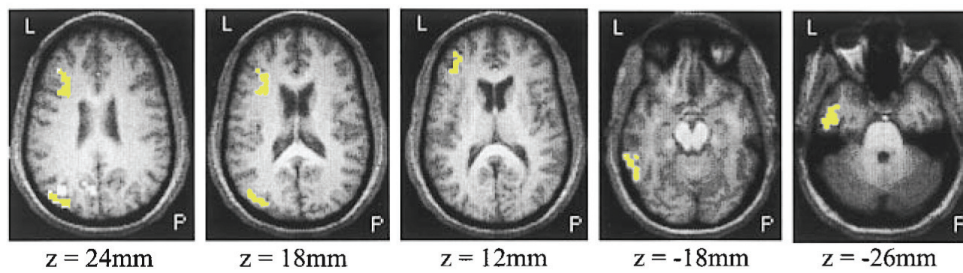


Figure 1.10. Données fonctionnelles non normalisées qui montrent des régions d'activité significative propre au traitement sémantique pour (a) le groupe de sujets sains et les patients 1 et 2 et (b) les patients 3, 4, et 5. [Adapté de Zahn *et al.* (2002)].

A



B

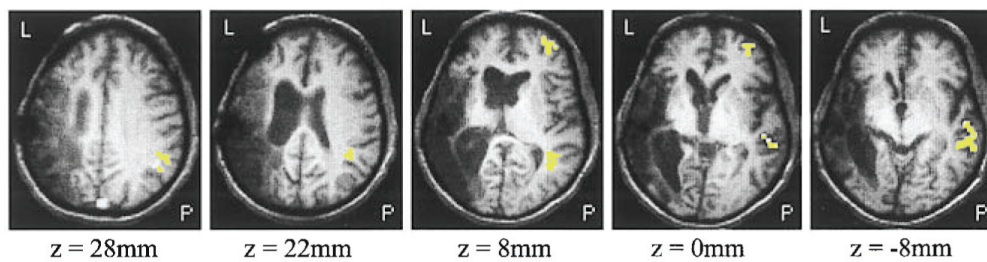


Figure 1.11. Activité associée à la tâche d'association sémantique chez (a) le sujet sain et (b) le patient. Les régions qui sont activées à $p < 0.001$ sont représentées en jaune. Pour les abréviations : L = HG ; P = postérieur. [Adapté de Gold et Kertesz, 2000].

C. SYNTHÈSE ET CONCLUSION

La revue des études en neuroimagerie sur la réorganisation cérébrale sous-tendant la récupération spontanée, partielle ou totale, des habiletés linguistiques et sémantiques chez des patients aphasiques montre que le débat concernant la contribution de l'HG dans le processus de réorganisation fonctionnelle par rapport à celle de l'HD est en passe d'être aplani. Les deux hémisphères peuvent intervenir, même si c'est dans des conditions qui sont spécifiques à chacun d'eux.

Trois types fondamentaux de modification cérébrale ont pu être mis en évidence dans les études sur la réorganisation spontanée des traitements linguistiques:

- il y a l'engagement de portions préservées du réseau linguistique normal, qui implique prioritairement les aires de Broca et de Wernicke qui étaient d'ailleurs périlésionnelles chez certains patients ;
- il y a l'implication des aires homologues droites ;
- il y a enfin, à titre exceptionnel, un engagement d'aires 'supplémentaires', en ce sens qu'elles ne semblent pas relever de régions de traitement linguistique.

Si le rôle de l'HG s'est souvent révélé crucial dans la récupération efficace des fonctions de production, plusieurs facteurs ont été identifiés, qui pourraient privilégier l'engagement de l'HD : les fonctions linguistiques réceptives, la nature étendue des lésions dans l'HG et la phase subaiguë de la pathologie.

Les données des quelques études sur la réorganisation fonctionnelle spontanée des traitements sémantiques sont compatibles avec les résultats observés dans le domaine linguistique. Les patients visés par ces études ont révélé un engagement prioritaire des régions normalement impliquées dans les traitements sémantiques (comme le GFI, le GTM, le GTI et le gyrus angulaire gauches). En cas de lésion étendue, on a constaté une contribution des aires sémantiques homologues droites (notamment le gyrus angulaire et le GTS).

Des critiques doivent être cependant formulées.

En premier lieu, les tâches d'activation choisies dans les études se sont souvent révélées difficiles pour les patients. Celles-ci ont souvent donné lieu à des performances déficitaires chez les patients par rapport à celles des sujets sains. L'influence de la difficulté des tâches d'activation sur la nature des activations cérébrales a pourtant été mise en évidence, dans la population aphasique. Fridriksson et Morrow (2005) ont comparé en IRMf chez quatre patients aphasiques (et quatre sujets sains) l'activité cérébrale dans une tâche de vérification mot/image à deux niveaux de vitesse de présentation. Dans les deux groupes, une augmentation d'intensité et d'étendue d'activation fonctionnelle fut observée dans les régions homologues droites à celles de Broca et de Wernicke lorsque les stimuli étaient présentés à des vitesses plus élevées. Au vu de ces considérations, on ne peut exclure que les différences d'activité observées dans certaines études aient reflété simplement le manque de contrôle de la difficulté des tâches.

En second lieu, la localisation des lésions de même que l'analyse cognitive des déficits présentés par les patients sont souvent demeurées très précaires dans les études. Ces dernières se sont souvent limitées à une description grossière des lésions ainsi qu'à une description sémiologique des troubles aphasiques. Une analyse plus fine de la localisation des lésions et des profils cognitifs présentés par les patients est pourtant primordiale pour guider les interprétations de l'activité cérébrale détectée chez les patients.

Enfin, aucune recherche ne semble avoir examiné la connectivité fonctionnelle chez les patients aphasiques. Or, certaines études dans d'autres contextes pathologiques comme celui de la prosopagnosie, suggèrent que la récupération fonctionnelle peut également s'effectuer par un changement dans la nature des connexions fonctionnelles au sein du réseau (DeGutis *et al.*, 2007). Il conviendrait dès lors de s'interroger, dans le cadre d'autres recherches, sur la connectivité fonctionnelle au sein des réseaux réorganisés dans la population aphasique.

Nous verrons, lors de la présentation de nos démarches empiriques, que nous avons tenté de tenir compte de ces différentes critiques dans nos deux études en neuroimagerie.

CHAPITRE II

LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES LINGUISTIQUES ET SEMANTIQUES INDUITS PAR UNE THERAPIE

Les études comportementales qui ont entraîné des patients cérébro-lésés présentant des déficits sémantiques, à la récupération de ces compétences dans le cadre d'apprentissages explicites et contrôlés, ont rapporté des résultats encourageants (pour revue : Nickels, 2002 ; Nickels et Best, 1996a). Une amélioration des habiletés de dénomination sur les stimuli entraînés a été rapportée dans la majorité des cas, avec parfois un transfert sur des stimuli non entraînés appartenant à la même catégorie que celles entraînées (Berhmann et Lieberthal, 1989 ; Kiran et Thompson, 2003) ou à une autre catégorie (Drew et Thompson, 1999 ; Nickels et Best, 1996b). Dans ces études, les propriétés sémantiques d'un objet, comme son apparence visuelle, sa fonction ou son utilisation, ont été habituellement entraînées en demandant aux patients de décrire verbalement les objets, de les désigner à partir d'une définition verbale ou de les trier selon leurs propriétés sémantiques.

Vu la présence fréquente de difficultés d'expression orale chez ces patients, l'entraînement de ces connaissances sémantiques a été régulièrement associé à un entraînement sur la récupération de la forme lexicale des mots. Par exemple, Drew et Thompson (1999) ont entraîné quatre patients aphasiques aux connaissances sémantiques de vêtements et d'aliments. Pendant l'entraînement, les patients étaient invités à trier des images selon le domaine de connaissances, à faire des jugements sémantiques sur les stimuli, à apparier le mot écrit à l'image représentant le concept ou sa définition, à dénommer à partir de la définition. Dans une première phase, le nom des stimuli entraînés n'était jamais présenté (entraînement sémantique) alors qu'il l'était dans une seconde phase (entraînement lexico-sémantique). Dans la phase sémantique, les patients devaient par exemple décider devant une image de montre si « l'objet » était utilisé pour savoir l'heure ; dans la phase lexico-sémantique en revanche, ils devaient dire si la « montre » était utilisée pour savoir l'heure. Au terme de l'apprentissage sémantique, une amélioration significative des performances fut observée en dénomination pour les stimuli entraînés alors qu'après la phase

d'entraînement lexico-sémantique, les améliorations se sont généralisées à l'une ou l'autre catégorie d'objets non entraînés chez certains patients.

Ces études comportementales suggèrent que les compétences sémantiques peuvent bien récupérer après une lésion cérébrale grâce aux apprentissages sémantiques contrôlés. Cependant, les modifications d'activité cérébrale qui sous-tendent une telle récupération restent cependant largement inconnues. L'objectif principal de ce chapitre est de clarifier, à partir d'une revue de la littérature, les principes de la réorganisation cérébrale sous-tendant la récupération du système de traitement et de représentation sémantiques induits par un apprentissage contrôlé chez des patients aphasiques. En raison de la rareté des études dans ce domaine, nous avons fait au préalable l'état des connaissances sur les corrélats neuronaux d'apprentissage linguistique chez des patients cérébro-lésés. Certains principes de réorganisation devraient en effet être partiellement transposables à la réorganisation du système de traitement sémantique vu la similarité de ce dernier par rapport au premier.

Nous avons fait au préalable une synthèse des connaissances sur les corrélats neuronaux d'apprentissage sémantique chez les sujets sains en espérant qu'une meilleure compréhension de ces phénomènes chez le sujet sain puisse aider à interpréter les changements d'activité quand le même système est partiellement atteint.

A. LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES LINGUISTIQUES

1. La corrélats neuronaux des rééducations de l'anomie

La majorité des études qui, en neuroimagerie, ont examiné les corrélats neuronaux d'un apprentissage contrôlé dans une population aphasique se sont focalisées sur le traitement de l'anomie. Les rééducations de l'anomie ont été menées sur des groupes hétérogènes de patients qui se trouvaient au stade chronique de récupération, et qui présentaient des lésions et des aphasies mixtes survenues dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux.

Les protocoles d'entraînement, assez semblables au travers des études, n'étaient pas ou peu motivés par une théorie cognitive. Ils incluaient régulièrement des tâches de dénomination orale d'images dans le contexte d'indiciques phonologiques, orthographiques ou phonologico-sémantiques (Cornelissen *et al.*, 2003 ; Fridriksson *et al.*, 2006, 2007 ; Raboyeau *et al.*, 2008 ; Vitali *et al.*, 2007). Les entraînements étaient intensifs mais souvent brefs et étalés sur une période de deux à quatre semaines.

Au terme de ce type d'entraînement, une amélioration des performances en dénomination pour les stimuli d'entraînement a souvent été observée, avec dans certains cas une généralisation pour des stimuli non entraînés (Breier *et al.*, 2006 ; Fridriksson *et al.*, 2007 ; Léger *et al.*, 2002 ; Meinzer *et al.*, 2006, 2007, 2008 ; Naeser *et al.*, 2005 ; Peck *et al.*, 2004).

Au niveau neuronal, ces améliorations comportementales se sont principalement reflétées par une augmentation d'activité dans l'aire de Broca et le gyrus pariétal inférieur gauche. A titre d'illustration, Léger *et al.* (2002) ont rapporté en IRMf, une augmentation d'activité périlésionnelle dans l'aire de Broca et le gyrus supramarginal gauche pour les stimuli entraînés et non entraînés, au terme d'un entraînement lexical chez un patient qui présentait une aphasie de conduction et une lésion gauche affectant l'insula, le GTS et une partie du gyrus supramarginal.

Les données de Cornelissen *et al.* (2003), qui ont examiné en MEG les modifications spatio-temporelles induites par la technique d'indiciques phonologico-sémantiques, ont également démontré l'engagement du cortex pariétal inférieur à la suite d'un entraînement lexical. Chez deux de leurs trois patients (JP et JK), les améliorations des habiletés en dénomination ont été associées à une implication accrue du gyrus pariétal inférieur gauche pour les stimuli entraînés. La faible résolution spatiale de la technique MEG ne permet cependant pas de déterminer précisément si la zone impliquée concernait le gyrus supramarginal ou le gyrus angulaire. En revanche, le troisième patient (HH) a montré une diminution dans cette même région. Cornelissen *et al.* (2003) sont par ailleurs parmi les rares chercheurs qui - chez JK et JP - ont montré un maintien des habiletés de dénomination jusqu'à cinq mois après la fin de l'entraînement. Ils n'ont malheureusement pas procédé à l'évaluation de la maintien des effets au niveau neuronal.

Une contribution majeure des régions homologues droites de l'aire de Broca et de la région pariétale inférieure gauche a également été rapportée dans le processus de récupération linguistique (Crosson *et al.*, 2005 ; Meinzer *et al.*, 2006, 2007 ; Raboyeau *et al.*, 2008 ; Peck *et al.*, 2004 ; Richter *et al.*, 2008) mais elle semble fortement tributaire de l'étendue des lésions. A titre d'illustration, Fridriksson *et al.* (2006) ont mené un entraînement par indices phonologiques chez trois patients et ont observé des effets neuronaux différentiels malgré des effets comportementaux similaires chez deux de leurs patients : le patient P1 qui présentait une aphasie de Broca dans le contexte d'une lésion gauche fronto-temporo-pariétale étendue, a montré une activité accrue dans la région pariétale inférieure droite et temporale gauche au terme de l'entraînement. Par contre, le patient P3, qui présentait une aphasie modérée de type anomique dans le contexte d'une lésion sous-corticale dans les profondeurs de l'aire de Wernicke, a révélé une augmentation d'activité en dénomination orale dans le gyrus pariétal inférieur gauche pour les stimuli entraînés.

Raboyeau *et al.* (2008) ont postulé que les régions de l'HD ainsi engagées chez les patients après un entraînement contrôlé pouvaient être le siège d'une stratégie normale d'apprentissage de nouvelles informations lexicales. Ils ont ainsi comparé les substrats neuronaux d'un apprentissage lexical sur un groupe de patients aphasiques à ceux relevés chez des sujets sains entraînés à une langue étrangère selon une procédure d'apprentissage similaire (indices phonologico-orthographiques). Après l'entraînement, les deux groupes ont montré une augmentation équivalente d'activité dans l'HD en dénomination, et plus précisément dans le GFI, dans l'insula et dans le gyrus cingulaire postérieur (Figure 2.1). Cette hypothèse doit encore être répliquée dans d'autres études mais suggère que l'implication des régions hémisphériques droites pourrait ne pas toujours constituer un phénomène mal adaptatif comme d'aucuns l'ont suggéré (Belin *et al.*, 1996 ; Naeser *et al.*, 2005).

Deux études (Breier *et al.*, 2006 ; Richter *et al.*, 2008) ont encore démontré que l'engagement de l'HD peut aussi avoir une valeur pronostique d'efficacité thérapeutique avant l'entraînement. A titre d'illustration, Breier *et al.* (2006) ont rapporté des corrélations positives entre les améliorations comportementales dans une tâche de reconnaissance de mots écrits et l'activité MEG dans les zones temporales et pariétales inférieures de l'HD, chez des patients aphasiques soumis à une thérapie interactive de

l'anomie (thérapie de l'aphasie par contraintes induites)⁶. Les données de Richter *et al.* (2008) convergent avec celles de Breier *et al.* (2006) sur la valeur pronostique de l'activité droite. Ils ont mis en évidence chez un groupe de patients aphasiques des corrélations positives entre les améliorations linguistiques comportementales et l'activité du GFI, du GTM et du gyrus précentral droits avant l'entraînement, dans le contexte d'un paradigme d'apprentissage similaire.

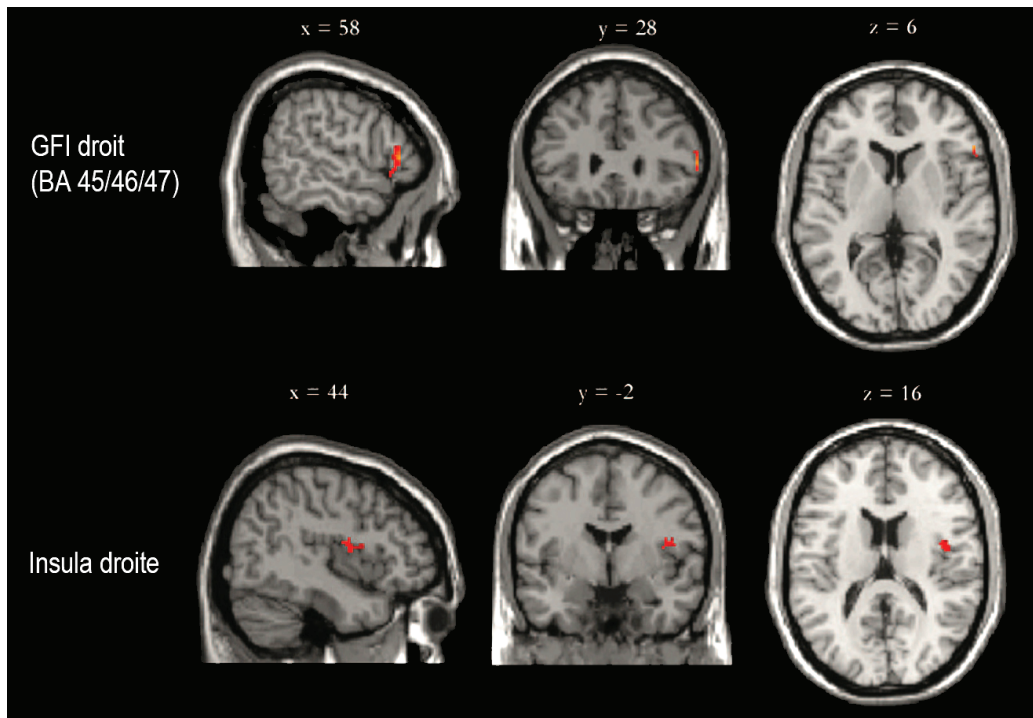


Figure 2.1. Analyse de conjonction pour le contraste Session 2 – Session 1 chez les sujets sains et cérébro-lésés ($p < 0.01$, $k > 30$). [Adapté de Raboyeau *et al.* (2008)].

A ces augmentations d'activité dans les régions fronto-pariétales classiquement associées aux traitements linguistiques, ont parfois été associées des changements dans la région cingulaire postérieure (Fridriksson *et al.*, 2006, 2007 ; Meinzer *et al.*, 2006 ; Raboyeau *et al.*, 2008 ; Vitali *et al.*, 2007), le précuneus (Fridriksson *et al.*, 2007 ; Raboyeau *et al.*, 2008 ; Vitali *et al.*, 2007), le gyrus frontal moyen et supérieur, latéral ou médial (Meinzer *et al.*, 2007 ; Raboyeau *et al.*, 2008 ; Vitali *et al.*, 2007).

⁶ La thérapie de l'aphasie par contraintes induites (Pulvermuller *et al.*, 2001) s'applique dans le contexte de jeux de cartes. Chaque joueur (dans un groupe de 2 ou 3 aphasiques et d'un thérapeute) détient dans son jeu une série de cartes représentant des objets familiers et est invité à en retrouver le double parmi les cartes des autres participants en s'adressant à eux par la communication verbale. Tout moyen alternatif de communication (gestes, mimiques) est alors interdit. Au cours de l'exercice, des contraintes d'expression sont progressivement amenées par le thérapeute en fonction des habiletés de chaque patient. Des indices phonologiques ou sémantiques sont donnés en cas de difficulté.

Les données de Fridriksson *et al.* (2007) ont suggéré que ces régions peuvent s'avérer primordiales dans la récupération des traitements linguistiques en cas de lésion très étendue. Leurs trois patients (NS, EG et CH) présentaient de larges lésions au niveau des régions fronto-temporo-pariétales avec une extension occipitale chez NS et EG. Au terme de l'entraînement par indices phonologiques et sémantiques, le patient EG montrait une amélioration en dénomination pour les stimuli entraînés et non entraînés. Elle s'est accompagnée d'une augmentation d'activité dans le précuneus droit ou gauche. La phase d'indices sémantiques a de surcroît révélé une augmentation d'activité dans le gyrus frontal supérieur médial droit. De manière similaire, le patient CH a montré une augmentation d'activité dans le précuneus de chaque hémisphère après la phase d'indices phonologiques qui s'était révélée plus efficace. En revanche, le patient NS n'a montré aucune amélioration au terme de l'entraînement.

En marge de ces rééducations assez classiques de l'anomie par indices, quelques études ont proposé des protocoles d'entraînement davantage motivés par des principes théoriques et explicites de rééducation (Crosson *et al.*, 2005 ; Naeser *et al.*, 2005). Par exemple, le protocole de rééducation proposé par Naeser *et al.* (2005) visait à diminuer l'hyperactivité supposée mal adaptative du GFI droit chez quatre patients aphasiques qui présentaient des lésions frontales gauches. Ils ont appliqué une stimulation TMS quotidienne de faible fréquence (1200, 1 Hz-pulses) dans la partie antérieure de l'aire homologue à Broca. Appliquée à raison de vingt minutes par jour pendant deux semaines, cette stimulation TMS devait induire une inhibition du GFI droit et ainsi faciliter l'implication d'autres régions temporales et pariétales de l'HG.

Une amélioration des habiletés de dénomination pour des stimuli entraînés et non entraînés a été observée au terme de la période de stimulation chez deux patients, et s'est maintenue deux semaines, deux mois et huit mois après la fin des stimulations.

Crosson *et al.* (2005) ont également proposé une procédure d'entraînement originale et motivée théoriquement ; il s'agissait de celle relative au traitement intentionnel de l'aphasie. Le traitement intentionnel a été conçu pour promouvoir les traitements intentionnels de l'HD intact, qui concernent les processus de sélection d'une action à exécuter et l'initiation de cette action. Vu que ces traitements sont supposés engager le cortex frontal latéral et médial ainsi que les ganglions de la base, la stimulation de cette région devait faciliter la participation des traitements de production

linguistique de la région frontale latérale droite adjacente. Lors de l'entraînement, la dénomination était ainsi initiée par un mouvement complexe de la main gauche (supposé stimuler le système intentionnel dans l'HD intact et faciliter l'accès lexical chez les patients non fluents). Ce traitement n'a cependant eu les effets comportementaux escomptés que chez un seul des deux patients (A008), pour lequel les ganglions de la base étaient préservés. Le patient X030, chez qui cette structure était endommagée, n'a pas montré d'amélioration. Ces données comportementales ont été corroborées par les changements d'activité neurale : le patient A008 a présenté pendant une tâche de génération de noms en IRMf, une activité accrue dans l'aire homologue à Broca et le cortex prémoteur droit alors que le patient X030 présentait une diminution dans ces deux aires.

2. Les corrélats neuronaux des rééducations d'autres fonctions linguistiques

En marge des études sur la rééducation de l'anomie, quelques études ont entraîné d'autres fonctions linguistiques (Belin *et al.*, 1996 ; Musso *et al.*, 1999 ; Small *et al.*, 1998 ; Wierenga *et al.*, 2006). Elles suggèrent que le type de fonction entraînée pendant la thérapie module la localisation et l'étendue des changements neuronaux.

Ainsi, Small *et al.* (1998) ont mené un entraînement à la lecture de pseudomots (à partir de la décomposition de mots en parties) chez une patiente présentant une dyslexie phonologique dans le contexte d'un AVC affectant les régions fronto-temporales gauches. Ils ont montré que les changements d'activité observés dans une tâche de lecture de phrases reflétaient les changements de stratégie cognitive en lecture : en préthérapie, une méthode globale de lecture était associée à un recrutement accru du gyrus angulaire gauche tandis qu'activité accrue du gyrus lingual gauche en postthérapie, semblait refléter le recours à une stratégie plus analytique de lecture.

Belin *et al.* (1996) ont examiné quant à eux les effets de la thérapie par intonation mélodique pendant une tâche de répétition auprès d'un groupe de patients aphasiques mixtes. Ils ont relevé après l'entraînement, une implication accrue de l'aire de Broca et une diminution générale d'activité dans l'HD, notamment au niveau de l'aire de Wernicke.

Les données de Musso *et al.* (1999), qui ont examiné chez quatre patients aphasiques de Wernicke les corrélats neuronaux d'un entraînement à la compréhension de phrases syntaxiquement simples, ont suggéré que l'entraînement des fonctions syntaxiques engage un réseau plus distribué. L'entraînement portait sur des tâches d'exécution de commandes verbales ou des tâches de jugement de la plausibilité sémantique ou phonologique et s'est effectué au cours d'une seule session TEP. Les corrélats neuronaux de cet entraînement ont été évalués dans une version adaptée du Token Test (de Renzi et Vignolo, 1962). Des corrélations positives entre les scores au Token Test et l'engagement de l'aire homologue à Wernicke et le précuneus gauche impliqués dans les processus de compréhension auditive ont été mises en évidence. Les analyses individuelles ont par ailleurs montré, entre les patients, des différences localisées dans des aires périlésionnelles, le GTM droit et le gyrus supramarginal droit, des aires préfrontales dans les deux hémisphères et le gyrus cingulaire antérieur gauche.

3. Synthèse

Les études en neuroimagerie sur les corrélats neuronaux d'apprentissage linguistique dans la population aphasique suggèrent que les améliorations des habiletés de dénomination ont été principalement associées à une augmentation d'activité dans l'aire de Broca et le gyrus pariétal inférieur gauche, qui sont également impliqués dans la dénomination chez les sujets sains. Les régions temporales ont été davantage impliquées quand les apprentissages ciblaient les fonctions linguistiques réceptives. En cas de lésions plus étendues, les régions homologues droites et d'autres zones comme le précuneus, le gyrus cingulaire postérieur et des régions préfrontales peuvent contribuer à la récupération des habiletés linguistiques.

B. LES CORRELATS NEURONAUX DES APPRENTISSAGES SEMANTIQUES

1. Les corrélats neuronaux des apprentissages sémantiques chez les patients cérébro-lésés

La seule étude en neuroimagerie dont le paradigme d'apprentissage semble avoir été explicitement conçu pour entraîner les habiletés sémantiques de patients aphasiques présentant des déficits à ce niveau de traitement est celle de Davis et Harrington (2006). Cependant, les tâches de ligne de base comportementales et d'activation n'ont pas été conçues pour évaluer les effets spécifiques de l'apprentissage sémantique mais plutôt pour en tester les effets généraux sur les compétences linguistiques. Cela limite nettement l'intérêt de cette étude par rapport à notre question des principes de modification cérébrale sous-tendant la récupération fonctionnelle des traitements sémantiques.

Davis et Harrington (2006) ont ainsi entraîné à des connaissances sémantiques sur des outils et de la nourriture un patient (AT), qui se trouvait en phase chronique de récupération et qui présentait une aphasie de Wernicke et une lésion temporo-pariétale gauche. L'apprentissage s'est effectué par des tâches de décision sémantique sur les propriétés catégorielles, fonctionnelles ou perceptuelles.

Les effets comportementaux de l'apprentissage ont été examinés dans des tâches linguistiques standardisées sur des stimuli non entraînés (comme la répétition, la compréhension auditive et la dénomination) ainsi que dans une tâche de dénomination mélangeant les stimuli entraînés et non entraînés. Au bout d'un mois d'entraînement intensif, le patient AT a montré une amélioration comportementale à ces tâches. Les analyses descriptives d'activité réalisées avant et après l'entraînement ont par ailleurs fait apparaître une augmentation d'activité dans l'aire de Broca pendant une tâche de génération de verbes à partir d'images de concepts non entraînés. Une tâche d'écoute d'histoires a par ailleurs révélé une augmentation d'activité dans les régions temporo-pariétales périlésionnelles gauches. Ces données sont donc compatibles avec celles des

études sur les apprentissages linguistiques qui ont révélé une augmentation d'activité dans les aires de traitement normal.

2. Les corrélats neuronaux des apprentissages sémantiques chez les sujets sains

Chez le sujet sain, l'intérêt pour la plasticité du système sémantique dans le contexte particulier d'apprentissage de nouvelles informations sémantiques ne fait qu'émerger. Cinq travaux ont été recensés dans ce domaine. Certains ont concerné l'entraînement de connaissances associées à des outils réels mais rares (Cornelissen *et al.*, 2004 ; Gronholm *et al.*, 2005 ; Hulten *et al.*, 2008) ; d'autres l'ont fait pour des objets fictifs (Kiefer *et al.*, 2007 ; Weisberg *et al.*, 2007).

Tous ces apprentissages ont été prioritairement associés à une augmentation d'activité dont la localisation dépendait fortement de la nature des fonctions entraînées. A titre d'illustration, Cornelissen *et al.* (2004) ont entraîné cinq sujets sains à retenir les étiquettes verbales ou les définitions succinctes d'outils anciens non familiers, qui étaient représentés par des images et répartis en cinq conditions expérimentales. Dans la condition sémantico-phonologique (SemPhon), les objets non familiers étaient entraînés avec leurs étiquettes verbales et leurs définitions ; dans la condition sémantique (Sem), ils ont été entraînés uniquement sur base de leurs définitions alors que dans la condition phonologique (Phon), ils l'ont été sur base de leurs étiquettes verbales ; dans les conditions contrôles non familière (Unfam) et familière (Fam), aucune information n'était associée aux objets respectivement non familiers ou familiers (Figure 2.2).

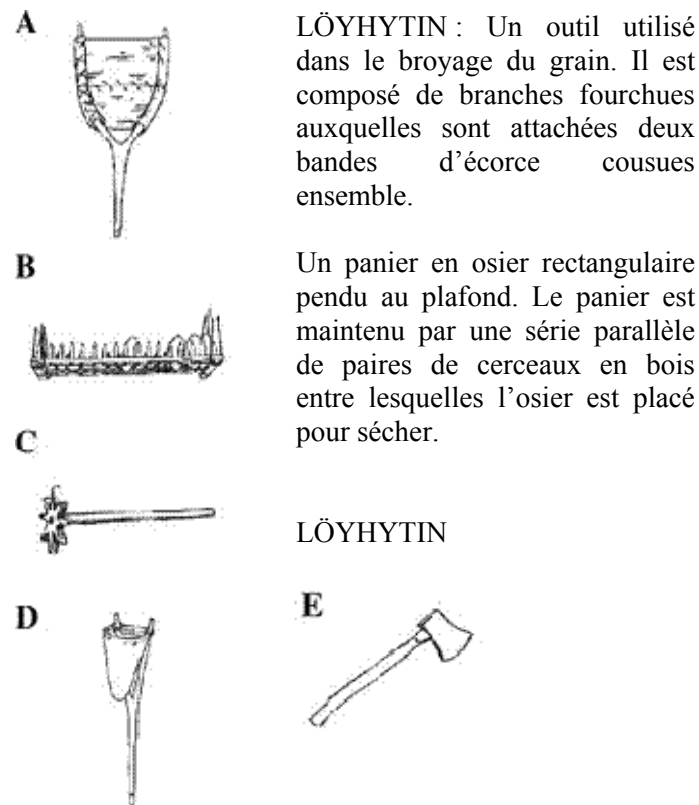


Figure 2.2. Stimuli expérimentaux. Exemples de stimuli non familiers (de A à D) entraînés avec (A) des informations sémantiques et phonologiques (SemPhon), (B) des informations sémantiques uniquement (Sem), (C) des informations phonologiques uniquement (Phon), (D) aucune information (Unfam), et exemple de stimulus familier (E) (Fam). [Adapté de Cornelissen *et al.* (2004)].

Alors qu'en début d'apprentissage, les conditions expérimentales ne révélaient aucune activité différentielle, les conditions SemPhon et Phon ont montré après six sessions d'entraînement, une activité accrue par rapport aux conditions contrôles, dans le cortex pariétal inférieur gauche chez trois sujets, dans son homologue droit chez un sujet et dans le GFI droit chez le dernier sujet pendant une tâche de dénomination *différée*⁷ en MEG. Aucun effet d'entraînement n'a par contre été observé pour la condition Sem. Ici encore, la faible résolution spatiale de la technique MEG, ne permet pas de déterminer si les activités du cortex pariétal inférieur gauche étaient localisées dans la région angulaire ou supramarginale. Quoiqu'il en soit, l'implication de la région pariétale inférieure est compatible avec la nature essentiellement lexico-phonologique de l'apprentissage. Aucune information sémantique n'a en effet été apprise pour la condition Phon ; de même, les auteurs admettent ne pas avoir demandé explicitement

⁷ En dénomination différée, les productions sont attendues endéans un court délai après la présentation de l'image (850 ms). Cette procédure est habituellement utilisée pour limiter les artefacts de mouvement pendant les enregistrements et pour apparier au mieux les conditions faciles et difficiles. Les sujets sont invités à produire le mot générique « objet » pour les stimuli dont l'étiquette verbale n'a pas été fournie pendant l'entraînement (conditions Sem et Unfam) ou dont ils ont oublié le nom.

aux sujets de retenir les définitions de la condition SemPhon et avoir choisi des définitions superficielles et peu pertinentes.

Le manque d'instruction claire de retenir les définitions pourrait avoir freiné l'apprentissage sémantique proprement dit : Gronholm *et al.* (2005) qui ont explicitement demandé à leurs sujets de retenir les étiquettes verbales ont rapporté une augmentation d'activité dans des régions habituellement associées aux traitements sémantiques. Une activité accrue dans le GFI gauche, le GTS antérieur gauche et le cervelet pour les conditions SemPhon et Phon par rapport aux conditions Fam et Unfam a été rapportée dans une tâche de dénomination *immédiate* en TEP. Hulten *et al.* (2008) ont en revanche démontré, dans le contexte d'un apprentissage similaire, que la nature de la tâche d'activation influence également les changements neuronaux associés à l'apprentissage. Ils ont examiné avec la MEG les corrélats neuronaux de l'entraînement dans trois tâches d'activation : une tâche de dénomination *immédiate* présentée en début et en fin d'apprentissage, et des tâches de catégorisation phonologique et sémantique⁸ en fin d'apprentissage. Au terme de l'apprentissage, une implication accrue du GTS postérieur gauche, habituellement lié aux processus phonologiques, a été observée pour la condition SemPhon/Phon pendant la tâche de catégorisation phonologique et de dénomination mais pas pendant la tâche de catégorisation sémantique. Un engagement de son homologue droit a par ailleurs été rapporté dans la tâche de catégorisation phonologique. Dans la tâche de dénomination, plusieurs régions préfrontales de les deux hémisphères, dont le GFI, ont également été impliquées pour les trois conditions expérimentales (SemPhon, Phon et Sem).

Les données des deux études consacrées à l'entraînement d'objets fictifs (Kiefer *et al.*, 2007 ; Weisberg *et al.*, 2007) sont cohérentes avec celles qui portent sur des objets réels : l'entraînement intensif sur des non-objets non familiers a provoqué une augmentation d'activité dans les régions prioritairement impliquées dans le traitement d'objets familiers, et la localisation des changements neuronaux était déterminée par le type de fonction entraînée.

A titre d'exemple, Weisberg *et al.* (2007), qui ont entraîné douze sujets à la manipulation d'objets fictifs (Figure 2.3) pendant trois sessions, ont rapporté des

⁸ Dans la tâche de catégorisation phonologique, les sujets ont dû détecter les objets dont le nom commençait par le phonème « r » tandis que dans la tâche de catégorisation sémantique, ils ont dû retrouver ceux associés à l'activité de pêche. Les stimuli-cibles, c'est-à-dire ceux commençant par 'r' ou associés à la pêche, ont été exclus des analyses.

augmentations d'activité pour les stimuli entraînés et non entraînés dans quatre régions de l'HG qui ont été habituellement engagées dans le traitement et la manipulation d'objets manufacturés familiers. Il s'agissait du cortex prémoteur, du GTM, de la portion médiale du gyrus fusiforme et du SIP. Les changements neuronaux accompagnant les améliorations comportementales ont été observés dans une tâche d'appariement visuel de non-objets présentés selon différents points de vue sur les stimuli entraînés ou non entraînés. Cela suggère ainsi que la récupération de nouvelles informations se fait de manière automatique, même quand la tâche d'activation n'exige pas ce niveau de traitement.

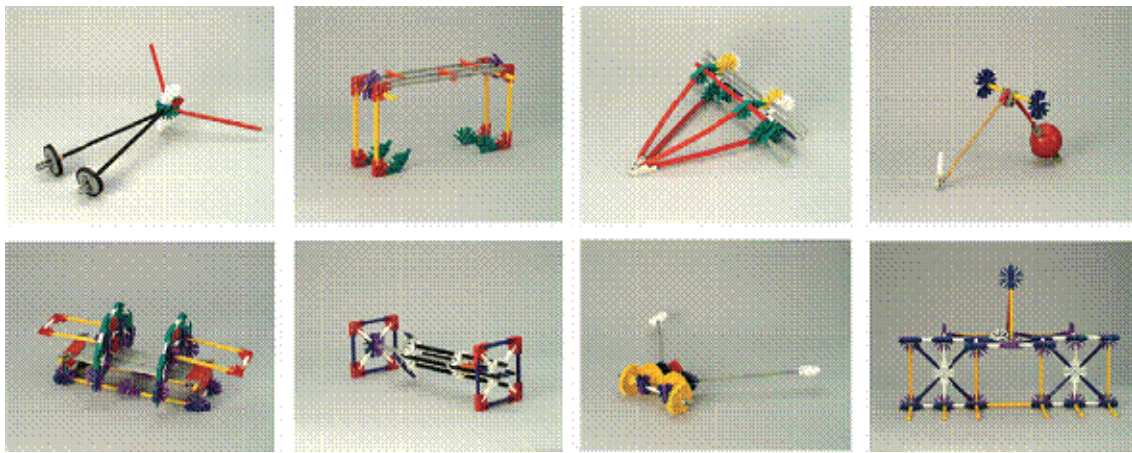


Figure 2.3. Exemples de non-objets. [Adapté de Weisberg *et al.* (2007)].

En marge des effets généraux de l'entraînement, des effets spécifiques ont été rapportés ; un engagement accru des portions antérieures de chacune des trois régions du cortex prémoteur, du GTM et du SIP, a été rapporté pour la condition entraînée qui avait également montré des améliorations comportementales supérieures (Figure 2.4).

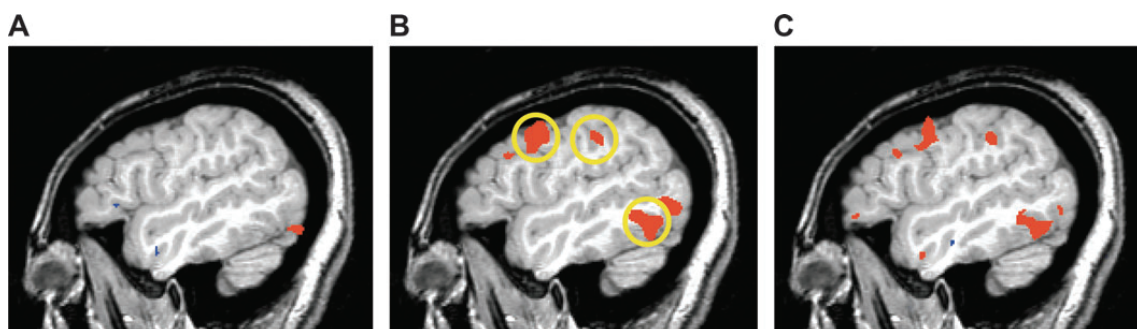


Figure 2.4. Réponses hémodynamiques sur un seul sujet (A) avant, (B) après l'entraînement et (C) résultant de la comparaison directe de (A) et de (B). Les régions en rouge ont été significativement plus actives pendant la tâche d'appariement d'objets pour les stimuli entraînés que pour les stimuli contrôles. Avant l'entraînement, le traitement des stimuli d'entraînement était associé à une activité dans le cortex occipital ventral qui s'étendait antérieurement le long du gyrus fusiforme (non visible sur la coupe) ; après l'entraînement, une activité a émergé dans le GTM, le cortex prémoteur et le SIP gauches (régions encadrées).

Les données de Kiefer *et al.* (2007) ont aussi porté sur un entraînement à la manipulation de non-objets et corroborent celles de Weisberg *et al.* (2007). Des augmentations spécifiques d'activité pour des stimuli entraînés à la manipulation ont été observées par la technique d'EEG dans les régions de l'HG impliquées dans le traitement d'objets familiers : la condition PANT qui incluait des stimuli entraînés à la manipulation spécifique pendant l'apprentissage, a montré une augmentation d'activité spécifique et précoce dans l'HG dans le cortex occipital, le GTI et des aires frontales proches des aires prémotrices.

En revanche, la condition POINT pour laquelle les stimuli avaient surtout dû être pointés pendant l'apprentissage, a révélé une activité accrue dans la région occipitale droite. Ces données suggèrent ainsi que l'accès aux informations de manipulation et de forme se ferait donc de manière très précoce, pour les conditions PANT et POINT respectivement.

C. SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Les études en neuroimagerie d'apprentissage contrôlé chez les sujets sains et les patients aphasiques ont toutes montré une augmentation rapide d'activité cérébrale dans les aires normales de traitement des fonctions entraînées. Les effets d'apprentissage de nouvelles connaissances sémantiques ou linguistiques se distinguent donc des effets de 'suppression à la répétition' qui ont concerné une diminution d'activité cérébrale due à une répétition de stimuli (Henson, 2003 ; Grill-Spector *et al.*, 2006).

Chez les sujets sains, les changements neuronaux induits par les apprentissages sont apparus surtout dans l'HG alors que pour la population aphasique, une participation accrue de l'HD a été mise en évidence. Au sein de chaque hémisphère, la localisation des changements d'activité dépendait directement de la fonction entraînée. Ainsi, l'apprentissage d'étiquettes verbales a prioritairement engagé l'aire de Broca et le cortex pariétal inférieur gauche chez les sujets sains, reflétant probablement la nature principalement lexico-phonologique des apprentissages. En revanche, l'apprentissage de la manipulation d'objets a impliqué les régions associées à cette fonction, que sont le cortex prémoteur, le GTM, le gyrus fusiforme et le SIP gauches.

Chez les sujets cérébro-lésés, les données issues des rééducations de l'anomie corroboraient celles obtenues chez les sujets sains dans les apprentissages lexicaux malgré une implication plus importante de l'HD chez les patients. D'autres régions ont également été impliquées dans la récupération fonctionnelle quand les lésions étaient étendues, comme le précunéus, le gyrus cingulaire postérieur et des régions préfrontales.

Ces études ne sont cependant pas exemptes de faiblesses qu'il faudrait tenter de dépasser dans le cadre d'études ultérieures. D'abord, les apprentissages semblent avoir souvent manqué de fondement théorique et être restés peu naturels. Chez les sujets sains, le contenu des étiquettes verbales était superficiel et peu pertinent sur le plan fonctionnel ; de même, les entraînements à la manipulation de non-objets n'avaient pas de contenu pertinent au niveau fonctionnel. Chez les patients également, les apprentissages se sont limités à des tâches de dénomination. Toutes ces données posent ainsi la question de la pertinence et de l'intérêt de ces études dans la compréhension des phénomènes d'apprentissage sémantique efficace après une lésion cérébrale : étant donné que les concepts sont appris par des expériences multi-modales avec l'environnement (Simmons et Barsalou, 2003), qui incluent le contact visuel avec les objets réels, leurs sons, leurs odeurs, leur goût ou leurs mouvements, leur apprentissage ne devrait pas uniquement se limiter à l'entraînement de leurs étiquettes verbales ou de leur manipulation.

Une seconde faiblesse des études d'apprentissage est l'absence de contrôle en neuroimagerie des effets de répétition de la tâche d'activation dans les analyses des changements neuronaux. Pourtant, les effets neuronaux de la répétition de stimuli (Henson, 2003 ; Grill-Spector *et al.*, 2006) ainsi que ceux liés à la répétition d'une tâche (Kelly *et al.*, 2005) ont été largement évoqués en neuroimagerie. La familiarisation à des stimuli ou à une tâche a avant tout provoqué une diminution d'activité mais ces effets ont souvent été examinés sur des intervalles de temps très courts allant de quelques minutes à quelques jours. Les effets sur des intervalles de temps similaires à ceux de la durée des apprentissages restent largement inconnus.

Enfin, une troisième faiblesse des études sur les apprentissages est l'absence de mesure du maintien des effets comportementaux et neuronaux au-delà de la période d'entraînement. Seules deux études ont procédé à cette mesure et ; elles ont rapporté un maintien des acquis mais se sont limitées à des évaluations comportementales (Cornelissen *et al.*, 2003 ; Naeser *et al.*, 2005).

Dans nos études empiriques, nous avons tenté de mettre en place des designs susceptibles de dépasser ces faiblesses.

DEUXIEME PARTIE :
CONTRIBUTION EMPIRIQUE

CHAPITRE III

INTRODUCTION GENERALE AUX ETUDES EMPIRIQUES

Dans les trois chapitres suivants, nous présentons les études empiriques réalisées avec Madame DL, une patiente de 63 ans, droitnière, de langue maternelle française, au stade chronique de récupération de l'aphasie. Dans ce chapitre, nous présentons brièvement le profil cognitif de Madame DL et notre démarche empirique.

A. PRESENTATION DU CAS DL

En juin 2000, Madame DL a présenté une lésion affectant une large portion de la région temporale gauche dans le contexte d'une encéphalite herpétique. L'examen neuropsychologique effectué deux semaines après son admission révélait une hémiparésie droite et une aphasie caractérisée par des troubles sévères de la compréhension du discours. Des commandes simples ne pouvaient être exécutées. Deux mois plus tard, l'hémiparésie droite, la jargonaphasie et les troubles de compréhension persistaient et l'anosognosie était complète.

En décembre 2000, Madame DL a été admise en interne au centre de révalidation William Lennox à Ottignies où elle est demeurée jusqu'en mai 2001. A partir de ce moment, Madame DL a été à nouveau capable de vivre seule, son hémiparésie s'était résorbée et ses habiletés de compréhension s'étaient améliorées. Le bilan neuropsychologique mené à cette période a révélé des performances déficitaires pour l'empan de chiffres testant la mémoire de travail verbale ainsi qu'au « Bloc Tapping Test » (Wilson *et al.*, 1989) qui teste la mémoire de travail visuelle (Tableau 3.1). Ses performances dans les normes à la partie 'Span' du Test Span/Supraspan ont cependant suggéré que ses déficits de mémoire de travail visuelle devaient être légers. L'attention, les fonctions exécutives, le raisonnement, les processus visuels structuraux et les praxies étaient dans les normes.

Tableau 3.1. Données neuropsychologiques de Madame DL (Mai 2001).

Test	Score de DL	Percentile de DL ou score Z
MEMOIRE A COURT TERME		
Empan de chiffres - à l'endroit ¹	3	-3.82
Empan spatial (Block tapping test) ²	4	P.10
Empan spatial - Span (Test Span/Supraspan) ³	7	-1.6
MEMOIRE A LONG TERME		
Test des portes (Doors and People Test) ⁴		
- Partie A	9/12	P.10
- Partie B	3/12	P.1
Supraspan (Span/Supraspan Test) ³	8	+0.1
ATTENTION		
Test d'attention soutenue D2 ⁵		
- Score total par ligne	319	P.27
- Erreurs	16 (5 %)	P.50-75
- Score total moins les erreurs	303	P.34
- Fluctuation	9	P.75-90
FONCTIONS EXECUTIVES		
Figure de Rey ⁶		
- Copie	Type 2	P.25
- Organisation	31/36	P.30-40
- Temps	5'04"	P.25
Test d'inhibition Go/No-Go ⁷	459	P.30
MATRICES DE RAVEN	100	P.50
PROCESSUS VISUELS		
BORB ⁸		
- Appariement de vues	50/50	<i>n.d.</i>
- Décision d'objets	104/128	-1.8
PRAXIES		
- Imitation de gestes symboliques	5/5	<i>n.d.</i>
- Imitation de gestes sans signification	7/8	<i>n.d.</i>
- Pantomime de l'utilisation d'objets (commandes verbales)	14/14	<i>n.d.</i>

¹ Wechsler (2000); ² Smirni *et al.* (1983); ³ Wilson *et al.* (1989); ⁴ Baddeley *et al.* (1994); ⁵ Brickenkamp (1966); ⁶ Rey (1959); ⁷ Zimmerman et Fimm (1994); ⁸ Riddoch et Humphreys (1993); *n.d.* = *non disponible*.

Les tests linguistiques soumis à la patiente à la même période (Mai 2001) ont mis en évidence un score en dénomination de 2/80 et en vérification mot/image (de

Partz *et al.*, 2001) de 62/80 (Tableau 3.2). Le déficit similaire de DL dans ces deux tâches, l'une de production et l'autre de compréhension, par rapport aux sujets sains a suggéré la présence d'un déficit sémantique chez Madame DL sans qu'il n'y ait d'instrument fort pour appuyer l'hypothèse d'un déficit post-sémantique. Les traitements écrits d'écriture et de lecture de mots et de nonmots se sont également révélés déficitaires chez Madame DL. En revanche, les niveaux de traitement présémantiques (perception auditive, reconnaissance auditive et visuelle des mots) de même que les traitements syntaxiques étaient fonctionnels (Tableaux 3.1 et 3.2).

Les performances de Madame DL aux tâches sémantiques complémentaires ont renforcé l'hypothèse d'un déficit modéré des compétences sémantiques avec une atteinte similaire pour les différents domaines de connaissances (Tableau 3.3):

- (1) la patiente était capable de catégoriser des stimuli selon leurs domaines d'appartenance ;
- (2) elle a obtenu des performances déficitaires à la tâche d'association sémantique du Test de Pyramides et des Palmiers (Howard et Patterson, 1992), que les stimuli aient été présentés par des images ou par des mots;
- (3) elle a eu des performances déficitaires à une tâche de vérification mot-image (Samson *et al.*, 1998) testant les connaissances sur les propriétés spécifiques des objets, qu'ils soient de nature biologique ou non biologique.
- (4) elle a eu des performances déficitaires à une tâche de jugement de synonymes, que les stimuli soient des noms ou des verbes, concrets ou abstraits.

Ces données indiquent donc que Madame DL a montré une récupération partielle de ses déficits sévères de compréhension, avec une meilleure préservation pour les propriétés générales des stimuli (catégorie) que pour leurs propriétés spécifiques. De 2001 à mai 2003, la patiente a présenté des crises d'épilepsie fréquentes et sévères. Ses habiletés n'ont donc pas pu être formellement testées pendant cette période. En mai 2003, un traitement efficace a été trouvé qui a mis un terme aux crises d'épilepsie. Certains tests ont pu être repassés et ont révélé des performances stables par rapport à 2001, démontrant ainsi que la patiente était entrée dans une phase chronique de récupération et ne souffrait pas de performances labiles.

Table 3.2. Données linguistiques de Madame DL (Mai 2001) et des sujets contrôles

Tâche	Score de DL (Mai 2001)	Moyenne des contrôles (ET ou Rang)
Discrimination de syllabes CV	15/16	16/16
Répétition		
- Mots	18/18	18/18
- Syllabes	15/15	15/15
- Pseudomots	5/6	6/6
- Phrases courtes	3/3	3/3
- Phrases longues	0/3	3/3
Décision lexicale auditive	112/120	119.5/120 (117-120)
Décision lexicale visuelle	117/120	117.5/120 (115-120)
Dénomination orale d'images ¹	2/80	75.1/80 (ET = 2.17)
Appariement mot oral/image ¹	62/80	79.3/80 (ET = 0.46)
Appariement phrase/image		
- Phrases orales	11/16	<i>n.d.</i>
- Phrases écrites	14/16	<i>n.d.</i>
Orthographe		
- Lettres	7/8	8/8
- Mots	2/12	<i>n.d.</i>
- Nonmots	2/4	<i>n.d.</i>
- Phrases	0/4	<i>n.d.</i>
Lecture à voix haute		
- Lettres	8/10	10/10
- Mots de haute fréquence	6/9	9/9
- Mots de basse fréquence	3/9	9/9
- Mots de 4 à 5 lettres	5/6	6/6
- Mots de 9 à 10 lettres	2/6	6/6
- Mots <i>versus</i> nonmots	4/10 <i>versus</i> 10/10	10/10 <i>versus</i> 10/10

¹ de Partz *et al.* (2001); ET = écart-type ; *n.d.* = *non disponible*.

A cette même période, ses habiletés de mémoire épisodique ont pu être examinées au test de rappel libre et indicé de la Buschke (1984). Ses performances s'y sont révélées déficitaires dans la majorité des sous-tests de rappel ou de reconnaissance (Tableau 3.4). Malgré les précautions qui s'imposent vu le contexte de déficits sémantiques associés, on n'est pas en mesure d'exclure un déficit de la mémoire épisodique au vu de ses performances déficitaires au test de reconnaissance (14/16 ; -2.4

ET) qui n'exige pourtant pas de récupération explicite des mots. L'amnésie antérograde devait cependant rester légère puisque la patiente vivait seule chez elle, avait récupéré une nosognosie complète et avait pu développer des stratégies compensatoires suffisamment efficaces qui la rendaient capable de gérer ses activités quotidiennes et ses rendez-vous.

Table 3.3. Données de Madame DL et des sujets contrôles dans différentes tâches sémantiques.

Tâche	Score de DL (Juin 2001)	Score de DL (Mars 2003)	Moyenne des contrôles (ET ou rang)
Catégorisation sémantique			
<i>Catégories éloignées (Transport/Instruments de musique/Armes)</i>			
- Images	34/36	31/36	36/36
- Mots oraux	35/36	36/36	36/36
<i>Catégories proches (Transports par terre, mer, air)</i>			
- Images	32/36	<i>n. t.</i>	36/36
- Mots oraux	33/36	<i>n. t.</i>	36/36
Test des Pyramides et des Palmiers (a)			
- Spoken words / Mots oraux	38/52	<i>n. t.</i>	50.5/52 (50-52)
- Written words/ Mots écrits	39/52	<i>n. t.</i>	50.5/52 (50-52)
- Pictures / Images	47/52	47/52	50.5/52 (50-52)
Vérification mot/image (b)			
- Animals / Animaux	8/18	7/18	16.25/18 (15-18)
- Fruit/vegetables / Fruits/ Légumes	10/18	9/18	17/18 (15-18)
- Implements / Outils	10/18	9/18	16.25 (15-18)
- Transports	10/18	9/18	15.25 (12-17)
Désignation de synonymes			
- Noms concrets	19/30	<i>n. t.</i>	29.4/30 (29-30)
- Verbes concrets	23/30	<i>n. t.</i>	29.4/30 (28-30)
- Noms abstraits	18/30	<i>n. t.</i>	27.8/30 (25-29)
- Verbes abstraits	21/30	<i>n. t.</i>	28.2/30 (26-30)

(a) Howard et Patterson (1992) ; (b) Samson *et al.* (1998). ET = écart-type ; *n. t.* = *non testé*.

Table 3.4. Résultats de DL en 2003 au Test de rappel libre et indicé (Buschke, 1984).

Tâche	Score de DL (Mars 2003)	Moyenne des contrôles	Score Z de DL
Rappel immédiat	11/16	15.7	- 6.7 ET
Rappel libre 1	5/16	9.4	- 1.7 ET
Rappel total 1	7/16	14.8	-4.6 ET
Rappel libre 2	7/16	10.3	-1.3 ET
Rappel total 2	9/16	15.3	- 5.2 ET
Rappel libre 3	5/16	12.1	-2.3 ET
Rappel Total 3	9/16	15.5	-7.2 ET
Test de reconnaissance	14/16	15.7	-2.4 ET
Rappel libre différé	0/16	12.2	-4.5 ET
Rappel total différé	<i>n.d.</i>	15.7	<i>n.d.</i>

ET = écart-type ; *n.d.* = non disponible.

L'IRM réalisée en 2006 a montré dans l'HG, une destruction de la majeure partie du gyrus temporal jusqu'aux structures les plus médiales comme l'amygdale, l'hippocampe et le parahippocampe. Seule la portion la plus postérieure du GTS était partiellement préservée. Antérieurement, l'insula, les gyrus orbital et rectus ainsi que le gyrus cingulaire antérieur et moyen étaient également détruits. Au niveau frontal, la lésion s'étendait jusqu'au gyrus précentral et à la substance blanche du gyrus frontal inférieur. Au niveau occipital, les lésions s'étendaient jusqu'au gyrus lingual et au gyrus cingulaire postérieur. Dans l'HD, les lésions étaient beaucoup plus circonscrites et concernaient l'insula, le gyrus cingulaire antérieur ainsi que les gyrus orbital et rectus.

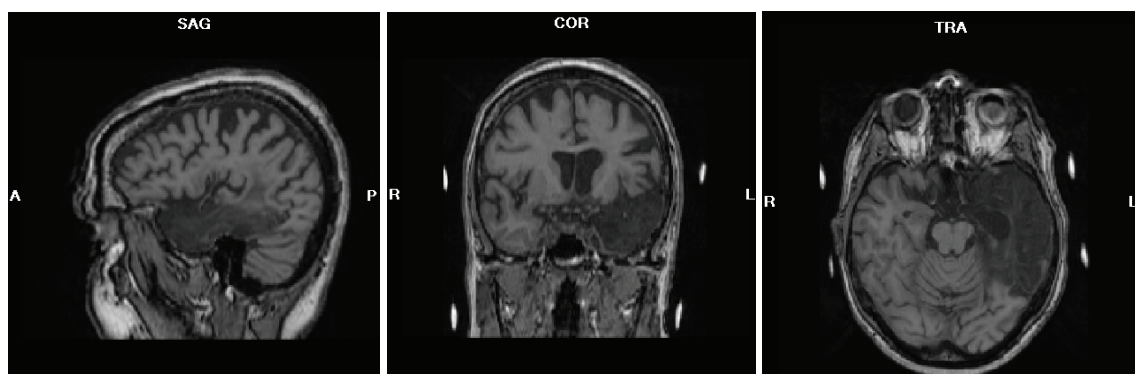


Figure. 3.1. SAG = vue sagittale; COR = vue coronale; TRA = vue transversale. L = gauche; R = droit.

Bien que la patiente ne présentait pas de lésions circonscrites. Un tel profil de fonctions préservées et déficitaires présentait des caractéristiques uniques qui nous ont encouragée à la sélectionner dans nos études empiriques:

(1) il n'y avait pas de preuve d'une récupération différentielle selon les domaines de connaissances (animaux, végétaux, objets manufacturés) ; un tel profil nous permettait ainsi de tester si des structures distinctes pouvaient sous-tendre la récupération selon les domaines de connaissances ;

(2) Madame DL présentait des déficits sémantiques relativement circonscrits malgré des déficits vraisemblablement légers de la mémoire antérograde. Ses habiletés de reconnaissance de mots, l'attention et les fonctions exécutives étaient préservées. Un tel profil permettait de minimiser les risques d'observer des profils anormaux d'activité cérébrale qui seraient dus à d'autres composantes que les traitements sémantiques.

(3) Ses performances se sont montrées stables de 2001 à 2003, ce qui allait incontestablement renforcer la fiabilité de nos résultats.

B. INTRODUCTION A NOS DEMARCHES EMPIRIQUES

Dans les trois chapitres suivants, nous présentons nos démarches empiriques réalisées avec Madame DL, qui avaient pour objectif d'explorer les caractéristiques de la réorganisation fonctionnelle sous-tendant la récupération (partielle) des traitements sémantiques après une lésion cérébrale.

Avant d'examiner le phénomène de réorganisation cérébrale proprement dit, nous avons contrôlé chez Madame DL, ses capacités à réapprendre de nouveaux concepts d'objets manufacturés, d'animaux et de végétaux malgré un déficit sémantique modéré et une amnésie antérograde légère (Chapitre IV). Nous avons ensuite étudié dans une étude en neuroimagerie (IRMf), l'activité cérébrale associée au traitement de connaissances sémantiques spontanément récupérées chez Madame DL (Chapitre V). Une seconde étude en neuroimagerie fonctionnelle chez Madame DL nous a enfin permis de mettre en évidence les corrélats neuronaux sous-tendant la récupération de connaissances sémantiques à la suite d'un apprentissage intensif des propriétés

sémantiques spécifiques d'objets biologiques (végétaux) et non biologiques (objets manufacturés) (Chapitre VI).

Un des intérêts principaux de notre démarche empirique a été de pouvoir comparer chez une même patiente, les effets d'apprentissage spontané et contrôlé. Cela devait nous permettre d'évaluer les différences d'efficacité entre les différentes régions.

En outre, nous avons tenté de mettre en place des designs expérimentaux susceptibles de dépasser quelques faiblesses présentées par les études antérieures sur la réorganisation fonctionnelle des traitements sémantiques et linguistiques.

Pour les deux études d'apprentissage sémantique (Chapitre IV et VI), nous avons cherché à mettre en place un entraînement approfondi des connaissances sémantiques puisque nous avons entraîné les propriétés partagées et spécifiques des objets. Nous avons également veillé à ce que l'entraînement soit le plus naturel possible : nous avons présenté les stimuli d'entraînement dans différentes modalités puisque les concepts sont appris par des expériences multimodales avec l'environnement (Simmons et Barsalou, 2003), qui incluent le contact visuel avec les objets réels, leurs sons, leurs odeurs, leur goût ou leurs mouvements et pas uniquement leurs étiquettes verbales et les images comme cela a souvent été proposé. Les stimuli d'entraînement étaient donc appris non seulement par les étiquettes verbales et leurs images mais également par les objets réels, des vidéos, des pantomimes, des sons ou des odeurs. Enfin, nous avons procédé, dans nos deux études d'apprentissage, à une évaluation du maintien des acquis jusqu'à un an et trois mois après la fin de l'entraînement, pour la première et la seconde étude d'apprentissage respectivement, afin de mieux contrôler l'efficacité et la portée des résultats.

Pour les deux études de neuroimagerie (Chapitres V et VI), nous avons veillé à sélectionner des tâches que Madame DL - comme les sujets sains - pouvait correctement réaliser. Cet élément nous a semblé particulièrement important pour deux raisons. Cette mesure devait d'une part, contribuer à améliorer la fiabilité des comparaisons d'activité cérébrale entre DL et les sujets sains en minimisant les risques que les différences d'activité soient liées à des différences de difficulté de la tâche dans les deux groupes. Choisir une tâche d'activation sémantique que DL réussissait correctement devait aussi permettre de minimiser les risques que les différences d'activation entre les périodes d'avant et d'après l'apprentissage chez Madame DL soient liées à une différence de difficulté de la tâche chez Madame DL aux différentes périodes

d'apprentissage. Nous avons également tenté de minimiser les effets de la répétition des stimuli lors de l'analyse des corrélats neuronaux de l'apprentissage. Nous avons ainsi comparé directement les effets neuronaux entre les sessions d'avant et d'après l'entraînement chez Madame DL et chez les sujets sains, eux aussi, présentés par deux fois à la même tâche d'activation . Nous n'avons retenu pour les effets d'apprentissage que ceux qui étaient significativement plus importants chez Madame DL que chez les sujets contrôles.

CHAPITRE IV

REACQUISITION OF SEMANTIC KNOWLEDGE BY ERRORLESS LEARNING IN A PATIENT WITH A SEMANTIC DEFICIT AND ANTEROGRADE AMNESIA⁹

A. ABSTRACT

Background. Eleven therapy studies have been reported so far which aimed at re-teaching semantic knowledge in brain-damaged patients presenting with a semantic deficit consecutive to stroke, herpes encephalitis, or semantic dementia. All these semantic therapy studies but one recorded a significant improvement in the patients' performance on tasks requiring semantic processing. The exception to this pattern was the semantic therapy study by Sartori *et al.* (1994), which yielded negative results. Because it concerned two patients with anterograde amnesia associated with the semantic deficit, Sartori *et al.* concluded that reacquiring semantic knowledge was not possible when such association of deficits was present.

Aims. Sartori *et al.*'s study, like all the other semantic therapy studies, applied an errorful learning procedure during the therapy. However, the question can be raised of whether such procedure is appropriate when amnesia is associated with the semantic deficit. Because error elimination is likely a function of explicit memory, which is impaired in amnesic patients, wrong stimulus-response associations would be repeatedly retrieved and strengthened in (spared) implicit memory, thus preventing the patient to learn novel semantic knowledge. In the present single-case study, we addressed this issue by using an errorless learning procedure during semantic therapy in a post-encephalitis patient (DL) who suffered both a semantic deficit and anterograde amnesia.

⁹ Cette section est une version remise en page d'un article avec le même titre de Léonard, B., Pillon, A., de Partz, M. P. (2008), publié dans *Aphasiology*, 22, 447-488.

Methods and Procedure. The therapy aimed at re-teaching semantic attributes of sixteen items. The design included, further to these sixteen target items, sixteen contrast and sixteen control items which were semantic coordinates of the target items. Both shared (category) and distinctive (non-category) attributes were included in the learning set. Learning was based on an attribute classification task in which the properties of the target items had to be contrasted with those of coordinate items, within a paradigm that greatly reduced the chance of making errors. A pre- and post-therapy picture naming and an attribute verification task allowed us to assess the therapy effects at the end of therapy and one year later.

Results and conclusion. Significant therapy effects were observed in the attribute verification task and were still present one year afterwards. Thus, the patient's performance significantly improved for the category (i.e., shared) attributes of the target, contrast, and control items, and for the non-category (i.e., distinctive) attributes of the target items. This finding showed that, contrary to Sartori *et al.*'s claim, re-acquiring semantic knowledge was possible in a patient with anterograde amnesia associated with her semantic deficit.

B. INTRODUCTION

Brain damage resulting from stroke, head injury, herpes simplex virus encephalitis (HSE), or degenerative disease, may cause chronic and sometimes very severe semantic impairments. Patients thus show poor performance in a number of tasks that are thought to require access to semantic knowledge, like object or picture naming, object recognition and utilization, word or picture categorization, word-to-picture matching or category fluency tasks. The detailed study of the patterns of semantic impairment presented by such patients gave rise to a voluminous literature during the last two decades and provided the main source of evidence for the theoretical issue of how semantic knowledge is represented and organized in the normal mind and brain (e.g., Allport, 1985; Buxbaum *et al.*, 1997; Chertkow *et al.*, 1997; Damasio *et al.*, 2004; Farah and McLelland, 1991; Hillis *et al.*, 1990; Mahon and Caramazza, 2003; Riddoch *et al.*, 1988; Rogers *et al.*, 2004; Samson and Pillon, 2003).

Less attention has been paid to the issue of whether, to what extent, and how semantic knowledge could be relearned after brain damage. To the best of our knowledge, eleven papers (see Table 4.1) so far have reported a therapy study aiming at relearning semantic information in patients suffering from a semantic deficit (see for reviews, Nickels, 2002; Nickels and Best, 1996a). In these studies, the semantic properties of an object, like its visual appearance (shape and color), function (what it is used for), utilization (how it is used), and associated items (which objects it is used with), are taught to the patients by asking them to describe how the object looks like, to point to the object from a verbal definition, use it on imitation, etc. Given that the treated patients often presented word-finding difficulties in addition to the semantic deficit, in most studies the semantic therapy tasks were associated or followed by tasks aiming at improving spoken and/or written word retrieval (see details in Table 4.1). As an illustration, take Drew and Thompson's (1999) therapy study, which aimed at restoring semantic information about thirty items of clothing and thirty items of food, in four aphasic patients. To measure within-category and across-category transfer effects, fifteen additional items of clothing and food and fifteen items of animals and vehicles were selected as control items, which were not trained during therapy. The therapy

consisted in presenting the target items to the patients in the context of several lexical and semantic tasks such as picture categorization, semantic judgment, definition-to-picture matching, written word-to-picture matching task, and naming to definition. In the first phase of the study, the name of the target items was never provided to the patients (semantic treatment) whilst, in the second phase, both the spoken and written name of the items were used in the therapy tasks (lexical-semantic treatment). For example, in the semantic treatment phase, the patients were asked, in front of a picture depicting a watch, “is this used to tell the time?” (semantic judgment) whilst in the lexical-semantic treatment phase, they were asked “is the *watch* used to tell the time?”. At the end of the semantic phase, two out of the four patients presented a significant improvement in naming the target items and, at the end of the lexical-semantic phase, naming performance significantly improved in all the patients. However, improvement did not generalize to within- or across-category untrained items after the first phase. After the second phase, naming improved for untrained within-category (clothing and food) items in three patients and to untrained across-category (animal and vehicles) items in one patient. Nine weeks after therapy, the patients’ naming performance decreased but was still better than before therapy.

Actually, the extent of transfer (i.e., within- or across-category items) and of maintainance of the therapy effects (i.e., from one week to six months post-therapy) differed across the eleven studies on record — nevertheless beneficial effects were obtained in all but one study (see details in Table 4.2). Such general positive finding is worth noting given the large differences existing across studies as regards the lesion aetiology in the treated patients (i.e., HSE, stroke, or semantic dementia), the targeted semantic categories (i.e., persons, living, and/or nonliving things), the nature of the learning tasks (e.g., object definition or object use) or the baseline tasks (e.g., picture naming or semantic categorization). That shows that semantic knowledge could indeed be re-acquired after brain damage whatever the aetiology, the category of items, and the nature of the tasks included in the therapy.

The sole exception to the general pattern of positive finding is the study by Sartori *et al.* (1994), carried out with two post-encephalitic patients, Michelangelo and Giulietta. Both patients presented with a semantic deficit, which was more severe for living than nonliving things, as well as anterograde amnesia. The therapy aimed at restoring semantic knowledge about some living and nonliving things, including

animals, fruit, vegetables, and man-made objects, through several tasks requiring both semantic and lexical knowledge, like categorizing pictures and words, defining concepts, describing the perceptual features of objects, naming from a verbal definition, word-to-picture matching, and drawing. After intensive training, which took place two times a week during twelve months in the case of Michelangelo and eight months in the case of Giulietta, “patients’ performance on the post-treatment tests revealed no significant benefit from the therapy” (Sartori *et al.*, 1994: 119), namely, both patients’ performance in several standard tasks (e.g., naming the Snodgrass and Vanderwart’s pictures) was still below the control group’s. On the basis of this finding, the authors proposed that relearning semantic knowledge was probably not possible in these patients because of the anterograde amnesia associated with their semantic deficit.

Such pessimistic conclusion may be premature, however. To begin with, even the report of a poor outcome of the therapy needs to be qualified because, in this study, the therapy effects were not assessed on the basis of the patients’ pre- and post-therapy performance on a given task (actually, different tasks were administered to the patients before and after therapy). The conclusion was based on the comparison of the patients’ performance on standard tasks after therapy with that of controls. Therefore, it is not possible to know whether the therapy did not improve semantic knowledge in the patients *at all* or it just did not allow them to reach normal performance. Second, the post-therapy performance was assessed one month after the end of the therapy and, therefore, any immediate therapy effect may have gone undetected. Third, there is at least one instance of semantic therapy with a patient presenting with associated memory impairments¹⁰ which yielded positive results, Francis *et al.*’s (2002) therapy study¹¹. Admittedly, this therapy concerned a quite different domain of semantic knowledge, namely, person-specific knowledge and it is unclear whether learning to associate a face with semantic information about a person (e.g., occupation) relies on the same cognitive demands and mechanisms than learning the semantic attributes of a *class* of objects (i.e., learning an object concept). However, it is worth noting that the learning strategy taught to the patient, namely, turning semantic information relevant to each face into a visual image, had proved successful for teaching face-name associations in amnesic

¹⁰ The paper reports that the treated patient NE performed poorly on the Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1987) and the Recognition Memory Test (Warrington, 1984) but memory functions were not assessed or characterized in more detail.

¹¹ In all the other successful semantic therapy studies listed in Table 1, there was no mention of memory impairment in the treated patients.

patients (Wilson, 1987). Thus the question can be raised of whether the learning procedure adopted in Sartori *et al.*'s (1994) therapy was appropriate for patients with associated anterograde amnesia and, in particular, whether errorless learning, instead of errorful learning which was used in that study like in all the other semantic therapy studies, would not be more suitable in fact.

There is now evidence that, in amnesic patients, training is more effective when an errorless learning approach is adopted, i.e., when subjects do not experience failure during learning, than when learning is errorful, i.e., based on an error-and-trial procedure. For example, it was found that training amnesic patients to learn novel face-name associations (Parkin *et al.*, 1998a; Wilson *et al.*, 1994) or verbal lists (Hunkin *et al.*, 1998a; Hunkin *et al.*, 1998b), or to programme an electronic organizer (Evans *et al.*, 2000) was facilitated by adopting an errorless learning approach. According to Baddeley and Wilson (1994), the effectiveness of errorless learning in amnesic patients is based on the combination of impaired explicit memory and relatively spared implicit memory. In the context of an errorful learning situation, the functioning of implicit memory results in implicitly remembered incorrect responses interfering with the target items, and the absence of a functioning explicit memory system prevents differentiation and elimination of learning errors. This mechanism, in turn, would strengthen the stimulus-(wrong) response association in memory, which eventually prevents the acquisition of novel, correct responses (but see for alternative views, Hunkin *et al.*, 1998b, Kessels *et al.*, 2005).

However, as far as we know, errorless learning has never been applied during semantic therapy in patients presenting with a semantic deficit either associated or not with amnesia. The aim of the present single-case study was to evaluate the effectiveness of an errorless learning approach for re-teaching semantic knowledge about concrete objects to a post-encephalitic patient presenting with a semantic deficit associated with anterograde amnesia. We put forward the hypothesis that using an errorless learning procedure in a patient presenting with such an association of deficits should facilitate the reacquisition of semantic knowledge, because errorless learning should avoid wrong associations between semantic features and items being encoded and stored in implicit memory.

Table 4.1. List of the semantic therapy studies^(a). Summery of method.

References	Subjects		Methods		
	Patients	Aetiology	Baseline tasks	Semantic therapy tasks	Additional therapy tasks
Annoni <i>et al.</i> , 1998	JHN	Stroke	Spoken picture naming	Spoken and written picture naming, spoken and written definition-to-picture matching, word-to-picture matching	Spoken and written word retrieval
Behrmann and Lieberthal, 1989	GE	Stroke	Semantic categorization	Explanation of the semantic features, pointing to a word from a definition, word-to-picture matching	
	CH	Stroke			
Bozeat <i>et al.</i> , 2004	JH	Stroke	Object use	Object use on imitation	
Drew and Thompson, 1999	Subjects 1, 2, 3, 4	Stroke	Spoken picture naming	Semantic categorization, semantic judgement, definition-to-picture matching	Spoken and written word retrieval
Francis <i>et al.</i> , 2002	NE	Herpes encephalitis	Familiar person naming (from pictures)	Study 2 : for each photograph of a face, learning its related name and three relevant facts	Spoken and written person name retrieval
			Person naming (from pictures), retrieval of semantic knowledge about persons	Study 3 : for each person name, learning three relevant facts	
Hillis and Caramazza, 1994	JJ	Stroke	Spoken picture naming	Study 3 : word-to-picture matching (therapy 1)	Spoken word retrieval
Kiran and Thompson, 2003	Subjects 1, 2, 3, 4	Stroke	Spoken picture naming	Spoken picture naming, semantic categorization, semantic attribute identification, yes/no questions on typical/intermediate/atypical exemplars of the trained categories	

(a) We only considered here the therapy studies (1) that demonstrated the presence of a semantic deficit in the patients treated, by formal semantic testing and (2) of which explicit aim was to restore semantic knowledge. Thus, we did not report here the therapies that did not assess semantic processing formally (i.e., Doesborgh *et al.*, 2004) nor the therapies that targeted word-finding difficulties and used only naming tasks during therapy.

Table 4.1 (Continued). List of the semantic therapy studies^(a). Summery of method.

References	Subjects		Methods	
	Patients	Aetiology	Baseline tasks	Semantic therapy tasks
Lambert, 1999	JF	Semantic dementia	Semantic questionnaire, drawing from a name, spoken picture naming	Spoken and written definition-to-picture matching, different/similar judgement, word listening
Nickels and Best, 1996b	AER	Stroke	Spoken picture naming	Judgement of function (therapy 1) and of relatedness (therapy 2); word-to-picture matching (therapy 3)
	TRC	Stroke	Written and spoken picture naming	Written (therapy 1) and spoken (therapy 2) word-to-picture matching
	PA	Stroke	Spoken picture naming	Picture naming on letter cues (therapy 1), written word-to-picture matching (therapy 2)
Sartori <i>et al.</i> , 1994	Michelangelo Giulietta	Herpes encephalitis	Spoken picture naming, part-whole matching, object decision task, perceptual property decision, drawing from memory	Semantic categorization, concept definition, visual feature description, naming from a definition, word-to-picture matching, drawing
Vish-Brink <i>et al.</i> , 1997	Subject A Subject B	Stroke Stroke	Aachener Aphasic Test, Semantic Association Test	Semantic foil detection, semantic association, definition-adjecive matching

(a) We only considered here the therapy studies (1) that demonstrated the presence of a semantic deficit in the patients treated, by formal semantic testing and (2) of which explicit aim was to restore semantic knowledge. Thus, we did not report here the therapies that did not assess semantic processing formally (i.e., Doesborgh *et al.*, 2004) nor the therapies that targeted word-finding difficulties and used only naming tasks during therapy.

Table 4.2. List of the semantic therapy studies: Summary of the results.

References	Subjects	Results		
		Trained items	Transfer effects on untrained items	Follow-up
Annoni <i>et al.</i> , 1998	JHN GE	Naming improved for both patients	Not tested	3 weeks: + 6 months: +
Behrman and Lieberthal, 1989	CH	Semantic categorization improved for all the semantic categories	Improvement within trained semantic categories	10 weeks: +
Bozeat <i>et al.</i> , 2004	JH	Improvement in object use	No improvement on untrained semantic categories	
Drew and Thompson, 1999	Subjects 1, 2, 3, 4	Improvement in picture naming for subjects 3 and 4	No improvement	5 weeks: +
Francis <i>et al.</i> , 2002	NE	Naming improved after Study 2 and 3	No improvement within trained and untrained categories for any patient	9 weeks: +
Hillis and Caramazza, 1994	JJ	Naming improved	No improvement in Study 2; not tested in Study 3	Study 2: 1 week: + Study 3: not tested
Kiran and Thompson, 2003	Subjects 1, 2, 3, 4	Naming improved in all subjects	Not tested	Not tested
Nickels and Best, 1996b	AER	Naming improved only after therapy 2 and 3	Naming typical stimuli improved in subjects 1, 2, 4 after therapy on atypical stimuli	6 weeks: +
	TRC	Naming improved after therapy 1 only	Improvement on untrained items after therapy 2 and 3	10 weeks: + AER/one month: + AER/one year: +
	PA	Naming improved after therapy 1 only	Improvement on untrained items after therapy 1 only	TRC/one month : +
Sartori <i>et al.</i> , 1994	Michelangelo Giulietta	no improvement (semantic impairment still present one month after therapy in standard semantic tasks) in both patients	No improvement to untrained items after therapy 1	interval not specified: +
Vish-Brink <i>et al.</i> , 1997	subject A subject B	improvement only in the semantic association test (SAT), not in the AAT		not tested

+ = significantly better than pre-therapy performance on the trained items.

C. CASE REPORT

DL is a 58-year-old, right-handed, French-speaking woman with ten years of formal education who worked as an international business employee when she contracted HSE at the age of 55, in June 2000. The neurological examination revealed mild left hemiparesis, right homonymous hemianopsy, fluent aphasia with jargonaphasia, and impaired auditory and visual word comprehension. At this time, DL presented complete anosognosia.

The MRI showed, on the left side, a destruction of most of the temporal lobe including the amygdala, the hippocampus, and the parahippocampal gyrus. Only the posterior part of the superior temporal gyrus was partially preserved. The whole insula, most of the rectus and orbital gyri, and the anterior and middle part of the cingulate gyrus were also destroyed. In the frontal lobe, the lesions also extended to the precentral gyrus and to the white matter of the inferior frontal gyrus. In the occipital lobe, the lesions extended to the lingual gyrus and the inferior and posterior part of the cingulate gyrus. On the right side, the lesions were much more circumscribed and concerned the insula, the inferior and anterior part of the cingulate gyrus, and part of the rectus and orbital gyri (see Figure 4.1).

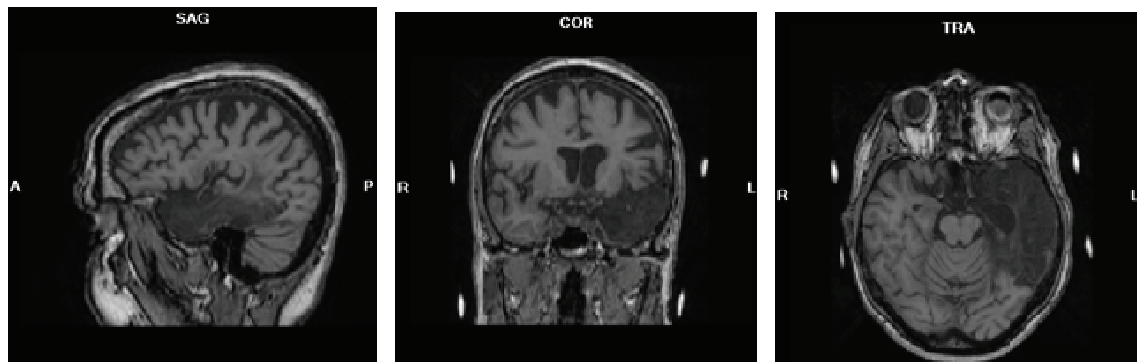


Figure 4.1. MRI of DL in July 2006 [sagittal, coronal, and transversal views].

In May 2001, DL was referred to our rehabilitation centre for treatment of her refractory left temporal epileptic seizures as well as cognitive and language rehabilitation. At that time, DL showed good neurological and neuropsychological recovery. The right hemiparesis and the anosognosia had resolved, and the aphasia had

substantially improved. The neuropsychological exams primarily revealed language and memory disorders.

The extensive language assessment (*Batterie d'Evaluation du Langage, Cliniques universitaires Saint-Luc*) disclosed the characteristics of transcortical sensory aphasia (Table 4.3). Connected speech was fluent but not informative, with frequent word-finding pauses in the context of long and syntactically correct sentences. Articulation and prosody were normal. Repetition of words from various grammatical categories and of different length and syllabic complexity was normal. Repetition of simple and complex syllables, of nonwords close or distant from words, and of short sentences of increasing grammatical complexity was also normal. However, repetition of a longer sentence resulted in mixed (phonemic and semantic) jargon. DL was markedly anomic. In a picture naming test composed of one-, two- and three-syllable words of low, medium, and high frequency of usage (Vikis-Freiberg, 1974), DL was able to name only one out of 45 items. Her erroneous responses were circumlocutions, non-responses, neologisms, and verbal paraphasias. Phonemic cueing was not effective at all. Only two out of the 26 cueing trials led to a correct response, three led to a phonological paraphasia and two to a verbal paraphasia; the remaining trials led to non-responses. On the receptive side, the discrimination of CV syllables was tested in a spoken word-picture matching task composed of four sets of five phonologically-similar words; DL's performance in this test was within the normal range. However, in a semantic association task (Pyramids and Palm Trees Test; Howard and Patterson, 1992). DL's performance was below the normal range whatever the modality of presentation of the items (spoken or written words, or pictures, although she had better scores with pictures. DL's syntactic comprehension was good. In an auditory and a written sentence-to-picture matching test with non-reversible and reversible active, passive, and relative sentences, her errors only consisted in choosing the lexical foils. As regards spelling, DL could copy and write on dictation single letters. However, she was impaired in writing on dictation a list of high- and low-frequency (Juilland, Brodin, Davidovitch, 1970) words of 5 and 8-9 letter-length and various levels of orthographic regularity. Her spelling performance was also impaired for nonwords and sentences. DL's spelling errors for both words and nonwords consisted in nonword letter-strings composed of the same number of letters than the target and sharing with that target the first letters. In reading aloud, DL quite correctly read single letters but her reading of words was very poor, with high-frequency words being more accurate than low-

frequency words and four- and five-letter words more accurate than nine- and ten-letter words. Words were read better than nonwords matched for length. For all types of items, reading errors were phonological errors.

Neuropsychological examination identified other impairments (Table 4.4). In short-term memory tasks, DL's performance was impaired for verbal material (digit span = 3) and poor for spatial material (spatial span, measured with a block-tapping test = 4; Percentile 10). In addition, DL showed an impairment in visual episodic memory. On the Doors and People Test (Baddeley, Emslie, Nimmo-Smith, 1994), she scored 9/12 (Percentile 10) on the first and easy part of the test and 3/12 (Percentile 1) in the second and complex part. There was no evidence of mental deterioration, i.e., no impairment in solving complex problems (Raven Matrix test: $QI = 100$), acalculia, or apraxia. No sign of frontal dysfunction was observed, either in formal testing or in social behaviour.

At the time of the therapy study presented below (July-August 2003), DL still presented severe language impairments (see Case Analysis) and anterograde memory deficits. Before therapy, verbal episodic memory was tested with the "Free and Cued Selective Reminding test" (Buschke, 1984). This task, composed of 16 written words, includes a cued immediate retrieval subtest, three free and cued retrieval subtests as well as a recognition and a delayed retrieval subtest. Because of DL's spoken output limitation, phonological paraphasias (at least 50 % of the phonemes in common with the target) were considered as correct responses. DL's performance was poor whatever the subtest. Even if these results have to be interpreted with caution because of DL's associated semantic and spoken output deficit, it is likely that she presented at least a mild verbal episodic memory deficit since her performance in the recognition subtest, which is not semantically nor productively demanding, was impaired as well. However, she remained competent with a number of everyday tasks, although her use of some objects and her cooking repertoire was limited and/or stereotyped.

Table 4.3. Language examination in DL (May 2001).

Task	DL	Controls Mean (range)
Repetition (a)		
Words	18/18	18/18 (c)
Syllables	15/15	15/15 (c)
Nonwords	5/6	6/6 (c)
Short sentences	3/3	3/3 (c)
Long sentences	0/1	3/3 (c)
Spoken picture naming (a)	1/45	Not available
Discrimination of CV syllables (a)	15/16	16/16 (c)
Pyramids and Palm Tree Test (a)		
Spoken words	38/52	50.5 (50 - 52)
Written words	39/52	50.5 (50 - 52)
Pictures	47/52	50.5 (50 - 52)
Sentence - to - picture matching (a)		
Spoken sentences	11/16	Not available
Written sentences	14/16	Not available
Spelling (a)		
Letters	7/8	8/8 (c)
Words	2/12	Not available
Nonwords	2/4	Not available
Sentences	0/4	Not available
Reading aloud (a)		
Letters	8/10	10/10 (c)
High -frequency words	6/9	9/9 (c)
Low - frequency words	3/9	9/9 (c)
4/5 letter words	5/6	6/6 (c)
9/10 letter words	2/6	6/6 (c)
Words vs. nonwords	4/10 vs. 0/10	10/10 vs. 10/10 (c)

(a) *Batterie d'Evaluation du Langage (Cliniques universitaires Saint-Luc)* ; (b) Howard and Patterson (1992); (c) Normative data taken from a control group of 83 subjects of various education (6 to 12 years of formal education) and age (18 to 69).

Table 4.4. Neuropsychological examination in DL.

Task	DL June 2001	DL March 2003	Controls mean	DL's z-score or percentile
Short term memory				
Digit span (a)	3			- 3.82 SD
Block tapping (b)	4			Percentile 10
Episodic memory				
Doors and People Test (c)				
Part A	9/12			Percentile 10
Part B	3/12			Percentile 1
Free & Cued Selective Reminding test (d)				
Immediate recall		11/16	15.7	- 6.7 SD
Free recall 1		5/16	9.4	- 1.7 SD
Total recall 1		7/16	14.8	-4.6 SD
Free recall 2		7/16	10.3	-1.3 SD
Total recall 2		9/16	15.3	- 5.2 SD
Free recall 3		5/16	12.1	-2.3 SD
Total recall 3		9/16	15.5	-7.2 SD
Recognition test		14/16	15.7	-2.4 SD
Delayed freerecall		0/16	12.2	-4.5 SD
Delayed total recall		<i>n.a.</i>	15.7	<i>n.a.</i>
Problem solving				
Raven Matrix (e)	QI 100		QI 100	

(a) Wechsler (2000); (b) Smirni *et al.* (1983); (c) Baddeley *et al.* (1994); (d) Buschke (1984); (e) Raven *et al.* (1998); *n.a.* = non administered.

D. CASE ANALYSIS

Language examination revealed that DL was severely anomic. As mentioned in the previous section, she was able to name only one item in a 45-item picture naming test (Batterie d'Evaluation du Langage, Cliniques universitaires Saint-Luc). Moreover, her impaired performance for both the verbal and the picture version of the semantic association task (Pyramids and Palm Trees Test) suggested the presence of a semantic impairment. Thus, it is likely that DL's anomia was at least partly due to loss of

semantic knowledge. In this section, we report a more thorough and detailed analysis of DL's performance across a number of tasks aiming, first, to determine whether additional deficits located at pre-semantic or/and post-semantic levels of processing could contribute to her impaired performance in the naming and the association task and, second, to provide a more detailed characterization of her semantic impairment. Also, the results of this analysis were useful for designing the therapy procedure and choosing the appropriate baseline tests.

Most of the following tasks were administered during an eleven-month period (June 2001-May 2002). However, given that the therapy study was conducted in July-August 2003, six tasks (see Table 4.5) were re-administered in March 2003 in order to check the stability of the patient's performance.

1. Naming and comprehension of the same set of 80 items

DL's performance in naming and comprehension was assessed in a picture naming and a spoken and written word-to-picture matching task composed of the same set of 80 items, drawn from both living and nonliving semantic categories (LEXIS; de Partz, Bilocq, De Wilde, Seron, and Pillon, 2001). In the picture naming task, DL had to provide the spoken name for each of the 80 objects depicted in black-and-white line drawings within a 20-second time limit. The following week, the same items were presented to her in a spoken and a written word-to-picture matching task. Each of the 80 spoken or written words was simultaneously presented with a set of five pictures, that is, the target and four foils, which were either visually related, semantically related, both visually and semantically related, or unrelated to the target. DL was asked to point to the picture corresponding to the spoken or the written word.

DL's performance was severely below the normal range in the three tasks (see 4.5). At both presentations of the picture naming task (2001 and 2003), the patient's erroneous responses mainly consisted in non-responses, circumlocutions and neologisms; there were also occasional phonological paraphasias and conduites d'approche as well as some semantic paraphasias (see Table 4.6). In both versions of

Table 4.5. DL's and controls' scores in several tasks assessing lexical and semantic processing.

Task	DL June 2001	DL March 2003	Controls' mean (SD or range)
45-item picture naming	1/45	0/45	
Picture naming (a)	2/80	6/80	75.1 (2.17)
Word - picture matching (c)			
Spoken words	62/80	62/80	79.3 (0.46)
Written words	55/80		
Pyramids and Palm Trees (b)			
Spoken words	38/52		50.5/52 (50-52)
Written words	39/52		50.5/52 (50-52)
Pictures	47/52	47/52	50.5/52 (50-52)
Picture categorization (d)			
Spoken words			
Distant categories	35/36		36/36
Close categories	32/36		36/36
Written words			
Distant categories	30/36		36/36
Close categories	23/36		36/36
Pictures			
Distant categories	34/36	31/36	36/36
Close categories	33/36	36/36	36/36
Word-picture verification (e)			
Living things	18/36	16/36	33.25/36 (30 - 35)
Animals	8/18	7/18	16.25/18 (15 - 18)
Fruit/vegetables	10/18	9/18	17/18 (15 - 18)
Non-living things	20/36	18/36	31.5/36 (28 - 34)
Implements	10/18	9/18	16.25 (15 - 18)
Transport	10/18	9/18	15.25 (12 - 17)
Synonym pointing (f)			
Concrete nouns	19/30		29.4/30 (29 - 30)
Concrete verbs	23/30		29.4/30 (28 - 30)
Abstract nouns	18/30		27.8/30 (25 - 29)
Abstract verbs	21/30		28.2/30 (26 - 30)

Normative data are taken from : (a, c) de Partz *et al.* (2001) ; (b) Howard and Patterson (1992) ; (d) a control group of ten subjects matched to DL for age and education; (e) Samson *et al.* (1998); (f) a control group of five subjects matched to DL for age and education.

the picture-word matching test, DL's errors mainly consisted in choosing the foil that was both visually and semantically related to the target (spoken version, N = 13; written version, N = 10) and, to a less extent, the semantically-related (spoken version, N = 4; written version, N = 5) or visually-related (N = 1 and N = 2, respectively) foil. In 2003, the spoken version of the test was administered again and DL obtained identical scores (62/80). The rate of her consistent responses across both presentations (both correct or both wrong for a given item) was 69 %, which was a quite high degree of intra-item consistency across time.

Table 4.6. Distribution of DL's erroneous responses in the spoken naming test of the LEXIS in 2001 and 2003.

	Spoken naming 2001	Spoken naming 2003
Non - responses	33 (42.3 %)	28 (38.2 %)
Circumlocutions	13 (16.7 %)	14 (18.9 %)
Neologisms	10 (12.8 %)	4 (5.4 %)
Phonological paraphasias and <i>conduites d'approche</i>	7 (9 %)	9 (12 %)
Verbal paraphasias	6 (7.7 %)	3 (4 %)
Semantic paraphasias	5 (6.4 %)	12 (16.1 %)
Mixed paraphasias	1 (1.3 %)	2 (2.7 %)
Ambiguous	3 (3.8 %)	2 (2.7 %)

Circumlocutions: Sentences defining the target word. They were not very informative in DL; e.g., she said “il faut le prendre”/“it has to be taken” for the target item *valise*/suitcase.

Neologisms: Nonwords that presented no formal similarity with the target; e.g., /saml/ for the item *assiette*/plate.

Phonological paraphasias: Nonwords that shared at least 50 % of the phonemes with the target word.

Conduites d'approche: Nonwords corresponding to the first phoneme or syllable of the target word, e.g., /fE/ for the item *fenêtre*/window.

Semantic paraphasias: Words corresponding to the category name or a semantic coordinate of the target word; e.g., *hibou*/owl for the item *lama*/lama.

2. Pre-semantic processing

a. Visual processing

DL's scores were within the normal range on all the tasks of the BORB (Birmingham Object Recognition Battery; Riddoch and Humphreys, 1993), including

the object decision task (Task 10), where her scores (104/128) were at the lower normal limit (normative mean: 114.7, SD = 5.7). Moreover, DL's performance was not influenced by the structural complexity of the stimuli. She performed within the normal range on the two difficult parts of the task (DL: 27/32 and 30/32; normative means: 27/32 and 25.4/32; SD = 2.2 and 4.7) while it was the case for only one of the two easiest parts (DL: 24/32 and 23/32; normative means: 28.9/32 and 30.5/32; SD = 2.4 and 1.4). This pattern indicated that visuo-perceptual and structural processing was relatively spared in DL. Hence, her impaired performance in picture naming, in word-to-picture matching, and in the picture version of the semantic association task could not be ascribed to difficulties with the visual processing of picture stimuli.

b. Auditory and visual lexical processing

DL was presented an auditory lexical decision task composed of 120 items, 60 low-frequency words and 60 pseudowords that conformed to the French phonotactics. Twenty-five pseudowords were made up by changing one single phoneme at the beginning, the middle, or the end of an existing word. The remaining thirty-five pseudowords were more distant from existing words. The words from which the pseudowords were created were matched for frequency and word length to the critical words. The items were presented in a random order and DL was asked to tell whether the stimulus was a word or not. DL's performance (112/120) was slightly below the normal range (controls' mean: 119.5; range = 117-120). Most of her errors consisted in rejecting words. DL was also presented a visual lexical decision task, which also consisted of 120 items, 60 words and 60 pseudowords. The set of words included 20 regular and 20 irregular words as well as 20 homophones of irregular words, matched for length and frequency. The pseudowords included 40 items matched for letter length to the 40 words (regular and irregular) and 20 pseudowords that were homophones of real words. DL's scores (117/120) were within the normal range (controls' mean: 117.5; range = 115-120).

Thus, on the whole, DL's lexical processing was spared for visual word stimuli, while for auditory word stimuli, a very mild impairment could not be ruled out.

3. Semantic processing

a. Picture and word categorization

DL was presented a categorization task composed of four sets of 18 items. Two sets of 18 items had to be classified into three “distant” semantic categories: a first set of 18 items had to be classified into the categories of animals, implements, or clothing and a second set of 18 items into the categories of transportation, musical instruments, and guns. The two other sets of 18 items had to be classified into three “close” semantic categories, namely, into the categories of hygiene, kitchen, or desk implements for one set, air, sea, or land transportation for the other. In each set, the 18 items were presented as picture, spoken, or written word stimuli in three separate sessions and in a random order. The names of the semantic categories were provided to the patient when needed.

As indicated in Table 4.5, DL’s performance was good albeit not perfect for the classification into “distant” semantic categories, but her performance decreased for the classification into “close” semantic categories. Moreover, in that latter case, DL could not achieve the task without being provided with the name of the semantic categories. Given that the control subjects performed both kinds of categorization perfectly, quickly, and without any assistance, one can consider that DL was impaired in retrieving even superordinate semantic knowledge.

b. Word-picture verification task with living *versus* non-living things

This task was composed of 72 items, of which half (36) were living things (18 animals and 18 fruit and vegetables) and half nonliving things (18 implements and 18 means of transport). Living and nonliving items were matched for word frequency, concept familiarity, and visual complexity (see for details, Samson, Pillon, and De Wilde, 1998). DL was presented each pictured item (black-and-white drawing) simultaneously with a spoken word and was asked to tell whether the word was the correct name for the depicted item. Each picture (e.g., of a donkey) was presented once with the correct word, once with a word that was a “close” semantic coordinate of the

correct word (*horse*), and once with a word that was a “far” semantic coordinate (*hippopotamus*). An item was scored as correct when DL both accepted the correct word and rejected the two coordinates. DL’s performance was severely below normal controls’ performance for both living and nonliving entities (see Table 4.5). No effect of semantic domain (living *versus* nonliving) was found. DL’s most common errors (85 %) consisted in accepting a close coordinate of the target.

c. Synonym pointing task with abstract *versus* concrete verbs *versus* nouns

This task included 120 words of which 60 were nouns and 60 were verbs. Within each grammatical class, half of the items were abstract words, the other half concrete words. The words were matched for frequency across the four sets. DL was auditorily presented with each word (the cue) simultaneously with a pair of written words and asked to tell which of the written words had (approximately) the same meaning as the cue word. Each cue word (e.g., *coussin*/cushion) was presented once with a word pair composed of the target (i.e., a synonym: *oreiller*/pillow) and a semantic foil (*matelas*/mattress), and once with a pair of words composed of the same target and an unrelated foil (*barrage*/barrage). An item was scored as correct when DL rejected both the semantic and the unrelated foil. As displayed in Table 4.5, DL’s performance was impaired for both nouns and verbs and for both concrete and abstract words.

4. Interim discussion

Thus far, the results of the case analysis revealed that DL’s performance was impaired in all the tasks probing semantic knowledge without requiring a spoken output, except in spoken word classification into distant semantic categories. These results demonstrated that DL was still able to retrieve some general semantic information (category membership) about objects but was impaired in retrieving more specific semantic knowledge (which is required in word classification into close semantic categories, word-to-picture matching, word-picture verification, and synonym pointing). Moreover, the patient’s performance in the tasks probing semantic knowledge was

consistent across time and impaired whatever the stimulus modality (spoken or written word or picture) and the knowledge domain (living and nonliving things as well as concrete and abstract objects and actions). The results also showed that impaired performance in these tasks could not be ascribed to impairment of picture or word recognition processes, which were relatively spared in DL. All this was strong evidence for the existence of a semantic deficit, which was likely the main cause of her severe anomia.

However, the results revealed a very large discrepancy between DL's performance in naming and comprehension of the same items: she named only two items out of 80 of the *LEXIS* while she scored 62/80 and 55/80 for the same items in the spoken and written version of the word-to-picture matching task, respectively. Such a large discrepancy between naming and comprehension was unlikely to be due exclusively to the naming task having higher semantic demands than the comprehension task. In a more demanding comprehension task, the word-picture verification task (see Breese and Hillis, 2004), DL performed at around 50 %, which was still far from her floor performance in spoken naming. Therefore, we put forward the hypothesis that DL had an additional deficit, located at some stage of the spoken word output system, which further impaired her spoken naming. The data analyses presented in the next section aimed at investigating this hypothesis.

5. Spoken output processing

Following current models of word production (Caramazza, 1997; Levelt *et al.*, 1999), we assumed the following processing levels within the word production system:

1. The semantic level, at which the semantic features or the concept corresponding to the target word are represented and first activated during the process of word production;
2. The lexical level, at which two sub-levels are distinguished, one at which a modality-specific (Caramazza, 1997) or modality-neutral (Levelt *et al.*, 1999) lexical unit is activated and selected on the basis of its meaning and a

second, the modality-specific word-form level, where the phonological (or orthographic) content of the lexical unit is retrieved and encoded;

3. At the post-lexical level, the word's phonological (or orthographic) content is temporarily held in memory (phonological or graphemic buffer) during its transfer to articulatory (or graphic) motor programs.

In the presence of a deficit located at the first processing level of the word production system, i.e., the semantic level, it is obviously difficult to formally assess the integrity of each of the subsequent processing levels. Furthermore, the most frequent naming errors made by DL were non-responses, which provided us no clue about the level at which they arose. Non-responses equally may result from a failure to activate information at the semantic, lexical, or post-lexical level. However, there were three features of DL's pattern of naming performance that suggested the existence of an additional deficit at the lexical processing level of the spoken naming system.

The first feature was the occasional phonological paraphasias and *conduites d'approche* amidst DL's spoken naming errors. It is reasonable to assume that, in this type of errors, the phonological content of the target word has been retrieved in part, which implies that both the target word's semantic features and the corresponding lexical unit have been previously accessed successfully. Accordingly, the failure must have arisen at either the word-form or the post-lexical processing level. In order to formally rule out the post-lexical processing level as the source of these phonological paraphasias and *conduites d'approche*, repetition of words and nonwords was further explored in DL. She was asked to repeat a set of 48 concrete words and 40 tri-syllabic nonwords. DL was 100 % correct in repeating both the words and the nonwords, which allowed us to rule out damage to a post-lexical processing level (phonological buffer or/and articulatory patterns) as the source of her impaired performance in spoken naming and, in particular, of her phonological paraphasias and *conduites d'approche*. These errors thus likely arose at the lexical, word-form level, where the phonological content of a word has to be retrieved and encoded.

The second feature of DL's spoken naming performance further pointing to a deficit at a lexical level, was that phonemic cueing was not effective at all in eliciting the target word (Cf. Supra). One may assume that, in presence of a semantic deficit that nevertheless spared access to semantic category information, as it was the case in DL,

providing the initial phonemes of the target word may be sufficient to elicit the retrieval of that word, were the lexical processing levels themselves not impaired. For instance, knowing only that the target item is an animal and its name starts with /'tai/ should help finding /'tair/, were lexical representations and processes spared.

Finally, the third feature suggesting that a deficit at the lexical level also contributed to DL's impaired performance in spoken naming was revealed by the contrast between DL's performance in spoken and written naming. We reasoned that, because the semantic processing level is assumed to be shared by both modalities of naming (Caramazza, 1997; Levelt *et al.*, 1999), and the spoken post-lexical level was spared in DL (Cf. Supra), one should expect a similar pattern of performance in the spoken and written modalities if there was no additional deficit at a specific spoken (or written) word processing level. In contrast, in the condition of an additional deficit at a spoken word processing level, more errors should be observed in spoken in comparison to written naming when probed with the same set of items. To test this hypothesis, we presented DL with a spoken and a written naming test comprising the same set of 48 pictures of object. (Let us note that the target words were the same as those presented in the repetition task mentioned here above.) It turned out that DL's level of performance was similar in spoken and written naming (1/48 and 9/48, respectively). However, her errors differed between both modalities. Like in the *LEXIS* picture naming test (Cf. Supra), DL produced a number of phonological paraphasias in spoken naming. Word-form errors were observed in written naming as well. Taking into consideration only the word-form errors that shared at least half of their phonemes or graphemes with the target (e.g., *assiette*/plate, named /asjɛRt/ instead of /asjɛt/; *chaise*/chair, written as CHAIDE), it appeared that there were more word-form errors, both in total and proportionally, in written than in spoken naming (14/39 errors, 36 % *versus* 6/47 errors, 13 %, respectively). That this type of erroneous responses occurred more often in written than spoken naming indicated that, more often in the written than in the spoken modality, the lexical unit corresponding to the target word as well as part of its form were successfully retrieved. Because this discrepancy could not be ascribed to the semantic nor the post-lexical level of the spoken word production system, it had to be located at the lexical level: either the lexical selection or the word-form encoding

processes or both¹² more often completely failed in spoken than written naming. Thus, there was suggestive evidence that the lexical level within the spoken production system was more severely impaired than the corresponding level within the written production system and, hence, that damage to the lexical processing level within the spoken word production system contributed to DL's severely impaired performance in spoken naming.

6. Summary

The case analysis revealed that DL's performance was impaired in all the tasks where access to fine-grained semantic knowledge was required, whatever the modality of presentation of the stimuli and whether word production was involved or not, which is the hallmark of a loss of semantic knowledge. Moreover, the large discrepancy between DL's level of performance in naming and comprehension of the same items, as well as her pattern of errors in spoken and written naming, indicated the presence of an additional deficit at the lexical level of the spoken word production system. Finally, the case analysis revealed that the pre-semantic, whether visual or lexical, processing levels within the naming system were relatively spared in DL.

E. THERAPY STUDY

1. Overview

The therapy aimed at relearning semantic information about sixteen previously-known concrete entities each belonging to a distinct semantic category, i.e., trees,

¹² This depends on the specific lexical processing model taken as reference. If we assume that the lexical selection level is modality-neutral (Levelt *et al.*, 1999) and, accordingly, shared by both modalities, then we must conclude that it was the word-form level that was more severely impaired within the spoken in comparison to the written production system. On the other hand, if we assume that the lexical selection level is modality-specific (Caramazza, 1997), then we cannot specify, on the basis of the available evidence, whether the processing level that was more impaired in the spoken than the written system, was the lexical selection, the word-form, or both levels.

flowers, fruit, vegetables, birds, insects, mammals, molluscs, transport, tools, musical instruments, cosmetics, kitchen implements, office implements, fashion accessories, and sport. The patient was trained to link a number of relevant semantic attributes to each of the sixteen target items, within the context of a learning task minimizing the chance of producing an error. Further learning principles were applied:

1. Because semantic knowledge probably is acquired through multi-modal experiences with the environment (Simmons and Barsalou, 2003), the items' attributes were presented to the patient in several modalities, that is, not only by their spoken and written names but also by pictures, pantomimes, sounds, and smelling;
2. Assuming that concepts are formed by a generalisation process based on multiple examples of the same entity (Bonthoux *et al.*, 2004; Simmons and Barsalou, 2003), the items that were manipulated during therapy were represented by several different examples (different photographs of the same item);
3. We assumed that categorizing an object X as member of category A implies recognizing the similarity of X to previous examples of category A as well as differentiating X from the examples of category B (Heit 1994); hence, the properties of a given item were presented by *contrasting* them to those of a closely-related item.

2. Methods

a. Baseline evaluations

i. Material

The material included 48 items divided into three lists (A, B, and C) of 16 items each. List A was composed of the 16 items to learn ("target" items), list B of 16 items that served as contrasting items during the training of list A ("contrast" items), and list C was composed of 16 items never presented during therapy and that served as control

items. The three lists were made with triplets of coordinate items, with each triplet drawn from a distinct semantic category. Lists A, B, and C were matched for mean concept familiarity, which was rated on a five-point scale (1 = unfamiliar, 5 = very familiar) by 50 normal subjects matched for age and education with DL. The mean rated familiarity was 3.70 for list A, 3.60 for list B, and 3.68 for list C [$F(2, 122) < 1$]. The mean semantic proximity between the items of list A and list B, and between the items of list A and list C was also controlled. Semantic proximity was rated on a five-point scale (1 = few shared attributes; 5 = many shared attributes) by 30 normal subjects matched for age and education with DL. The mean semantic proximity was 3.27 between list A and list B and 3.26 between list A and list C [$t(30) < 1$]. The three lists of items are displayed in Appendix A.

ii. Tasks

Semantic knowledge about the 48 items was probed in an attribute verification task and a spoken and written picture naming task.

(3) Attribute verification task

The spoken name of each 48 items was associated with a series of true and false semantic attributes. There were five to seven true and five to seven false semantic attributes per item (on average, six true and six false attributes per item). Thus, there were 288 true attribute-item and 288 false attribute-item associations, in total, 576 trials in this task.

The unequal number of attributes per item was a consequence of the selection procedure. Thus, the attributes were selected from a list provided by five normal subjects matched with DL for age, education, and gender, who were asked to list what they considered the main, relevant, properties of each of the 48 items. Only the properties produced by at least three subjects were kept for the task, which yielded a final list of five, six, or seven properties per item. Two types of attributes were distinguished, namely, category membership (i.e., “animal” for the item *rabbit*) and non-category attributes like visual, other sensory (smell, taste, sound), functional,

contextual, and encyclopedic attributes. The non-category attributes were *distinctive* properties of the object, that is, properties that were true for one item (“eats carrots” for the item *rabbit*) and false for its coordinate (“eats carrots” for the item *mouse*). Because the selection of the attributes included in the task was based on the list of attributes the normal subjects considered as the main, relevant, properties of a given item, the various kinds of non-category attributes (i.e., visual, other sensory, functional, contextual, and encyclopaedic) were not evenly distributed across the items (e.g., there was no sound attribute for the item *rabbit* although there was one for the item *guitar*). However, eventually, it turned out that the distribution of each type of non-category attributes was very similar across items, with the visual attributes being the most often occurring type.

The true and false trials were created as follows. The true attributes for one item were used as false attributes for one of the two remaining coordinate items of the triplet. For example, “eats carrots” was a true attribute for the item *rabbit* of the list A and “eats cheese” was a true attribute for its coordinate item *mouse* of the list B. Thus, “eats carrots” was used as a false attribute for the item *mouse* and “eats cheese” as a false attribute for the item *rabbit*. Moreover, as shown in this latter example, for every true attribute (e.g., “eats carrots” for the item *rabbit*), there was a false attribute (e.g., “eats cheese”) that was related to the same kind of object features (e.g., “eats carrots” and “eats cheese” both expressed a property related to eating habit), thus forming 288 pairs of related true-false attributes in total. Examples of such pairs of related true-false attributes are provided in Table 4.7.

Each trial was presented in both the verbal and a nonverbal modality (see Appendix B for illustration). In the verbal modality, the item and one of its attribute were presented within a spoken interrogative sentence (e.g., *le lapin mange-t-il des carottes?*/does the rabbit eat carrots?). In the nonverbal modality, the item was still identified by its spoken name but the attribute was displayed in another modality. Thus, visual attributes, as well as other kinds of attributes that were easily depicted by a picture, were displayed by a colour photograph. For example, for the functional attribute “eats carrots” of the item *rabbit*, the examiner showed a photograph depicting carrots and asked whether it was usually eaten by the rabbit (i.e., *est-ce que le lapin mange généralement ceci?*/does the rabbit usually eat this?). As for the attributes that were not easily pictorially depicted, they were presented, depending on the kind of attribute probed, by a pantomime (e.g., the examiner performed the typical gestures associated with the use of a violin and asked whether the gestures corresponded to the

violin), a sound (e.g., the examiner played a record of the typical sound of a guitar and asked whether that sound was from a *guitar*), or a smell (e.g., the examiner presented a perfume sample and asked whether it smelled like *lavender*).

Table 4.7. Examples of pairs of related true and false attributes for the various types of attributes probed in the attribute verification task.

Item	Attribute type	Attribute status	Attribute tested
Belt	Category	True	Accessory
		False	Musical instrument
	Non-category		
Bee	Visual (color)	True	Mostly yellow and black
		False	Mostly red and black
Lavender	Other sensory (smell)	True	Smell of a lavender
		False	Smell of a lily of the valley
Strawberry	Other sensory (taste)	True	Taste of a strawberry
		False	Taste of grapes
Guitar	Other sensory (sound)	True	Sound of a guitar
		False	Sound of a violin
Stapler	Functional	True	Used to attach
		False	Used to punch
Rabbit	Contextual	True	Lives in burrow
		False	Lives in trees
Swimming	Encyclopaedic	True	Mark Spitz
		False	Nadia Comaneci

However, we must point out that 16 true and 16 false (related) attribute-item associations in each list could not be presented in the verbal modality (i.e., the true and false attributes related to the smell of *lavender*) and were presented in the nonverbal modality only. To allow us to compare the results obtained for the verbal and the nonverbal modality, the data obtained for these 32 trials were excluded for the analyses, so that, in total, the data set included the results obtained for 480 trials, that is, 240 pairs of related true and false attribute-item associations.

The patient was instructed to tell whether each attribute-item association was true or false. No feedback on the accuracy of the response was given to her. Given the stringent correction criteria applied (Cf. *Infra*) and the large number of trials employed, the attribute verification task was administered only once.

(4) Spoken and written picture naming task

The patient had to name orally and in writing the photographs depicting the 48 items. No feedback was provided after the patient's response.

iii. Ordering of the baseline evaluations

The baseline evaluations took place immediately before therapy, immediately after the completion of the therapy, and one year later. In each evaluation period, the naming task was administered prior to the attribute verification task. To minimize the potential effect of the repeated presentation of the items in both modalities, a ABBA design was applied for the naming task: DL was asked to name orally the first 24 items and then to write down the 24 next items. At the following session, the response modalities were counterbalanced. Likewise, the trials of the attribute verification task were presented following a ABBA design: the first half of trials were probed in the verbal modality and then the second half were probed in the nonverbal modality. At the following sessions, the modalities of testing were counterbalanced.

b. Therapeutic program

i. Material

The therapy consisted in presenting a mean of six true attributes about each item of List A (target items) by contrasting them to those of the coordinate items of list B (contrast items). The item attributes were those tested in the baseline attribute verification task (i.e., category and non-category attributes). However, in the nonverbal presentation, they were presented by distinct colour photographs from those used in the baseline task.

Four different photographs (examples) of each item and each related attribute of list A and B were selected for therapy. The photographs of a given item differed as regards prototypicality (from highly to slightly prototypical). Attributes like category,

utilization, olfactive, and auditory attributes were depicted either by a photograph (when it was possible to depict the property with a photograph) or by a pantomime, a perfume sample, or a sound (see details in Appendix C).

ii. Therapy tasks

The learning protocol for the items of List A was subdivided into two phases.

(1) Phase 1: Presentation of all the semantic attributes of a given target item

One green and one red sheet of paper were placed on the table in front of the patient. Then, several photographs associated with each pair of target/contrast items were added separately: the therapist placed on the green sheet one photograph of the target item (the most prototypical) and one photograph for each related attribute to learn (mean of six). On the red sheet, the therapist placed one photograph of the contrast item (list B) and one photograph for each of its attribute contrasted with an attribute of the item from list A. In addition, the written and spoken names of each target item and of its related attributes were provided. The names of the items and attributes of the contrast list were not provided. The therapist spoke the name of each item and attribute of the target list three times and simultaneously showed its depiction (see Appendix D for illustration). All the photographs and names introduced during phase 1 (items of lists A and B and their attributes) remained visible during phase 2 in order to limit the production of errors by the patient.

(2) Phase 2. Picture matching with an error reducing technique

The green and the red sheet of paper remained on the table in phase 2. For each pair of target/contrast items, the patient was presented successively with seven sets of six photographs. The first set of photographs (phase 2, part 1) focused on the training of the target *items* while the next six sets of photographs (phase 2, part 2) focused more on the training of their related *attributes*. The first set of photographs included three

new photographs (examples) of the target item and three new photographs (examples) of the contrast item (see illustration in Appendix E). All these photographs were presented in a random order and DL was asked to place them in the appropriate column: all the photographs related to the target item (list A) had to be placed in the green column and all the photographs related to the contrast item (list B) in the red one. The next six sets of photographs consisted in three different photographs depicting a semantic attribute of the target item and three photographs depicting a semantic attribute of the contrast item (see Appendix F). The photographs were presented in a random order and DL was asked to place them in the appropriate column (green if related to the target item and red if related to the contrast item). In order to limit the occurrence of errors, the picture classification task was achieved in four steps, by a regressive cueing strategy applied as follows:

1. Maximal cue: the therapist cued all the correct photographs of list A by presenting a green card and speaking the word “green” simultaneously with the three photographs DL had to put in the green column. Since the green card and the spoken word (‘green’) directly fitted with the colour of the column in which DL was supposed to place the photograph, erroneous responses were avoided. Furthermore, DL was told that all the examples related to the target item would be cued and was advised to wait for each cue before matching;
2. Intermediate cue: only two out of three correct photographs of list A remained cued with the green card and the spoken cue “green”; the cues were omitted on the most prototypical photograph of the item in order to limit erroneous responses. DL had to match the remaining photographs on her own and was warned that no cue would be given for these examples;
3. Minimal cue: only the less prototypical photograph of the target item remained cued by the therapist for matching, the remaining photographs were not cued and DL was asked to classify on her own;
4. No cue: DL was asked to perform the task on her own without any cue.

The learning protocol was adapted for attributes like category membership, utilization gestures, olfactory and auditory attributes. The adaptations are detailed in Appendix C.

iii. Timing

Once the patient performed accurately without cueing on the two learning phases for a given target item, she was presented the next pair of target/contrast items and its related attributes. However, if any error occurred, the therapist corrected it and came back to the previous cueing step until the patient performed on her own without error. For example, if DL failed in the minimal cue step, she was presented with the intermediate cue step once again. If she performed this latter step without error, she was presented with the next steps (minimal cue and no cue). The criterion for the completion of the therapy was that DL had to succeed all tasks on her own at two distinct occasions for each target item. The semantic therapy was completed after eight learning sessions of two hours each and carried out in two consecutive weeks. During the first six sessions, each item of list A was trained once (in every task) and during the two last sessions, all the items were trained once again.

3. Empirical predictions

a. In the attribute verification task

Improvement in DL's performance was expected for the semantic attributes of the items from list A, whether the attributes were probed verbally or nonverbally, since they were learned in both modalities during therapy. Improvement should be observed for both category-membership and non-category attributes, since both types were trained during therapy.

Because both the category-membership and the non-category attributes of items of list B were contrasted during therapy with those of list A in the nonverbal modality, DL's performance should improve for both kinds of attributes when probed nonverbally. Also, improvement was expected for the category-membership attributes probed in the verbal modality because the names of these attributes were provided during the training of the items from list A, which were coordinates of the items from list B and thus shared the category-membership attribute with the items from list B. However, we did not expect improvement for the non-category attributes probed

verbally, because they were never presented in this modality during therapy. In sum, for the items of list B, improvement in DL's performance was expected for (i) the category-membership attributes in both the verbal and nonverbal modalities and (ii) the non-category attributes in the nonverbal modality only.

For the items of list C, improvement was expected for the category-membership attributes, both when probed verbally and nonverbally, since they were indirectly trained with the items of list A (lists A and C were made of coordinate items which thus shared category-membership). However, no improvement should be observed for the non-category attributes either probed verbally or nonverbally, since they were not trained or ever presented during therapy.

b. In the spoken and written naming task

Since we have assumed that DL's severely impaired spoken naming performance was mainly due to a loss of semantic knowledge, relearning such knowledge and especially distinctive (non-category) semantic attributes, should improve her spoken naming for the items of lists A and B. However, DL probably also had damage to spoken word retrieval processes and the therapy did not target this deficit. Although the spoken names of the items of list A were provided during therapy, DL never had to name or even repeat them, which is a crucial condition to improve access to the spoken word form (Hillis and Caramazza, 1994; Howard *et al.*, 1988; Le Dorze *et al.*, 1994). Therefore the benefits the therapy would have on semantic knowledge of the items of lists A and B could be partially or even totally obscured by DL's persistent damage to spoken word retrieval processes. Thus, at best limited improvement could be observed in spoken naming for the items of list A and, to a lesser extent, the items of list B (of which names were never provided during therapy). For the items of list C, no improvement should be observed in spoken naming at all, since neither their distinctive semantic attributes nor spoken names were trained or ever presented during therapy.

Relearning semantic knowledge should also improve DL's written naming performance for the items of lists A and B, were semantic damage the mere source of her written naming deficit. However, written word production was not fully investigated in DL's case analysis and we could not specify whether additional, lexical

or/and post-lexical damage, contributed to her written naming deficit. Thus no formal prediction could be drawn as for the therapy effects on DL's performance in the written naming task. Let us note nevertheless that, were the lexical or/and post-lexical written-specific processes impaired in DL, only little if any improvement in written naming would follow from therapy, since DL never had to copy or write down the names of the items (whatever the list) during the therapy tasks.

F. RESULTS

1. Attribute verification task

a. Scoring

DL was given credit for a correct response if she answered accurately on both the true and the false trial of a pair of related true-false attributes, e.g., if she both accepted the true attribute "carrots" *and* rejected the related false attribute "cheese" for the item *rabbit*. Since there were 240 true and 240 false trials, that is, 240 pairs of related true-false trials, the total maximum score was 240 and the maximum score per list was 80 (chance score = 25 %).

b. Pre-therapy assessment

The results are displayed in Table 4.8 and Figure 4.2. The data analyses were performed, first, with the category and the non-category attributes considered together (Figure 4.2a) and, then, separately for the category (Figure 4.2b) and the non-category (Figure 4.2c) attributes.

When the category and the non-category attributes were considered together, the data analyses revealed that DL's level of performance before therapy was similar for the target (A), the contrast (B), and the control list (C). Paired comparisons revealed no significant difference in DL's performance between the lists in neither modality of

testing (verbal: $0.02 < \chi^2(1) < 1.6$, all $ps > 0.1$; nonverbal: $0.2 < \chi^2(1) < 2.6$, all $ps > 0.1$). Considering the category attributes only, the analysis revealed that DL's performance did not significantly differ across the three lists, whatever the modality of testing ($\chi^2(1) < 1$ for all the comparisons in both modalities).

Table 4.8. DL's number (and percentage) of correct responses in the attribute verification task according to the type of attributes (category *versus* non-category), the modality of testing (verbal *versus* nonverbal), and the list of items (A = target items; B = contrast items; C = control items) at the pre-therapy, post-therapy, and follow-up assessment.

		Verbal modality			Nonverbal modality		
		Pre	Post	Follow-up	Pre	Post	Follow-up
List A	Category (N = 16)	13 (81%)	16 (100%)**	13 (81%)	14 (87%)	16 (100%)**	16 (100%)**
	Non-category (N = 64)	27 (42%)	41 (64%)**	34 (53%)	30 (47%)	48 (75%)**	48 (75%)**
	Total (N = 80)	40 (50%)	57 (71%)**	47 (59%)	44 (55%)	64 (80%)**	64 (80%)**
List B	Category (N = 16)	11 (69%)	16 (100%)**	13 (81%)	11 (69%)	16 (100%)**	15 (94%)**
	Non-category (N = 64)	22 (34%)	32 (50%)°	31 (48%)	30 (47%)	38 (59%)	42 (66%)*
	Total (N = 80)	33 (41%)	48 (60%)*	44 (55%)°	41 (51%)	54 (67%)*	57 (71%)**
List C	Category (N = 16)	11 (69%)	16 (100%)**	14 (87%)	10 (62%)	15 (94%)**	14 (87%)
	Non-category (N = 64)	30 (47%)	41 (64%)°	33 (51%)	41 (64%)	41 (64%)	44 (69%)
	Total (N = 80)	41 (51%)	57 (71%)*	47 (59%)	51 (64%)	56 (70%)	58 (72%)

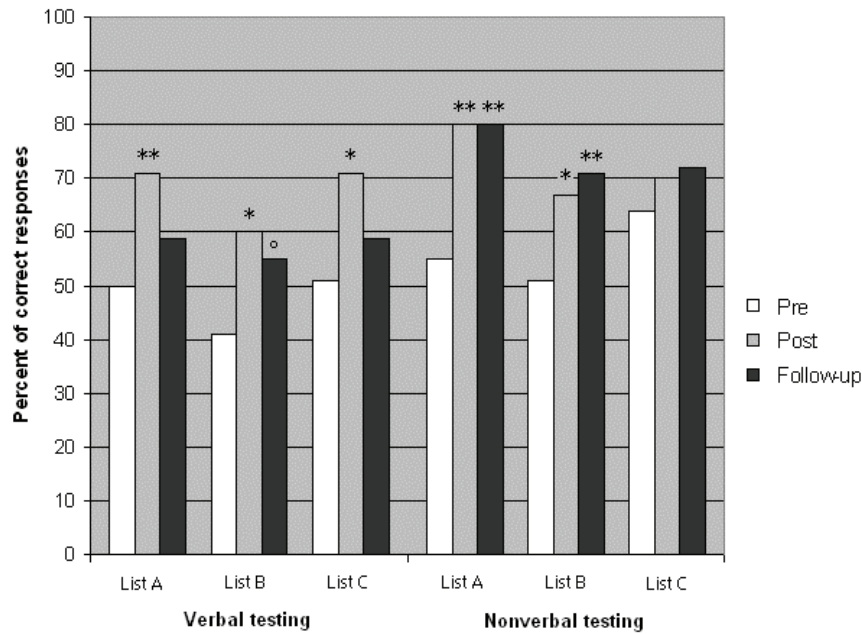
** = highly significant therapy effect ($p < 0.01$) or ceiling performance

* = significant therapy effect ($0.01 < p < 0.05$)

° = near significant therapy effect ($0.05 < p < 0.1$).

As for the non-category attributes, DL's performance in the verbal modality of testing was not significantly different across the three lists ($0.3 < \chi^2(1) < 2$, all $ps > 0.1$). However, in the nonverbal modality of testing, her performance was significantly better on the control list (C) than on the target (A) and the contrast (B) lists ($\chi^2(1) = 3.8$, $p = 0.05$ for both the A *versus* C and B *versus* C comparisons). It thus appeared that the three lists of items were not perfectly matched in difficulty. However, it is important to note that any improvement observed on the target or/and the contrast lists after therapy could not be ascribed to these lists being easier for DL than the control list since, actually, it was the control list that was easier for the patient, in particular, for the non-category attributes in the nonverbal modality of testing.

a.

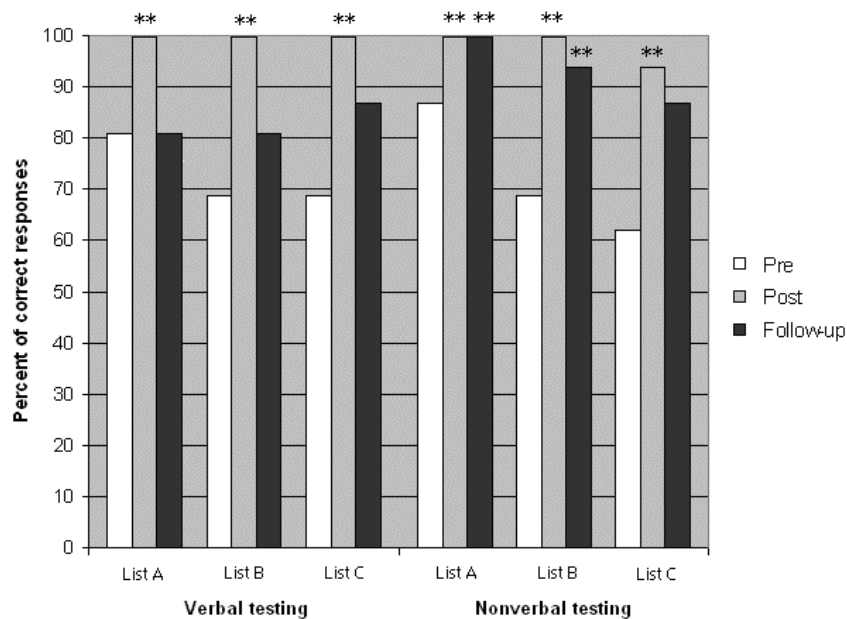


** = highly significant therapy effect ($p < 0.01$) or ceiling performance.

* = significant therapy effect ($0.01 < p < 0.05$).

° = near significant therapy effect ($0.05 < p < 0.1$).

b.



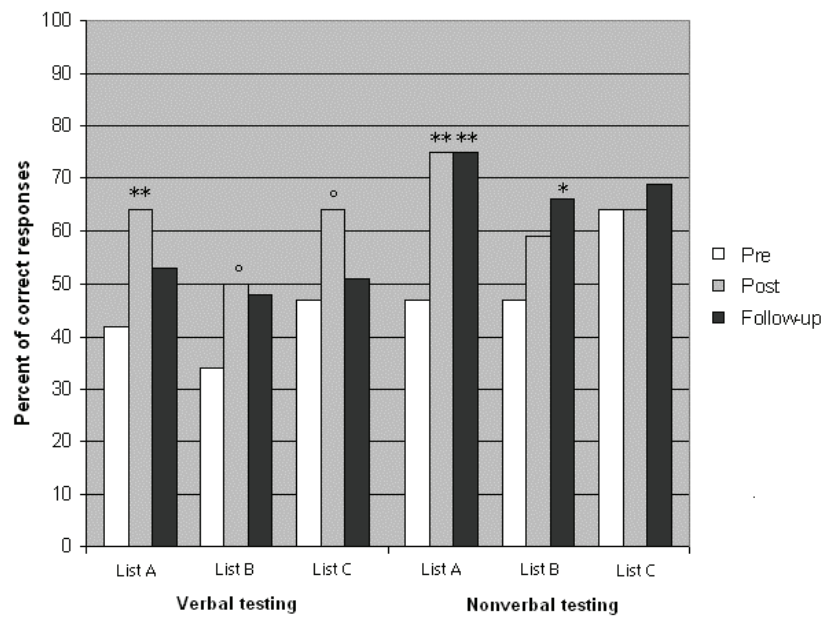
** = highly significant therapy effect ($p < 0.01$) or ceiling performance.

* = significant therapy effect ($0.01 < p < 0.05$).

° = near significant therapy effect ($0.05 < p < 0.1$).

Figure 4.2. DL's percent of correct responses in the attribute verification task according to the modality of testing (verbal *versus* nonverbal) and the list of items (A = target items; B = contrast items; C = control items) at the pre-therapy, post-therapy, and follow-up assessment for the category and non-category attributes considered together (Figure 4.2a), separately for the category (Figure 4.2b) and the non-category (Figure 4.2c) attributes.

c.



** = highly significant therapy effect ($p < 0.01$) or ceiling performance.

* = significant therapy effect ($0.01 < p < 0.05$).

° = near significant therapy effect ($0.05 < p < 0.1$).

Figure 4.2 (Continued). DL's percent of correct responses in the attribute verification task according to the modality of testing (verbal *versus* nonverbal) and the list of items (A = target items; B = contrast items; C = control items) at the pre-therapy, post-therapy, and follow-up assessment for the category and non-category attributes considered together (Figure 4.2a), separately for the category (Figure 4.2b) and the non-category (Figure 4.2c) attributes.

c. Post-therapy assessment

Since the three lists of items were not perfectly matched in difficulty before therapy, the therapy effects were first measured by comparing DL's performance before and after therapy on each list separately. Then, in order to test for possible differences in the therapy effects between the three lists, we compared the number of items that, in each list, were failed at pre-therapy and then succeeded post-therapy, succeeded at pre- and failed at post-therapy, succeeded both pre- and post-therapy, or failed both pre- and post-therapy.

When the category and the non-category attributes were considered together, the data analyses revealed a significant improvement in DL's performance for the attributes of list A, both in the verbal (McNemar's test, $p < 0.01$) and the nonverbal (McNemar's test, $\chi^2 = 9$, $p < 0.01$) modality as well as for the attributes of list B, in both modalities

too (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 5$, $p < 0.05$; nonverbal: McNemar's test, $\chi^2 = 4.6$, $p < 0.05$). DL's performance for the attributes of list C significantly improved in the verbal modality of testing only (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 5.9$, $p < 0.05$; nonverbal: McNemar's test, $\chi^2 < 1$). The test comparing the therapy effects between the lists revealed no significant difference, neither in the verbal ($\chi^2 (6) = 10.5$, $p > 0.1$) nor the nonverbal modality ($\chi^2 (6) = 10.1$, $p > 0.1$), which indicated that DL's performance similarly improved on the three lists if the category and the non-category attributes are not distinguished in the analyses.

When the category and the non-category attributes were analysed separately, the results revealed that DL's performance on list A for the category attributes reached ceiling (no error) at the end of the therapy in both modalities and that her performance for the non-category attributes significantly improved in both modalities (verbal: McNemar's test, $p < 0.01$; nonverbal: McNemar's test, $\chi^2 = 7.6$, $p < 0.01$). On list B, her performance for the category attributes also reached ceiling after therapy in both the verbal and the nonverbal modality of testing. Also, the results showed a trend, albeit non significant, towards an improvement on the non-category attributes in both modalities but especially in the verbal one (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 2.9$, $p = 0.09$; nonverbal: McNemar's test, $\chi^2 = 1.8$, $p = 0.17$). On list C, DL's performance for the category attributes also reached ceiling after therapy in both modalities. For the non-category attributes, no significant difference was observed between pre- and post-therapy performance, although there was a trend for better performance after therapy in the verbal modality (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 3$, $p = 0.08$; nonverbal: McNemar's test, $p > 0.1$). The analyses comparing the therapy effects between the three lists revealed no significant difference between the lists as far as category attributes were concerned (verbal: $\chi^2 (4) = 3$, $p > 0.1$; nonverbal, category: $\chi^2 (4) = 4.2$, $p > 0.1$). As for the non-category attributes, no significant difference appeared between the lists in the verbal modality ($\chi^2 (6) = 9.9$, $p > 0.1$) but, in the nonverbal modality, the amount of the therapy effects significantly differed between the lists ($\chi^2 (6) = 15$, $p < 0.05$). Paired comparisons indicated a significantly larger improvement on list A in comparison with lists B ($\chi^2 (3) = 8$, $p < 0.05$) and C ($\chi^2 (3) = 9.7$, $p < 0.05$) whereas the improvement did not significantly differ between lists B and C ($\chi^2 (3) = 3.8$, $p > 0.1$).

Although the improvement in DL's performance for the non-category attributes of lists B and C in the verbal modality did not reach significance, that a similar trend

was observed in both lists B and C for the same kind of attributes (i.e., non-category attributes) when probed in the same modality (i.e., verbal) is puzzling and needs some clarification, specially because such a trend was not expected. We entertained the hypothesis that the reason why DL's performance tended to improve on the non-category attributes of the lists B and C probed in the verbal modality was that she had relearned during therapy the meaning of the words used to describe some of these semantic attributes. Thus, before the therapy, DL would have had spared knowledge for a number of the semantic properties of the items of lists B and C but had difficulty in *understanding the words* used to depict them, because these words were of relatively low frequency. It is the comprehension of these words that would have been improved by the therapy. At first sight, it may seem unlikely that DL had relearned the meaning of the words depicting some non-category attributes of lists B and C because none of these attributes were presented verbally during therapy. However, we propose that such a learning has taken place only for a subset of the non-category attributes of lists B and C, those whose verbal depiction shared words with the verbal depiction of the attributes of their coordinate items of the list A, which were trained both verbally and nonverbally during the therapy task.

Let us specify here that, in the verbal version of the attribute verification task used as baseline, it often happened that a non-category attribute of an item of the lists B or C was depicted with a phrase comprising a content word that also entered the verbal depiction of a non-category attribute of an item of the list A, which was *trained* both in the verbal and the nonverbal modality. It is the meaning of these shared words that DL could have relearned. Thus, for example, during the therapy, the item from the list A *weeping willow* was trained with a photograph *and* the corresponding phrase depicting its visual attribute “*a de fines feuilles allongées*”/“has fine elongated *leaves*”. During the therapy, its coordinate item from the list B *birch* was presented with only a photograph (not a phrase) depicting its visual attribute “*a de petites feuilles dentées*”/“has small dentate *leaves*” but, in the attribute verification task, *birch* was probed verbally with the true sentence “*A-t-il des petites feuilles dentées?*”/“Does it have small dentate *leaves*” and the false sentence “*A-t-il des feuilles lobées*”/“Does it have lobed elongated *leaves*” (which was true for the item *oak* of list C). Thus, DL may have relearned the meaning of the word *leaves* during the training of the attribute “fine elongated *leaves*” of the item *weeping willow* of list A and, provided she still knew this particular property of the

birch before the therapy, she could then answer accurately to both the true and the false sentences probing knowledge of the birch in the baseline task.

To test this hypothesis, we re-analysed DL's responses in the attribute verification task for the non-category attributes of the lists B and C by considering separately each trial, true or false, and giving credit for a correct/incorrect response on each single trial. In that way, the total maximum score was 480 and the maximum score per list was 160. Then we counted the number of DL's correct responses across the three following type of trials: (1) False sentences that depicted the true attributes of list A; (2) True or false sentences that shared words with the sentences depicting the true attributes of items from list A; (3) True or false sentences that did not share words with the sentences depicting the true attributes of items from list A. The results are displayed in Table 4.9. The data analyses revealed that, for the list B, DL's performance significantly improved for the sentences sharing words with those of the list A (McNemar's test, $p < 0.05$), but not for both the other kinds of sentences (McNemar's tests, both $ps > 0.1$). The same results were obtained for the list C: the sentences sharing words with those of the list A led to a significant improvement after the therapy (McNemar's test, $\chi^2 = 6.2$, $p < 0.05$) whereas both the other kinds of sentences did not (McNemar's tests, both $ps > 0.1$). In sum, the above analyses strongly suggested that DL's better performance after therapy for the non-category attributes of list B et C when tested verbally was likely based on her relearning the meaning of the words used to verbally depict some of these attributes. However, as we already pointed out, such a relearning could have taken place only if DL had spared semantic knowledge of the item properties themselves before the therapy. Therefore, if this account were correct, we should observe that the non-category attributes on which DL's performance improved at post-therapy when probed verbally were already succeeded at pre-therapy when probed nonverbally. Such a trend was indeed observed: 71 % of the non-category attributes of the lists B and C on which DL's performance improved after therapy when probed verbally were already succeeded before therapy when probed nonverbally.

Table 4.9. Number and percentage of trials DL succeeded in the attribute verification task for the non-category attributes of the items of the lists B and C probed in the verbal modality and according to whether the trial depicted a true attribute of an item from the list A, or shared or did not share words with the sentences depicting the true attributes of items from the list A

Type of Trials	List B (N = 128)		
	Pre-therapy	Post-therapy	Follow-up
False trials depicting a true attribute of an item from the list A (N = 32)	18 (56 %)	17 (53 %)	25** (78 %)
True and false sentences that shared words with the trials depicting the true attributes of the items from the list A (N = 39)	22 (56 %)	32* (82 %)	26 (67 %)
True and false trials that did not share words with the sentences depicting the true attributes of the items from the list A (N = 57)	38 (67 %)	43 (75 %)	41 (72 %)
List C (N=128)			
False trials depicting a true attribute of an item from the list A (N = 32)	14 (44 %)	21 (66 %)	25° (78 %)
True and false trials that shared words with the sentences depicting the attributes of the items from the list A (N = 41)	27 (66 %)	37* (90 %)	29 (71 %)
True and false trials that did not share words with the sentences depicting the attributes of the items from the list A (N = 55)	42 (76 %)	46 (84 %)	42 (76 %)

** = highly significant therapy effect ($p < 0.01$)
 * = significant therapy effect ($0.01 < p < 0.05$)
 ° = near significant therapy effect ($0.05 < p < 0.1$).

d. Follow-up assessment

One year after the completion of the therapy, DL's performance on list A in the verbal modality did not significantly differ from her pre-therapy performance (McNemar's test, $\chi^2 = 1$, $p > 0.1$). However, in the nonverbal modality, her performance was still significantly better than her pre-therapy performance (McNemar's test, $\chi^2 = 9.5$, $p < 0.01$). Likewise, on list B, DL's performance at the follow-up assessment was not significantly different from her pre-therapy performance in the verbal modality (McNemar's test, $\chi^2 = 3.2$, $p = 0.07$) whereas her performance in the

nonverbal modality was still significantly better than pre-therapy (McNemar's test, $\chi^2 = 7$, $p < 0.01$). On list C, DL's performance at follow-up did not significantly differ from her pre-therapy performance in the verbal (McNemar's test, $\chi^2 < 1$) nor the nonverbal modality (McNemar's test, $p > 0.1$). The analyses comparing the therapy effects across the three lists revealed no significant difference in any modality (verbal: $\chi^2 (6) = 1.7$, $p \geq 0.1$; nonverbal: $\chi^2 (6) = 8$, $p > 0.1$).

Considering the category and the non-category attributes separately, the analyses revealed that, on list A, DL's performance at follow-up for the category attributes probed in the verbal modality did not differ from her performance at pre-therapy (McNemar's test, $p > 0.1$) whereas her performance for the category attributes probed in the nonverbal modality remained at the ceiling level reached post-therapy. Likewise, for the non-category attributes, the analyses revealed a significant difference between the pre-therapy and the follow-up performance in the nonverbal modality only (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 1.1$, $p > 0.1$; nonverbal: McNemar's test, $\chi^2 = 8$, $p < 0.01$). On list B, the pattern of results was identical to the one observed on list A; namely, DL's performance for both the category and the non-category attributes did not significantly differ between the follow-up and the pre-therapy assessment when probed in the verbal modality (category: McNemar's test, $p > 0.1$; non-category: McNemar's test, $\chi^2 = 2.4$, $p > 0.1$) whereas, when probed in the nonverbal modality, the performance for both kinds of attributes significantly improved at the follow-up in comparison to pre-therapy (category: ceiling; non-category: McNemar's test, $\chi^2 = 4.3$, $p < 0.05$). On list C, DL's performance at follow-up did not significantly differ from her pre-therapy performance in any modality, for the category attributes (McNemar's test, $p > 0.1$ in both modalities) as well as for the non-category attributes (verbal: McNemar's test, $\chi^2 = 1.2$, $p > 0.1$; nonverbal: McNemar's test, $p > 0.1$). Let us add that the significant improvement shown at the post-therapy assessment for a subset of non-category attributes of the lists B and C (those whose depiction shared words with the sentences depicting the true attributes of the items of the list A) when probed in the verbal modality, did not maintain at the follow-up assessment. Thus, there was no significant difference between DL's pre-therapy and follow-up performance for this subset of non-category attributes probed in the verbal modality (McNemar's test, all $ps > 0.1$). Finally, the comparison of the long-lasting therapy effects across the three lists revealed no significant difference between the lists for the category attributes probed in any modality ($2.3 < \chi^2 (6) < 5.4$, $p > 0.1$).

and for the non-category attributes probed in the verbal modality ($\chi^2(6) = 2.9, p > 0.1$). On the other hand, the analyses revealed a significantly different improvement between the lists for the non-category attributes probed nonverbally ($\chi^2(6) = 12.6, p = 0.05$). Paired comparisons indicated that this difference was due to a significantly larger improvement on the list A in comparison to the list C ($\chi^2(3) = 10.8, p = 0.01$) while no significant difference emerged between the lists A and B and between the lists B and C ($3.4 < \chi^2(3) < 5, p > 0.1$).

To summarize, the results of the attribute verification task indicated the following changes:

1. On the target list (list A), DL's performance showed a significant improvement after therapy for both the category and the non-category attributes whether probed verbally or nonverbally. One year after the therapy, the significant therapy effects maintained for both kinds of attributes although in the nonverbal modality of testing only.
2. On the control list (list C), DL's performance improved at post-therapy for the category attributes, both in the verbal and the nonverbal modality. However, these effects did not maintain one year after the therapy. The non-category attributes showed no significant improvement in any modality of testing, except for a subset of them, those whose verbal depiction shared words with the verbal depiction of attributes of the target list, which showed a significant improvement at post-therapy when probed verbally. However, here again, this positive therapy effect did not maintain one year later.
3. The results of the contrast list (list B) are less clear-cut and, in some sense, intermediate between those of the target and the control list. First, DL's performance significantly improved for the category attributes, when probed in both modalities, and these therapy effects maintained one year after the therapy when probed nonverbally, a pattern that was exactly like the one observed on the target list. Second, her performance improved, albeit non significantly, for the non-category attributes when tested in both modalities and these trends maintained at the follow-up only when probed nonverbally, thus, here, the positive changes were similar but less sensible than the ones observed on the target list. Furthermore, like on the control list, the improvement observed for the non-category attributes probed verbally were likely confined to a subset of

them, those whose verbal depiction shared words with the verbal depiction of attributes of the target list.

Furthermore, the magnitude of both the immediate and the long-lasting therapy effects was similar across the three lists as far as the category attributes were concerned, in the verbal as well as in the nonverbal modality of testing. Similar immediate and long-lasting therapy effects were observed across the three lists also for the non-category attributes probed in the verbal modality. The critical difference between the three lists concerned the non-category attributes probed in the nonverbal modality, which incurred significantly larger positive therapy effects in the target list than in the contrast and the control list, both at the post-therapy and the follow-up assessment.

2. Spoken and written naming task

DL's performance in the spoken naming task was still at floor at the end of the therapy (see Table 4.10). At that time, the patient produced only two correct responses. The nature and distribution of her errors did not show any significant change either. Errors mostly consisted in non-responses (mean of 6.3 per list), phonological paraphasias (mean of 2.6 per list), and neologisms (mean of 1.6 per list). Likewise, no significative change was observed in the written naming task whether as regards response accuracy or the distribution of error types. DL produced a single correct response after the therapy and the majority of her errors were literal paraphasias (mean of 4.6 per list), neologisms (mean of 4.3 per list), and non-responses (mean of 2 per list).

Table 4.10. Distribution of DL's responses in the spoken and the written picture naming task according to the list of items (A = target items; B = contrast items; C = control items) at the pre-therapy, post-therapy and follow-up assessment.

	Spoken naming			Written naming		
	Pre-therapy	Post-therapy	Follow-up	Pre-therapy	Post-therapy	Follow-up
LIST A Non-responses	6	7	4	6	2	8
Circumlocutions	2	0	6	0	0	0
Neologisms	2	2	2	1	8	4
Semantic paraphasias	2	1	0	1	1	1
Phonological/literal paraphasias	2	1	2	3	4	3
Verbal paraphasias	1	0	1	1	0	0
Mixed paraphasias	0	0	1	2	0	0
Ambiguous	0	3	0	2	0	0
Correct responses	1	2	2	0	1	0
LIST B Non-responses	4	7	2	7	3	6
Circumlocutions	6	1	6	0	0	0
Neologisms	2	2	5	3	3	3
Semantic paraphasias	2	0	1	1	1	1
Phonological/literal paraphasias	1	4	0	2	6	2
Verbal paraphasias	1	0	1	0	0	0
Mixed paraphasias	0	1	1	2	0	2
Ambiguous	0	1	1	1	3	2
Correct responses	0	0	0	0	0	0
LIST C Non responses	6	5	2	7	1	6
Circumlocutions	4	2	5	0	0	0
Neologisms	1	1	1	1	2	1
Semantic paraphasias	1	2	2	0	0	2
Phonological/literal paraphasias	2	3	1	3	4	7
Verbal paraphasias	0	0	2	0	0	0
Mixed paraphasias	2	2	2	4	5	0
Ambiguous	0	1	1	0	1	0
Correct responses	0	0	2	1	3	0

G. DISCUSSION

The aim of this study was to determine whether using an errorless learning method in a semantic therapy would prove effective with a patient presenting with both a semantic deficit and mild amnesia. During therapy, the patient was trained to associate a number of semantic attributes to sixteen items. After eight therapy sessions, the patient's performance significantly improved in an attribute verification task probing semantic knowledge for these items and, to a lesser extent, also for semantically coordinate items. On the other hand, no improvement was observed in a spoken and written picture naming task, a result which was likely due to the patient having additional damage to the spoken and written word output processes and the therapy not having been designed to rehabilitate these processes.

In the attribute verification task, we found that, after the therapy, the patient's performance was more accurate on the target items (list A) for both category-membership and more specific (non-category) attributes, and whether these attributes were probed in the verbal or the nonverbal modality. Moreover, as it was expected, knowledge of the items that were semantic coordinates of the target items, that is, the contrast (list B) and the control (list C) items, also improved, whatever the modality of testing, as far as category-membership attributes were concerned. It also appeared that further to category membership, other features shared by the items of lists A, B, and C caused positive learning transfers from list A to lists B and C. Thus, we found that DL's performance after therapy improved for some non-category attributes of lists B and C probed in the verbal modality even though these attributes had not been trained in this modality in the case of list B and not trained at all in the case of list C. We proposed that this positive transfer occurred because the wording of these non-category attributes of the items of list B and C included words that also entered the verbal depiction of the attributes of the items of the list A. During the therapy task, the understanding of the words used to describe the semantic attributes of the items of list A was incidentally trained because these attributes were provided both through the verbal and nonverbal modalities (photographs, pantomime, etc.). Hence, DL also could improve her understanding of the sentences used to probe attribute knowledge for the items of the lists B and C. In keeping with this account, we found that most of the non-category attributes of lists B and C on which DL's performance improved in the verbal

testing were already succeeded at the pre-therapy assessment when probed nonverbally, which strongly suggests that, in these cases, what has been learned concerned lexical meaning rather than semantic knowledge *per se*.

Using both the verbal and the nonverbal modality for training the semantic attributes during therapy may have other, more important positive effects. Thus, the results indicated that the patient succeeded in learning specific (non-category) attributes for the items of list A, and, to a lesser extent, specific attributes for the items of list B. During therapy, the attributes of the items of both list A and B were trained, except that only the items and attributes of list A were trained in both the verbal and nonverbal modalities. The items and attributes of list B were trained only in the nonverbal modality. This suggests that the verbal presentation of the semantic attributes may be helpful (albeit not sufficient) to acquire novel semantic knowledge. However, the follow-up assessment showed that the learning effects observed for the list A and, to a lesser extent, the list B, persisted one year post-therapy only when semantic attribute knowledge was probed in the nonverbal modality. This differential pattern of long-term effects according to the modality of testing suggests that knowledge about how a given semantic property is verbally described should be distinguished from knowledge of the semantic property itself, even if the former can help learning the latter. Knowledge of how a property is described may necessitate rehearsal to be maintained over time, perhaps because the words used to express semantic knowledge are rather low-frequency words.

Whatever the role of the verbal presentation of the semantic attributes on semantic learning and the status of this kind of verbal knowledge, there is little doubt that the significant improvement observed for the items of list A reflects re-acquisition of *semantic* knowledge. First, improvement was present in both the verbal and the nonverbal modality. Second, the improvement in the nonverbal modality could not be ascribed to the learning of mere associations between a specific visual item and other specific visual depictions of the semantic properties, since all the photographs that were used in the baseline task were distinct from those used in the therapy task. The same holds for the re-acquisition of the category attributes of the items of the three lists. Improvement was observed in both the verbal and the nonverbal modality even though the photographs depicting these attributes were different in the therapy and the baseline task.

The discrepancy between the lack of change (neither quantitative nor qualitative) at the end of the therapy in the spoken naming task and the significant improvement in the non-production task (the attribute verification task) confirms the hypothesis that DL had an associated deficit in the selection of the lexical items or/and the retrieval of their phonological content. Even if semantic relearning was *necessary* to improve spoken naming, it proved to be *insufficient* because of DL's additional spoken word retrieval deficit. Moreover, the lack of quantitative or qualitative improvement in the written naming task suggests an associated deficit within the written word production system as well, which could not be ruled out on the sole basis of the pre-therapy evaluation. The semantic deficit could not be the single source of DL's written naming deficit, because if it was, semantic improvement should have been accompanied by changes in the number of correct responses, which was not the case.

The design of the present therapy had a number of limitations, however. First, it lacked additional control conditions, that is, control items that were not coordinate with the target items and control tasks not involving semantic knowledge but nevertheless impaired in DL (e.g., nonword reading). Thus, the therapy specificity could not be formally demonstrated either as regards the items (every item list showed some degree of improvement) or the cognitive processing component involved (i.e, semantic processing). However, the general pattern of the results makes it very unlikely that learning was unspecific in DL. Thus, for example, only knowledge of *category* attributes significantly improved in the three lists, which in fact points to a semantic factor underlying learning, and knowledge of the specific (non-category) attributes significantly improved and maintained for the items of the trained list (A) only, which clearly reflected the therapy specificity as regards item knowledge. Second, the design lacked an evaluation of the therapy effects in everyday life. We nevertheless noticed that DL much more often produced pantomimes, in particular, gestures referring to relevant features of an item (e.g., the typical gestures associated to a violin), during the post-therapy baseline naming task than at the pre-therapy assessment. This suggested that the therapy prompted her to use supplementary means of communication which, we may hope, she will use also to communicate in her daily life. Third, and more importantly from a theoretical point of view, no contrast was designed in the present study between errorless *versus* errorful learning method. We therefore cannot ascertain that this particular feature of the therapy task was indeed responsible for the success of the therapy. We cannot specify either the respective role of the other features of the

learning task, that is, multi-modal, multi-example, and contrastive stimulation, which were never included in previous therapy studies, to the best of our knowledge. Our positive results invite to addressing these issues in further specifically-designed studies.

In conclusion, notwithstanding the limitations of the therapy design, and even though the number of trained concepts was very limited, the results clearly showed that a patient with a chronic and resistant semantic deficit associated with anterograde amnesia was able to re-acquire semantic knowledge after a therapy of very short duration. This is an encouraging finding that challenges the pessimistic conclusion Sartori *et al.* (1994) drawn from their semantic therapy study with two HSE patients and according to which re-acquiring semantic knowledge is not possible in the condition of anterograde amnesia¹³.

¹³ One might object that the positive outcome of the present therapy study was due to our patient suffering from a milder episodic memory deficit than those of Sartori *et al.* (1994). Unfortunately, we are unable to address this issue because the memory tests used in Sartori *et al.*'s study and in ours were different and do not allow us to compare reliably the episodic memory performance of their patients with that of DL.

APPENDIX A. List of the target items (list A), the contrast items (list B) and the control items (list C).

	List A	List B	List C
1	Saule pleureur (<i>weeping willow</i>)	Bouleau (<i>birch</i>)	Chêne (<i>oak</i>)
2	Lavande (<i>lavender</i>)	Muguet (<i>lily of the valley</i>)	Coquelicot (<i>poppy</i>)
3	Fraise (<i>strawberry</i>)	Prune (<i>plum</i>)	Raisins (<i>grapes</i>)
4	Poivron (<i>red pepper</i>)	Champignon (<i>mushroom</i>)	Radis (<i>radish</i>)
5	Chouette (<i>owl</i>)	Canard (<i>duck</i>)	Mouette (<i>gull</i>)
6	Abeille (<i>bee</i>)	Coccinelle (<i>ladybird</i>)	Papillon (<i>butterfly</i>)
7	Lapin (<i>rabbit</i>)	Souris (<i>mouse</i>)	Ecureuil (<i>squirrel</i>)
8	Huître (<i>oyster</i>)	Escargot (<i>snail</i>)	Moule (<i>mussel</i>)
9	Tram (<i>tramway</i>)	Métro (<i>underground</i>)	Taxi (<i>taxi</i>)
10	Bêche (<i>spade</i>)	Râteau (<i>rake</i>)	Sécateur (<i>secateurs</i>)
11	Ceinture (<i>belt</i>)	Foulard (<i>scarf</i>)	Gant (<i>glove</i>)
12	Tire-bouchon (<i>corkscrew</i>)	Ouvre-boîte (<i>tin-opener</i>)	Décapsuleur (<i>bottle-opener</i>)
13	Agrafeuse (<i>stapler</i>)	Taille-crayon (<i>sharpener</i>)	Perforatrice (<i>drilling</i>)
14	Guitare (<i>guitar</i>)	Violon (<i>violin</i>)	Piano (<i>piano</i>)
15	Vernis à ongles (<i>nail varnish</i>)	Rouge à lèvres (<i>lipstick</i>)	Fond de teint (<i>foundation cream</i>)
16	Gymnastique (<i>gymnastics</i>)	Natation (<i>swimming</i>)	Tennis (<i>tennis</i>)

APPENDIX B. Illustration of the design of the attribute verification task used for baseline, for one pair of true-false attribute-item associations and two coordinate items (*lapin*/rabbit and *souris*/mouse).

Item	Pair of attributes tested	Attribute status	Verbal testing	Nonverbal testing
	<i>mange des carottes</i> (eats carrots)	true	<i>Le lapin mange-t-il généralement des carottes ?</i> [Does the rabbit usually eat Carrots ?]	<i>Le lapin mange-t-il généralement ceci ?</i> [Does the rabbit usually eat this?] 
<i>lapin</i>	<i>mange du fromage</i> (eats cheese)	false	<i>Le lapin mange-t-il généralement du fromage ?</i> [Does the rabbit usually eat cheese?]	<i>Le lapin mange-t-il généralement ceci ?</i> [Does the rabbit usually eat this?] 
	<i>mange du fromage</i> (eats cheese)	true	<i>La souris mange-t-elle généralement du fromage ?</i> [Does the mouse usually eat cheese?]	<i>La souris mange-t-elle généralement ceci ?</i> [Does the mouse usually eat this?] 
<i>souris</i>	<i>mange des carottes</i> (eats carrots)	false	<i>La souris mange-t-elle généralement des carottes ?</i> [Does the mouse usually eat carrots?]	<i>La souris mange-t-elle généralement ceci ?</i> [Does the mouse usually eat this?] 

APPENDIX C. Design of the therapy task for the category, gesture, olfactory, and auditory attributes.

- **Category attributes.** Given that the coordinate items of the lists A and B belonged to the same semantic category, the sorting task presented in Phase 2 was adapted. Thus, the patient was presented each pair of target/contrast items simultaneously with sixteen photographs and their related (spoken and written) names. Each photograph and its related name depicted a semantic category (e.g., a photograph picturing various kinds of mammals and the word *mammals* depicted the category “mammals”). The patient was asked to point to the name and photograph corresponding to the target/contrast item pair (e.g., to the photograph of mammals and to the word *mammals* for the rabbit/mouse pair). For the optimal cue step, the therapist immediately showed the correct category to the patient. For the next cue steps, the patient was asked to perform the task on her own.
- **Functional attributes.** The functional attributes referred either to functional information (e.g., “eats carrots” for the item *rabbit*) or utilization gestures. Functional information was presented as photographs and the standard sorting task described in Phase 2 was applied. However, the utilization gestures associated with tools, musical instruments, and kitchen utensils were displayed by real gestures. Thus, for each pair of target/contrast items (represented here by real objects), the therapist performed six gestures of use in a random order (half correct, half incorrect) and the patient was asked to point the green column if they were correct for the target object. The regressive cue strategy was applied as described in the main text.
- **Olfactory attributes.** For the pair of target/contrast flower items, the therapist presented six perfumes (half related to the target item, half to the contrast item) in a random order. The patient was asked to place the bottles containing the perfumes corresponding to the target item in the green column and those corresponding to the contrast item in the red column. The regressive cue strategy was applied as usually.
- **Auditory attributes.** For the pairs of target/contrast items that were musical instruments and birds, the therapist presented six tape recordings of related typical noises. The patient was asked to point to those that were related to the target items. The regressive cue strategy was applied as usually.

APPENDIX D. Illustration of the therapy task, Phase 1. The therapist places above the green sheet a photograph of the target item and, on the same sheet, photographs displaying the properties of that item. On the red sheet, the therapist places a photograph of the contrast item and of its related properties. The written and the spoken name of both the item and its properties were provided for the target items.



LAPIN
 /lapin/



 LONGUES OREILLES /longues oreilles/	
 PETITE QUEUE POILUE /petite queue poilue/	
 CAROTTES /carottes/	
 TERRIER /terrier/	
 REPRODUCTION RAPIDE /reproduction rapide/	

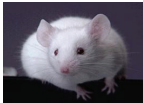
Translation of the verbal depiction of the semantic attributes related to the target item ‘rabbit’, from top to bottom: *has* long ears ; *has a* small hairy tail ; *eats* carrots ; *lives in a* burrow ; reproduces very quickly. The attributes related to the contrast item ‘mouse’ were never depicted verbally during therapy and were respectively: ‘has short ears’; ‘has a long fine tail’; ‘eats cheese’; ‘lives in attic’; ‘frightens people’.

APPENDIX E. Illustration of the therapy task, Phase 2 (Part 1). Three new examples of the target and the contrast item were provided to DL in a random order and DL was asked to place them in the appropriate column (i.e., the rabbit examples in the green column, the mice examples in the red one).



LAPIN
/lapin/



APPENDIX F. Illustration of the therapy task, Phase 2 (Part 2). Three different photographs depicting a semantic property of the target item (e.g., “*mange généralement des carottes*”/“mostly eats carrots”) and three photographs depicting a semantic property of the contrast item (e.g., “*mange généralement du fromage*”/“usually eats cheese”) were provided to DL in a random order. DL was asked to place the photographs in the appropriate column (i.e., “mostly eats carrots” in the green column, and “mostly eats cheese” in the red column).



LAPIN
/lapin/



CHAPITRE V

DOMAIN-SPECIFIC REORGANIZATION OF SEMANTIC PROCESSING AFTER EXTENSIVE DAMAGE TO THE LEFT TEMPORAL LOBE¹⁴.

A. ABSTRACT

We investigated with fMRI the cortical correlates of recovery of semantic processing in a patient (DL) with left temporal damage. Names of animals, plant, and artifacts (semantic conditions) and reversed words (baseline condition) were auditorily presented to the patient and nine control subjects in a category monitoring task. Data analyses showed large differences between the patterns of domain-specific semantic activation observed in DL and the control subjects, which could be attributed to a cortical reorganization compensating for the damaged part of the semantic processing system in DL. Such reorganization relied on three main mechanisms, first, upholding of a subset of the structurally intact domain-specific regions, second, functional changes (both decreases and increases) of the domain specificity in several structurally intact regions that are normally engaged in the domain-specific network and, third, recruitment of supplementary domain-specific areas. Thus, in DL, animal-specific processing engaged supplementary areas in the left lingual gyrus and right cuneus, which correspond to animal-specific regions usually engaged in more demanding semantic tasks whereas the supplementary areas recruited for artifact-specific processing within the left superior/middle occipital lobe and right angular gyrus probably are endowed with a related but not domain-specific, semantic function. In contrast, no supplementary area contributed to plant-specific processing in DL. These findings suggest that the pattern of cortical reorganization consecutive to damage to the semantic processing network depends on the particular domain-specific function

¹⁴ Cette section est une version remise en page d'un article avec le même titre de Léonard, B., de Partz, M. P., Grandin, C., & Pillon (2009), publié dans *Neuroimage*, 17, 572-586.

sustained by the damaged areas and the capacity of the remaining areas to assume this function.

B. INTRODUCTION

The representation and processing of semantic knowledge is sustained by a distributed, left-dominant cortical network that involves a cluster of prefrontal, temporal, temporo-parietal, temporo-occipital, and occipital brain structures (Bookheimer, 2002; Martin, 2003; Vigneau *et al.*, 2006). Damage to part of this network, either resulting from stroke, head injury, herpes simplex virus encephalitis, or degenerative disease, may cause sometimes severe impairments in retrieving the meaning of words and semantic knowledge about concrete and familiar objects. Several months or even years following injury, patients nonetheless may show some improvement if not complete recovery of semantic processing, which may be attributed to the adult human brain being capable of functional reorganization following injury to compensate for lost function or to maximize remaining functions (e.g., Frackowiak, 1997). In this study, we investigated the cortical correlates of recovery of semantic processing in a patient who suffered extensive damage to the normal semantic processing network. We addressed the issue of which factors influence the location of the compensatory neural regions by examining whether and how one particular factor, the domain of semantic knowledge, influences that location.

Recovery of cognitive functions following brain damage is well known for over a century, particularly in the language domain (e.g., Crosson *et al.*, 2007; Marsh and Hillis, 2006). Recent functional neuroimaging studies carried out with individuals having partially or totally recovered from aphasia showed that recovery of language functions was sustained by either interhemispheric reorganization, by which right hemisphere homologs of left language damaged areas were recruited during language tasks (e.g., Cappa *et al.*, 1997; Leff *et al.*, 2002; Thompson, 2000), or intrahemispheric, perilesional reorganization, by which spared regions surrounding lesions in the left hemisphere took over language functions (e.g., Heiss *et al.*, 1999; Perani *et al.*, 2003; Warburton *et al.*, 1999; for recent reviews, see Crosson *et al.*, 2007; Marsh and Hillis, 2006; Price and Crinion, 2005).

The same empirical generalization can be derived from the few activation studies that have specifically addressed semantic processing in individuals having

recovered from semantic deficits. Thus, Zahn *et al.* (2002) studied with fMRI two aphasic patients (HP and RC) who, following left middle cerebral artery infarction, presented impaired word comprehension in the context of a transcortical sensory aphasia, which had almost completely recovered at the time of the study, i.e., six months post-stroke. Cortical correlates of semantic processing were identified by contrasting activations during a semantic monitoring task on auditory words (animal words had to be discriminated from names of other natural kinds) with activations during a lexical decision task. In the control subjects, semantic processing involved the left posterior middle frontal gyrus and the posterior parietal lobe as well as the posterior inferior or middle temporal gyrus. In RC and HP, whose lesions affected either solely the prefrontal (patient HP) or both the prefrontal and posterior parietal (RC) parts of this network, semantic processing recruited left perilesional prefrontal regions (RC), left Wernicke's area (RC and HP), and the left posterior middle and inferior temporal areas (HP). With the same fMRI paradigm, Zahn *et al.* (2004) studied seven aphasic patients who presented with severely impaired speech comprehension in the context of a global aphasia and showed at least partial recovery of speech comprehension when the activation study was performed, several months after presentation. These patients suffered from left middle cerebral artery infarction resulting in left fronto-temporo-parietal lesions. In these patients, the most consistently activated regions associated with semantic processing were the left posterior inferior/middle temporal and the right posterior parietal cortex, which also showed activation in normal subjects. Actually, lateralization ratios of activations did not differ significantly between the patients and the normal subjects.

In contrast, in patient GP studied by Gold and Kertesz (2000), semantic processing was largely taken over by right hemisphere regions. GP suffered infarct in the territory of the middle cerebral artery, which left him with global aphasia and extremely poor verbal comprehension. Damaged left hemisphere regions encompassed the superior, middle, and inferior temporal gyri, in addition to inferior frontal, precentral, postcentral, supramarginal, angular, and superior occipital gyri. The fMRI study was conducted seven years following GP's stroke, when his comprehension considerably improved for visual words. Regions associated with semantic processing were identified by contrasting activations during a semantic association task (which of two written words shared a closer semantic association with a third one) with activation in an orthographic task. The results showed that the control subject activated a network

of left-lateralized regions including the inferior frontal gyrus, the inferior and middle temporal gyri, the angular gyrus, and the cuneus whereas, in GP, the network was entirely lateralized to the right hemisphere, i.e., in the right middle frontal gyrus, superior temporal gyrus, angular gyrus, supramarginal gyrus, and precuneus.

The outstanding issue is what are the factors that determine the pattern of cortical reorganization of the damaged semantic processing system. The previous studies were able to show that the relative contribution of left perilesional *versus* right hemisphere regions likely depends on the location and extent of left hemisphere lesions: left frontal and temporal areas were recruited in case of damage to the frontal or fronto-parietal part of the semantic processing network (Zahn *et al.*, 2002) whereas right-hemisphere areas took over semantic processing in case of extensive damage to the left temporal lobe (Gold and Kertesz, 2000). However, the semantic system involves a mosaic of areas each having distinct functional roles. Therefore, to gain real insight into this issue requires that the pattern of cortical reorganization is related not to location and extent of damage *per se* but to the *specific semantic functions* that were sustained by the damaged areas.

Thus, among the functional areas that can be identified within the semantic system, some are neutral to the content of knowledge (domain-general areas) like the anterior temporal lobes, involved in processing semantic knowledge for all kinds of concepts in all modalities (Jefferies and Lambon Ralph, 2006; Patterson *et al.* 2007), the left inferior frontal gyrus, which has an executive role in semantic knowledge retrieval (Demb *et al.*, 1995; Devlin *et al.*, 2003; Poldrack *et al.*, 1999; Thompson-Schill *et al.*, 1997, 1998), and the left angular gyrus, which sustains the mapping between the sensory representation of words or objects and meaning (Hickok and Poeppel, 2000; Vigneau *et al.*, 2006). Other areas, located in the left or right temporal, occipital, or parietal lobes, are specific of one domain (living *versus* non living or animal *versus* plant) of knowledge (e.g., Chao *et al.*, 2002; Grezes and Decety, 2001; Lewis, 2006; Moore and Price, 1999; Noppeney *et al.*, 2006; Phillips *et al.*, 2002).

We put forward the hypothesis that the pattern of cortical reorganization of the semantic processing system should depend on which, domain-general or domain-specific, functions were sustained by the damaged areas and which remaining areas are capable of assuming these functions. The existence of domain-specific regions within the semantic system has been accounted for either by the examples within the domain of

living things (animal and plant) requiring finer-grained identification processes than man-made objects (Devlin *et al.*, 2002b), by the representation of the various categories of objects being differentially weighted in sensory, functional, and motor properties (Martin and Chao, 2001), or by evolutionary pressure having resulted in specialized neural circuits dedicated to representing and processing knowledge related to categories like animals and plant (Caramazza and Shelton, 1998). Beyond their differences, these theories thus all assume that each domain (i.e., animal, plant, man-made object) of conceptual knowledge has its own representational or/and processing requirements that distinct neural structures are capable of fulfilling. On this basis, one can expect that, in case of damage to domain-specific structures, functional recovery should engage distinct compensatory cortical areas as a function of their having processing abilities similar or close to those of the damaged areas.

There is indeed some suggestion in the neuropsychological literature that the processes of recovery after damage to the semantic network are constrained by the domain of semantic knowledge. Thus, Laiacona *et al.* (1997) reported on two patients LF and EA who, as a consequence of herpetic encephalitis, had extended left temporal damage, which involved the posterior halves of the left superior and middle temporal gyri in EA but not in LF. Both patients presented a semantic deficit that, at the outset, affected living things (animals as well as plant) more than man-made objects. LF manifested a good overall recovery after 13 months whereas EA showed recovery only for man-made objects after 20 months and, ten years later, recovery for animal knowledge while his knowledge for plant items remained as severely impaired as at the outset (Laiacona *et al.*, 2005). The discrepant pattern of recovery observed between LF and EA suggests that the posterior part of the left superior temporal lobe may be crucial for recovering semantic processing of plant items but not of other domains of knowledge. Moreover, the different rate of recovery observed for man-made objects and animals in a single individual (EA) strongly suggests that distinct plastic processes were recruited to compensate damage to each domain-specific function.

Given the variability in sites and extent of damage to the semantic processing network and the variety of semantic functions that are likely to be impaired in isolation or combination, it is doubtful that insight into how the brain compensates for the various functions involved in semantic processing could be gained by studying groups of patients with heterogeneous patterns of lesions and functional deficits. A single-case

methodology seems to be required as a first step before any general predictions and hypotheses can be articulated and tested.

Therefore, in the present study, we adopted a single-case approach to address the issue of whether and how functional reorganization after damage to the semantic system is constrained by the domain of semantic knowledge, in particular, knowledge related to animal, plant, or man-made objects (artifacts). We used fMRI to investigate the cortical correlates of domain-general and domain-specific semantic processing in a patient, DL, who had extensive left temporal damage due to herpes encephalitis that initially caused a severe loss of semantic knowledge. The study was performed when the patient was in the chronic stage of recovery and only items for which she had good semantic knowledge were presented during the activation task.

C. METHODS

1. Participants

A post-encephalitis female patient, DL, who was in the chronic stage of recovery (six years post-onset) as well as nine neurologically intact control subjects participated in the activation study. The nine control subjects were right-handed, French-speaking women with age ranging from 46 to 59 (mean = 53) who had no history of neurological disorder. All the participants gave their informed written consent prior to the fMRI experiment. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the *Université catholique de Louvain*.

DL was a 61-year-old, right-handed French-speaking woman with ten years of formal education. In October 2000, at the age 55, she contracted herpes simplex virus. The neuropsychological examination performed two weeks after her admission, reported right hemiparesia and aphasia with very profound speech comprehension disorders. The patient could close her eyes on verbal command but the successive simple commands led to perseverations of her first response. The patient could not point to any object or body part named by the examiner and could not read aloud any word or digit. Two months later, the reports still indicated right hemiparesia, jargonaphasia,

severely impaired language comprehension (the patient still could not understand even simple commands and she could not repeat any word), and complete anosognosia. In December 2000, the patient was admitted as an in-patient in a rehabilitation hospital, from which she was discharged in May 2001, being then able to live alone with the occasional assistance from relatives. At this time, right hemiparesia had resolved and speech production and comprehension had substantially improved. Formal neuropsychological testing (see Table 5.1) disclosed impaired verbal short-term memory. Verbal episodic memory could not be tested due to the language disorders. As for visuo-spatial short-term memory, the patient's performance was impaired at the Block Tapping Test but not in the "Span" part of the Span/Supra-Span Test. Likewise, visual long-term memory was impaired in the Doors part of the Doors and People Test but within the normal range at the supra-span visual memory test. Attention, executive functions, and praxis were all within the normal range.

Language testing (Table 5.2) revealed a severe impairment in picture naming (2/80) but better, albeit impaired too, word comprehension of the same items (62/80). Word-picture verification also revealed moderate word comprehension difficulties, with a similar level of performance for living and nonliving things. Semantic association was only mildly impaired with pictures, like her performance in classifying words or pictures into semantic sub-categories.

In sum, in May 2001, eight months post-onset, DL' performance in tasks requiring semantic knowledge showed that she still presented a semantic deficit affecting all processing modalities (i.e., verbal and visual) and domains of knowledge (i.e., living and nonliving). However, the patient demonstrated substantial recovery from her initial severe word comprehension deficit (although it could not be measured because of the lack of formal testing at the outset). She had knowledge about both the general and the specific semantic features of a subset of the concrete objects probed (Cf. her performance in the word/picture matching and the word/picture verification tasks) and, for most of the objects probed, she had at least knowledge of general features (Cf. her performance in the categorization task). The large discrepancy between DL's performance in word naming and comprehension suggested that she had an additional deficit at the post-semantic, spoken word retrieval, processing level (see for additional details and discussion, Léonard *et al.*, 2008). On the other hand, the pre-semantic levels of processing (speech perception, auditory and visual word recognition, visuo-structural processing of objects or pictures) were spared in the patient (see Table 5.2).

Table 5.1. Neuropsychological data of patient DL (May 2001).

Test	DL' score	DL's Percentile or z - score
REASONING		
Raven Matrix	100	P.50
SHORT - TERM MEMORY		
Digit Span — Forward ¹	3	-3.82
Spatial Span (Block Tapping Test) ²	4	P.10
Spatial Span (Span/Supraspan Test) ³	7	-1.6
LONG TERM MEMORY		
Doors Test (Doors and People Test) ⁴		
- Part A	9/12	P. 10
- Part B	3/12	P.1
Supraspan (Span/Supraspan Test) ³	8	+0.1
ATTENTION		
D2 Sustained Attention Test ⁵		
- Total Raw Score	319	P.27
- Errors	16 (5%)	P.50-75
- Total Score Minus Errors	303	P.34
- Fluctuation	9	P.75-90
EXECUTIVE FUNCTIONS		
Rey Figure ⁶		
- Copy	Type 2	P.25
- Organisation	31/36	P.30-40
- Time	5'04"	P.25
Go/No -Go Inhibition Test ⁷	459	P.30
VISUAL PROCESSING		
BORB ⁸		
- View Matching	50/50	
- Object Decision Task	104/128	-1.8

n.a. = not available; ¹ Wechsler (2000); ² Smirni *et al.* (1983); ³ Wilson *et al.* (1989); ⁴ Baddeley *et al.* (1994); ⁵ Brickenkamp (1966); ⁶ Rey (1959); ⁷ Zimmerman and Fimm (1994); ⁸ Riddoch and Humphreys (1993).

Table 5.2. Results of the language evaluation in DL.

Test	DL'score (May 2001)	DL'score (March 2003)	Control's mean (SD or Range)
Discrimination of CV syllables	15/16	<i>n.t.</i>	16/16
Repetition		<i>n.t.</i>	
- Words	18/18		18/18
- Syllables	15/15		15/15
- Pseudowords	5/6		6/6
- Short sentences	3/3		3/3
- Long sentences	0/3		3/3
Auditory Lexical Decision Task	112/120	<i>n.t.</i>	119.5/120 (117-120)
Visual Lexical Decision Task	11/7/120	<i>n.t.</i>	117.5/120 (115-120)
Spoken Picture Naming ¹	2/80	6/80	75.1/80 (SD = 2.17)
Spoken Word/Picture Matching	62/80	62/80	79.3/80 (SD = 0.46)
Spoken Word/Picture Verification ²			
- Animals	8/18	7/18	16.2/18 (15-18)
- Fruits/Vegetables	10/18	9/18	17.0/18 (15-18)
- Implements	10/18	9/18	16.2/18 (15-18)
- Transport	10/18	9/18	15.2/18 (12-17)
Pyramid and Palm Tree Test ³	47/52	47/52	50.2/52 (50-52)
Semantic Categorization			
<i>Distant categories</i> (e.g., transport/musical instruments/guns)			
- Pictures	34/36	31/36	36/36
- Spoken Words	35/36	36/36	36/36
<i>Closer categories</i> (e.g., air/sea/land transportation)			
- Pictures	32/36	<i>n.t.</i>	36/36
- Spoken Words	33/36	<i>n.t.</i>	36/36

n.t. = not tested; ¹ de Partz *et al.* (2001); ² Samson *et al.* (1998); ³ Howard and Patterson (1992).

From 2001, the patient could not be examined with formal tests because of her frequent and severe intractable seizures for which adequate treatment was found only after two years trying out. In May 2003, some testing was undertaken, which showed

that DL's performance in the tasks requiring semantic knowledge did not differ from her performance two years before (Table 5.2), which suggested that she likely reached a chronic, stable stage of recovery. At that time, an attempt was made at assessing her verbal episodic memory. At the Bushcke test (1984), the patient's performance was impaired in all the subtests assessing recall, but her performance certainly was biased by her still severe word-finding difficulties. However, her performance in the recognition subtest (14/16; -2.4 SD) was mildly impaired as well.

At the time of this study (May 2006), the seizures were completely controlled. According to clinical reports, the patient then presented a chronic transcortical sensory aphasia with complete anosognosia. The patient lived alone and worked part-time in a library, travelled by herself in public transport, was able to adequately plan her daily activities and never forgot her appointments, which suggested that spatio-temporal orientation as well as attention and executive functions were normal while episodic memory likely was only mildly impaired, if ever.

The MRI performed in May 2006 (Figure 5.1) showed, on the left side, a destruction of most of the temporal lobe including the amygdala, the hippocampus, and the parahippocampal gyrus. Only the posterior part of the superior temporal gyrus was partially preserved. The whole insula, most of the rectus and orbital gyri, and the anterior and middle part of the cingulate gyrus were also destroyed. In the frontal lobe, the lesions extended to the precentral gyrus and to the white matter of the inferior frontal gyrus. In the occipital lobe, the lesions extended to the lingual gyrus and the inferior and posterior part of the cingulate gyrus. On the right side, the lesions were much more focused and concerned the insula, the inferior and anterior part of the cingulate gyrus, and part of the rectus and orbital gyri.

In spite of the patient not presenting well-circumscribed lesions, her pattern of impaired/spared functions and of functional recovery presented unique features that motivated selecting her in this study. First, there was no evidence of a differential pattern of recovery or level of performance across the domains of semantic knowledge (animal, plant, man-made object). This feature allowed us to test, in a single patient, the hypothesis that distinct compensatory structures should take over the processing of the different domains of knowledge and thus to overcome the difficulties that would arise from studying compensation of each domain across different patients (e.g., controlling for factors like time from onset, nature and severity of the functional deficits). Second,

and importantly, the cognitive abilities that were required to perform the activation task — auditory word recognition, attention, and executive functions — were spared in DL, which greatly minimized the chance of observing abnormalities in brain activity that would be due to unrelated, impaired cognitive processing instead of semantic processing.

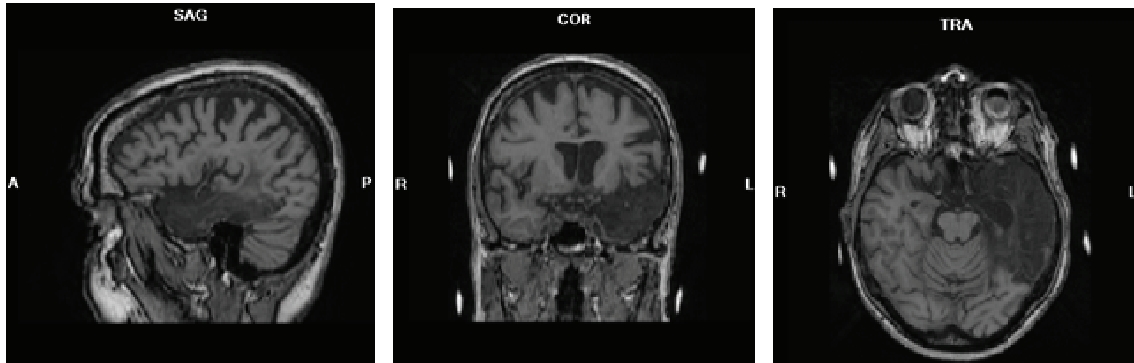


Figure 5.1. SAG = sagittal view; COR = coronal view; TRA = transversal view; L = left; R = right.

2. Scanning stimuli and task

In order to select items for which she had good semantic knowledge, DL was presented with a pool of items belonging to three semantic categories (animals, plant, artifacts) in an auditory word categorization task, first, and, then, in an auditory word/picture verification task, outside the scanner. In the auditory word categorization task, 167 items were auditorily presented to the patient who was asked to classify them into one of three categories (animals, plant, artifacts). Each item was presented three times in a random order and an item was scored as correct when it was accurately categorized on the three presentations. With this scoring procedure, DL succeeded in 148/167 (89 %) items. Then, these succeeded items were used in the auditory word/picture verification task. The patient was presented each item as an auditory word simultaneously with a colour photograph and was asked to tell whether the photograph matched the meaning of the word. Each word (e.g., *guitar*) was presented in a random order once with the correct photograph, once with a photograph that depicted a close semantic coordinate of the item (e.g., a violin), once with a photograph depicting a more distant semantic coordinate (e.g., scissors), and once with an unrelated photograph (e.g., a fox). An item was scored as correct if the patient both accepted the correct

photograph and rejected the three foils. DL scored 81/148 (55 %). This specific task and scoring procedure have been shown to be more sensitive than the more widely used multiple-choice word-to-picture matching task in identifying deficits in auditory word comprehension (Breese and Hillis, 2004). Then, the stimuli for the scanning session were selected among the 81 items that were scored correct in the word/picture verification tasks and that allowed us to match as closely as possible the three categories of items (animals, plant, artifacts) according to word frequency. Due to large differences in the distribution of word frequencies across the categories, there was ten items left in each category once word frequency was matched. Word frequency did not significantly differ across the three categories [$F(2, 27) = 3.2$; $p > 0.1$]. In addition, ten low-pitched reversed words (created from the word stimuli) and ten low-pitched pink noises were selected for the baseline conditions.

During the scanning session, the stimuli from each condition (the three semantic conditions, i.e., names of animals, plant, or artifacts, and the two baseline conditions, i.e., low-pitched reversed words and low-pitched pink noises) were presented to the participants within a block stimulus presentation design. They had to perform a category monitoring task: In each block, they were auditorily presented with the name of a category of items (e.g., “animals” or “low-pitched noises”) followed by a list of items from that category within which an unspecified number of foils were included. Participants were asked to press a response button as soon as they heard a foil within a list. The foils were artifact or plant names within the animal lists, artifact or animal names within the plant lists, animal or plant names within the artifact lists, high-pitched reversed words within the low-pitched reversed-word lists, and high-pitched pink noises within the low-pitched pink-noise lists. In the semantic conditions, this monitoring task amounts to a “go/no go” semantic categorization task.

The whole session comprised five runs of ten blocks each. Each block included six stimuli from one condition, lasted 24 seconds, and was followed by a 12-second rest epoch. Within a run, the five blocks corresponding to each of the five conditions were repeated twice (in reversed order) and this design was repeated in the five runs. However, the order of presentation of the various conditions within a run and of the stimuli within a block was random. There were zero, one, or two foils within each block, 10 foils per run and, thus, 50 foils in the whole session (10 animal, 10 plant, 10 artifact names, 10 high-pitched reversed words, and pink noises).

The animal, plant, or artifact names selected as foils were items extracted from the no-foil lists so that, across the blocks, a given name could either correspond to a foil (“go”) or a no-foil (“no-go” response). Moreover, no foil name was presented twice as such across the different presentations of a list. Therefore, in spite of the no-foil stimuli being repeated ten times across the whole session, it was not possible for a participant to provide an accurate response in a trial by reminding her previous response(s) to the same stimulus.

The presentation of the stimuli was controlled by a PC running E-prime 1.1 (PST, Inc.). The stimuli were presented binaurally via MR Confon compatible headphones with the volume set to be comfortable for each subject despite the scanner noise.

3. Data acquisition and analyses

Accuracy and speed of DL’ and the control subjects’ responses in the monitoring task were recorded via the E-prime software. MR images of brain activity were collected from DL and the controls using a 1.5 T Philips Gyroscan Intera scanner of the *Université catholique de Louvain* and *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, provided with a six channels phased array coil. In each session, a 3D T1-weighted gradient echo data set encompassing the whole brain was acquired (scan parameters: repetition time (TR) = 30, echo time (TE) = 3, flip angle (FA) = 30°, matrix size = 256x183, FOV = 240x180, 110 slices, slice thickness = 1.5 mm, no gap, SENSE factor = 1.5, total scan time = 415 sec). Single shot gradient-echo-echo-planar imaging (GRE-EPI) was performed using BOLD contrast effect as an indirect marker of local neuronal activity (Ogawa *et al.*, 1990). Thirty-three 3.6 mm axial slices were acquired (TR = 3000 ms, TE = 45, FA = 90°, matrix size = 64x64, FOV = 230, no gap, total scan time: 420 sec including 4 dummy scans).

The fMRI signal in the various conditions was analysed using Brain Voyager QX (Version 1.7 Brain Innovation, Maastricht, The Netherlands). Prior to the statistical analyses, the functional data were subjected to a series of pre-processing operations. Pre-processing consisted of linear trend removal for excluding scanner-related signal, a temporal high-pass filtering applied to remove temporal frequencies lower than 3 cycles

per run, and a correction of small interscan head motion by a rigid body algorithm rotating and translating each functional volume in a 3D space. All volumes were then spatially realigned to the first volume in order to minimize effects of head movements on data analysis. The data were temporally smoothed using Gaussian filter of 2.8 seconds full width at half maximum (FWHM) and spatially smoothed using a Gaussian filter of 4 mm FWHM. Anatomical and functional images (including those of DL) were spatially normalized to the Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988). The statistical maps computed were overlaid to the 3D T1-weighted scans to calculate Talairach coordinates for all relevant activation clusters.

Statistical analysis of fMRI data was performed by multiple linear regression of the signal time course at each voxel. The expected BOLD signal change for each predictor (experimental conditions)¹⁵ was modelled by a linear relation between neural activity and hemodynamic response, assuming a rectangular neural response during the phases of auditory stimulation (Boynton *et al.*, 1996).

The data analyses first aimed to identify which part of the normal domain-general and domain-specific processing networks was structurally damaged or showed abnormal activity in DL. To this end, the regions consistently associated with domain-general and domain-specific semantic processing in the control group were identified and activity within these regions of interest (ROIs) was then directly compared in DL *versus* the control subjects. The second step in the data analyses aimed to identify the compensatory regions engaged in domain-general and domain-specific processing in DL. DL data were thus analysed to identify regions that were significantly associated with domain-general and domain-specific semantic processing in the patient and that were not identified in the control group. Activity within these ROIs was then directly compared in DL *versus* the control subjects.

Activation associated with domain-general semantic processing was assumed to be reflected in the clusters commonly activated in the three semantic conditions (animals, plant, artifacts) and was identified in DL and the control group, separately, by performing a conjunction analysis that combined each category condition *versus* the reversed word condition [(animals-reversed words) + (plant-reversed words) + (artifacts- reversed words)]. The patterns of domain-specific semantic activation, i.e., the clusters preferentially activated in each semantic category condition, were identified

¹⁵ The data related to the low-pitched pink noise condition were discarded in the present report.

in DL and the control group, separately, by performing three subtraction analyses contrasting each semantic category condition with the two remaining category conditions [animal-specific: (animals) – (plant + artifacts); plant-specific: (plant) – (animals + artifacts); artifact-specific: (artifacts) – (plant + animals)]. Every conjunction and contrast applied to the control group data was based on a random effect analysis running a multisubject GLM with predictors separated for each control subject. Significantly activated regions were defined as clusters that showed a differential response for a given condition compared to another at $p < 0.01$ ($t > 3.2$), uncorrected for multiple comparisons. The analyses applied to DL data were based on fixed-effect analyses and only regions activated at $p < 0.001$ ($t > 3.3$), uncorrected, were reported. In all analyses of both groups, only clusters of more than 30 voxels were considered, a criterion that was likely to drastically reduce Type I errors.

In order to directly compare the condition effect (i.e., conjunction or contrast between the conditions) in DL *versus* the control subjects within the ROIs identified in the control group data, on one hand, and within the ROIs identified in DL data, on the other hand, a separate subject design including both DL and the control subjects was performed and the mean beta weights of each condition in each of these ROIs were extracted from the GLM analysis, for DL and every control subject. We then computed the value of the mean beta weight for each conjunction or contrast and used these values as the dependent variable to test, with the modified t statistics (Crawford and Howell, 1998), whether the condition effect was significantly different in DL and the control subjects in each ROI. The modified t -test was developed by Crawford and colleagues for the statistical analysis of single case data in neuropsychology. It allows us to compare a single test score obtained from an individual with a control sample that has a small N . It overcomes the disadvantage of the standard z -score method, which exaggerates the rarity/abnormality of an individual's score and inflates the Type I error rate, by treating the statistics of the control sample as statistics rather than as population parameters and using the t -distribution (with $n-1$ degrees of freedom) rather than the standard normal distribution. It provides a point estimate of the abnormality of the patient's score (a p value)¹⁶. Here we used a < 0.01 p value within the framework of a bilateral hypothesis.

¹⁶ Essentially, this method is a modified independent samples t -test in which the individual is treated as a sample of $M = 1$.

Finally, for every ROI identified in DL data that showed a significantly increased condition effect compared to the control subjects (compensatory regions), we examined whether the region was likely a “supplementary” region (unique to DL) by examining how many control subjects showed activation reaching threshold in this region when investigated on a single-case basis with the same procedure and criteria as those used for DL data (fixed-effect analysis, $p < 0.001$, uncorrected). A significantly activated cluster in a control subject was deemed to be in the same region as a cluster found in DL if both clusters had at least one overlapping voxel or one cluster in close proximity, that is, in the same Brodmann area and at a distance of less than ten Talairach points along the x, y or z axis in the Talairach space.

Neural activity in the eyes, outside the brain, in the white matter, or in subcortical regions was not reported.

D. RESULTS

1. Behavioural results

As displayed in Table 5.3, DL’s accuracy in the category monitoring task was very good (mean of 89 % correct responses) albeit significantly lower than the control group’s in each condition [Crawford and Garthwaite’s (2002) modified t -tests: $-14.23 < t < -2.8$; $0.001 < p < 0.05$]. DL’s incorrect responses were both misses ($N = 8$) and false alarms ($n=19$). However, no significant effect of condition on response accuracy was observed in DL [$0.3 < \chi^2 < 1.3$; all $ps > 0.1$] or in the control group [all $\chi^2 < 1$]. As for response speed, DL’s mean response times did not significantly differ from the control group’s in any condition [Crawford and Garthwaite’s (2002) modified t -tests: $-1.2 < t < 0.4$; all $ps > 0.1$] and no significant effect of condition on response times was observed in DL [$F(3, 28) = 1.2$, $p > 0.1$] nor in the control group [$F(3, 32) < 1$].

Table 5.3. Number and percentage of correct “go/no go” responses and mean response times (RT, in msec) of “go” responses for DL and the control group in the category monitoring task, according to the condition (animal, plant, artifact, reversed word).

		Animals	Plant	Artifacts	Reversed words	Mean
DL	Correct Responses	53/60	55/60	54/60	51/60	53/60
		(88 %)	(92 %)	(90 %)	(85 %)	(89 %)
	RT	1548	1338	1355	1054	1324
Control group	Correct Responses	59/60	59/60	60/60	57/60	59/60
		(98 %)	(98%)	(100 %)	(95 %)	(98 %)
	RT	1185	1239	1247	1249	1230

2. Neuroimaging results

a. Semantic activation in the control group

In the control group (Table 5.4), domain-general semantic processing involved the left superior frontal gyrus, the right parahippocampus, and the left angular gyrus. The animal-specific semantic network was left dominant and involved regions in the left frontal lobe, left anterior superior temporal gyrus, and the left temporo-occipital junction. The right inferior occipital and the left postcentral gyri were also activated. The plant-specific semantic network was much more widespread and involved numerous clusters distributed bilaterally over frontal, temporal, occipital, and parietal regions. However, at the temporo-occipital junction, only right hemisphere activation was detected (in contrast to left activation in case of animal-specific processing). Finally, the artifact-specific semantic network was bilateral in frontal areas but left lateralized in occipital and parietal regions.

b. Comparison of semantic processing networks in DL and the control subjects

Table 5.4 displayed the significant *t* values resulting from the comparison of the size of the condition effect in DL *versus* the control subjects within the ROIs identified in the

control group (hereafter, “normal” regions) as well as the location of damage within these regions. Table 5.5 displayed the compensatory semantic processing regions in DL, that is, semantic processing regions identified in DL and not in the control group, which showed a significantly greater condition effect in DL than in the control subjects. Table 5.5 also reports the number of control subjects showing a significant condition effect in DL’ compensatory regions when analysed in an individual basis.

- The normal domain-general regions were all structurally intact in DL and did not show any significant differential effect in DL compared to the control subjects. The analyses of DL data disclosed no additional area associated with domain-general semantic processing.
- Within the normal animal-specific semantic network, only one region, the right inferior occipital gyrus, did not show differential activity in DL compared to the control subjects. The left anterior cingulate gyrus, the left anterior superior temporal gyrus, and the left temporo-occipital junction were damaged. Moreover, a significantly decreased condition effect was noted in DL compared to the controls in the left postcentral gyrus. Inspection of the beta weights (Figure 5.2a) showed that this functional abnormality in DL was not caused by a general decrease in semantic activity within this region but, rather, by this region tending to be more active for artifacts than animals, in contrast to what was found in the controls. A cluster in the left orbital gyrus [-24, 29, -4] also showed a significantly decreased effect in DL in comparison with the controls but another cluster within the same region [-12, 46, -1] showed an increased effect in DL. Animal-specific compensatory processing regions were found in DL within the frontal lobe bilaterally (orbital, inferior, and precentral gyri), the right anterior middle temporal gyrus, the left middle occipital gyrus, the left lingual gyrus, right cuneus and right precuneus. The clusters within the orbital and precentral gyrus, the right anterior middle temporal gyrus, and the left middle occipital gyrus were significantly activated as well in a number of controls when analysed individually, but the clusters in the left inferior frontal gyrus, left lingual gyrus, right cuneus, and right precuneus were not found in any control subjects. The effect size of each semantic condition in DL and the control subjects in these supplementary areas is displayed in Figure 5.3.

Table 5.4. List of the regions consistently associated with semantic processing in the control group and significant differences between DL and the control subjects within these regions.

Localization of significant clusters in the control group (Random-effect analysis, $p < 0.01$, uncorrected)								DL vs. Controls Modified t $*p < 0.01$ $**p < 0.001$
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	
				x	y	z		
DOMAIN-GENERAL SEMANTIC PROCESSING								
Frontal	Superior	10	L	-2	52	11	46	
Temporal	Parahippocampus	35	R	28	-39	-11	34	
Parietal	Angular	39	L	-33	-71	23	65	
ANIMAL-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING								
Frontal	Orbital	11	L	-24	29	-4	118	-3.6*
		11	L	-12	46	-1	351	+6.0**
	Anterior cingulate	24	L	-3	34	0	178	...
Temporal	Anterior superior	38	L	-35	11	-26	31	...
T-O junction		19/37	L	-54	-43	-5	43	...
Occipital	Inferior	18/19	R	38	-75	-23	35	
Parietal	Postcentral	1/2/3	L	-23	-40	48	46	-4.3*
PLANT-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING								
Frontal	Superior	6	L	-11	-9	56	706	
		6	L	-35	12	43	41	
		6	R	14	-9	57	47	
		6/8	R	1	21	48	658	
	Superior/Middle	6	L	-34	-6	48	120	
		6	L	-20	-13	57	59	
		9/10	R	25	52	17	1490	-4.0*
	Middle	9/10	L	-32	36	42	56	
		9/10	L	-30	30	37	41	+12.0**
		6	R	14	-9	57	47	
	Middle/Precentral	4/6	R	41	-6	48	372	-6.2**
	Inferior/Middle	45/46	R	46	11	7	590	-4.3*
	Orbital	11	R	30	37	-5	36	
	Inferior	44	L	-47	9	29	50	
		44	R	50	19	26	154	-4.2*
		45/47	L	-38	39	13	292	
	Precentral	4/6	R	41	-6	16	522	-6.2**
	Anterior cingulate	23/24	L	-10	-13	39	268	...
		23/24	L	-7	-26	35	358	...
		23/24	R	13	-10	40	83	
		23/24	R	12	0	42	155	
		24	L	-6	14	33	32	...
		24	R	13	35	19	112	
		24	R	6	-35	39	263	
	Insula	13	L	-45	15	3	221	...
		13	L	-31	15	-8	149	...
		13	L	-24	21	11	329	...

BA = Brodmann Area; L = Left; M=Medial; R = Right; T-O Junction = Temporo-Occipital Junction; P-O Junction = Parieto-occipital junction; "... " means that the area was damaged in DL.

Table 5.4 (Continued). List of the regions consistently associated with semantic processing in the control group and significant differences between DL and the control subjects within these regions.

Localization of significant clusters in the control group (Random-effect analysis, $p < 0.01$, uncorrected)								DL vs. Controls Modified t * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	
				x	y	z		
T-O junction	Posterior Superior	22	R	44	-16	1	200	-3.4*
		22	R	53	-23	6	60	
	Middle	21	R	67	-15	-4	74	
	Anterior Transverse	41	R	41	-27	15	63	
	Posterior Transverse	42	L	-43	-37	16	36	
	Fusiform	36	R	24	-43	-18	190	
		19/37	R	53	-49	8	406	-3.5*
Occipital		19/37	R	42	-54	11	96	-5.9**
	Inferior	18/19	L	-49	-56	-26	68	
	Cuneus	18	L	-16	-76	21	83	-4.3*
P-O Junction		18	M	0	-76	4	586	-3.6*
	Lingual	18	L	-7	-74	-6	197	
	Lingual	18	R	2	-59	4	195	-4.5*
		7	R	19	-60	19	861	-4.6*
Parietal	Superior	7	L	-21	-60	49	53	
		7	L	-21	-55	46	46	
	Supramarginal	40	L	-57	-32	23	288	
		40	L	-51	-30	34	239	
		40	L	-42	-39	41	126	
	Supramarginal/Angular	39/40	R	49	-44	32	1399	
	Precuneus	7	L	-1	-65	40	292	-3.4*
		7	L	-1	-49	58	364	
		7	L	-3	-73	31	49	-3.4*
		7	R	13	-67	42	202	-4.2*
Parietal		7	R	7	-53	38	53	
	Posterior cingulate	23	L	-8	-40	27	129	
		23	R	3	-44	10	243	-7.0**
	Angular	39	L	-39	-54	40	60	
		39	R	32	-52	44	222	
		39	R	42	-59	26	51	
	Postcentral	43	L	-54	-13	14	134	
		1/2/3	R	54	-18	29	55	
	Inferior	40	L	-41	-29	30	35	
		40	R	51	-26	31	102	
	40	R	53	-25	19	39		
ARTIFACT-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING								
Frontal	Middle	6	R	37	12	54	265	
		6	R	34	8	42	157	
	Insula	13	L	-37	-15	18	44	...
	Anterior cingulate	24	R	14	20	31	117	
Occipital	Cuneus	18	L	-8	-89	24	49	
		18	L	-11	-78	22	42	-7.1**
Parietal	Angular	39	L	-52	-50	41	53	

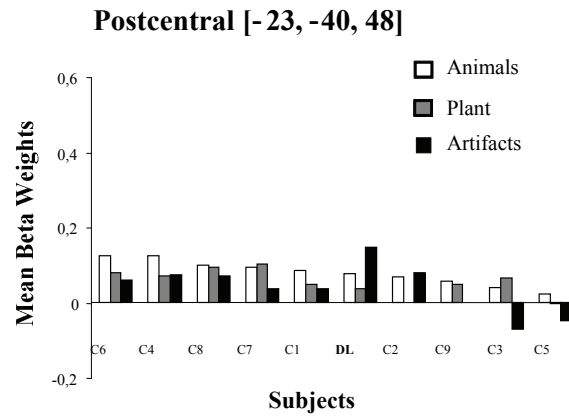
BA = Brodmann Area; L = Left; M = Medial; R = Right; T-O Junction = Temporo-Occipital junction; P-O junction = Parieto-occipital Junction; "... means that the area was damaged in DL.

Table 5.5. List of the regions associated with semantic processing in DL and with significant differences between DL and the controls.

Localization of significant clusters in DL (Single-subject analysis, $p < 0.001$)								DL vs. Controls	
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	Modified t * $p < 0.01$ ** $p < 0.001$	Nr of controls with activation in the same cluster (Single-subject analysis, $p < 0.001$)
				x	y	z			
ANIMAL-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING									
Frontal	Orbital	11	L	-7	41	-2	600	+5.3**	4
		11	R	25	25	-1	562	+4.7*	4
		11	R	13	46	8	59	+4.9*	3
		11	R	5	41	-4	70	+5.9**	1
	Inferior	45/47	L	-33	21	3	278	+7.2**	0
	Precentral	4	R	49	-8	44	62	+4.8*	4
Temporal	Anterior Middle	21	R	59	-11	-17	152	+3.6*	3
Occipital	Middle	19	L	-45	-81	10	82	+3.5*	2
	Lingual	18	L	-16	-67	-14	129	+5.6**	0
		18	L	-2	-69	-5	124	+4.1*	0
	Cuneus	18	R	6	-85	5	41	+4.8*	0
Parietal	Precuneus	7	R	5	-57	60	145	+4.7*	0
PLANT-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING									
Frontal	Superior	10	L	-18	60	10	171	+3.9*	8
	Superior/Middle	9/10	L	-33	41	25	366	+3.4*	9
ARTIFACT-SPECIFIC SEMANTIC PROCESSING									
Frontal	Superior	6/8	L	-20	12	44	356	+4.7*	2
		10	L	-20	46	6	189	+7.7**	1
		10	L	-19	48	20	215	+7.2**	1
	Inferior	44/45	R	28	21	22	259	+7.2**	1
Occipital	Superior/Middle	19	L	-26	-77	26	381	+7.3**	0
Parietal	Angular	39	L	-39	-66	17	410	+5.4**	2
	Angular/IPS	39/40	R	31	-53	29	31	+3.7*	0

BA = Brodmann Area; L = Left; R = Right; IPS = Intraparietal Sillon.

a.



b.

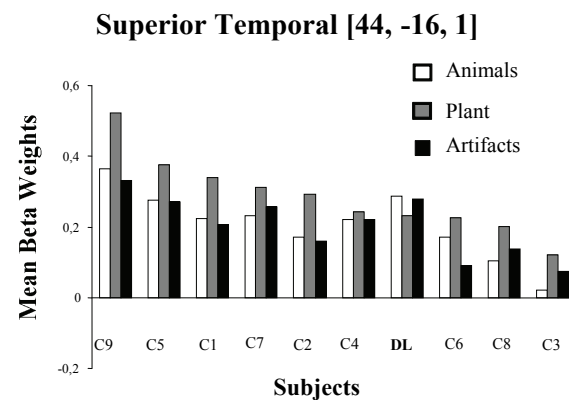
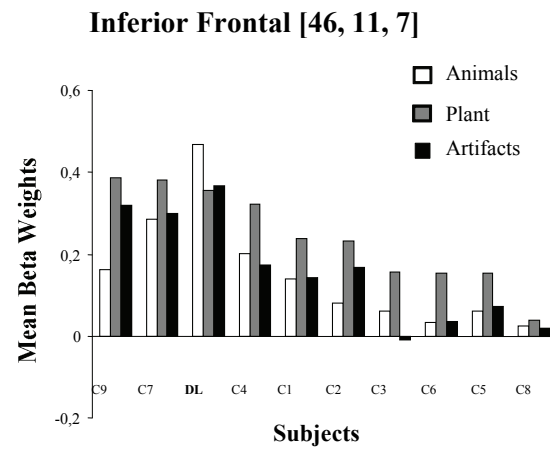


Figure 5.2. Regions consistently associated with domain-specific semantic processing in the control group, which showed a significant decrease in domain specificity in DL compared to the control subjects ($t < 0.01$). The mean beta weight for DL and every control subject in these regions for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts) is displayed for regions associated with (a) animal-specific processing, (b) plant-specific processing, and (c) artifact-specific processing. DL and the control subjects are ranked along the x -axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the condition of interest, i.e., (a) Animals, (b) Plant, and (c) Artifacts.

b. (Continued).

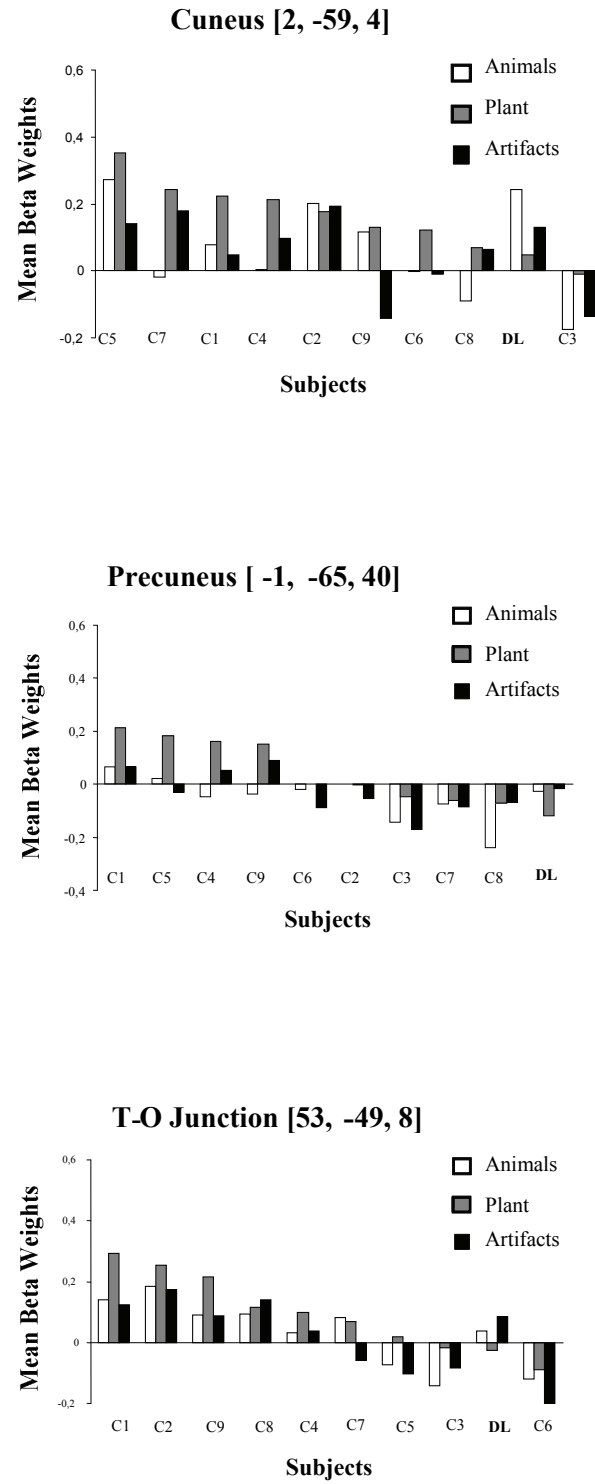


Figure 5.2 (Continued). Regions consistently associated with domain-specific semantic processing in the control group, which showed a significant decrease in domain specificity in DL compared to the control subjects ($t < 0.01$). The mean beta weight for DL and every control subject in these regions for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts) is displayed for regions associated with (a) animal-specific processing, (b) plant-specific processing, and (c) artifact-specific processing. DL and the control subjects are ranked along the x-axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the condition of interest, i.e., (a) Animals, (b) Plant, and (c) Artifacts.

c.

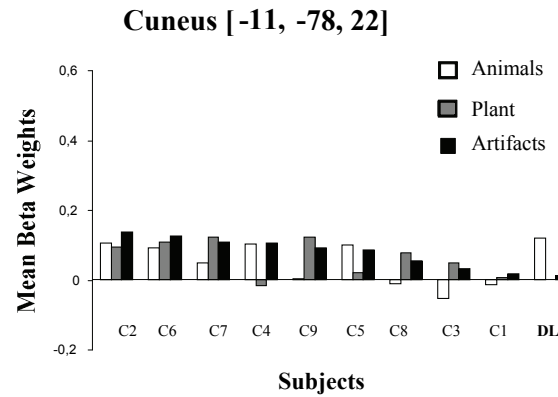


Figure 5.2 (Continued). Regions consistently associated with domain-specific semantic processing in the control group, which showed a significant decrease in domain specificity in DL compared to the control subjects ($t < 0.01$). The mean beta weight for DL and every control subject in these regions for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts) is displayed for regions associated with (a) animal-specific processing, (b) plant-specific processing, and (c) artifact-specific processing. DL and the control subjects are ranked along the x-axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the condition of interest, i.e., (a) Animals, (b) Plant, and (c) Artifacts.

- A large subset of the numerous clusters involved in normal plant-specific semantic processing was structurally intact and functionally normal in DL, whether in the frontal, temporal, occipital, or parietal lobes. The damaged part of the normal network involved the left anterior cingulate gyrus, the left insula, the left anterior superior temporal gyrus, and the right anterior transverse gyrus. A number of structurally intact areas, mainly in the right hemisphere, showed a decreased condition effect, i.e., in the right frontal lobe, the right posterior superior temporal lobe, and the right temporo-occipital junction. A decreased condition effect was also noted bilaterally in occipital and parietal regions. Inspection of the beta weights within these regions, here again showed that, in most cases, the differential effect in DL and the controls was not due to these regions contributing less to semantic processing in general or not contributing to plant processing at all but, instead, to these regions not contributing more in the processing of plant compared to the other semantic categories. The only exceptions to this pattern were found in both the clusters within the right temporo-occipital junction and one cluster within the right and the left precuneus, where no contribution to plant or to any semantic category processing was detectable (see Figure 5.2b). Plant-specific compensatory processing regions were found in three clusters, i.e., within the left superior, left superior/middle, and left middle frontal gyrus (Tables 5.4 and 5.5). These areas were also involved in plant-specific processing in the control subjects.

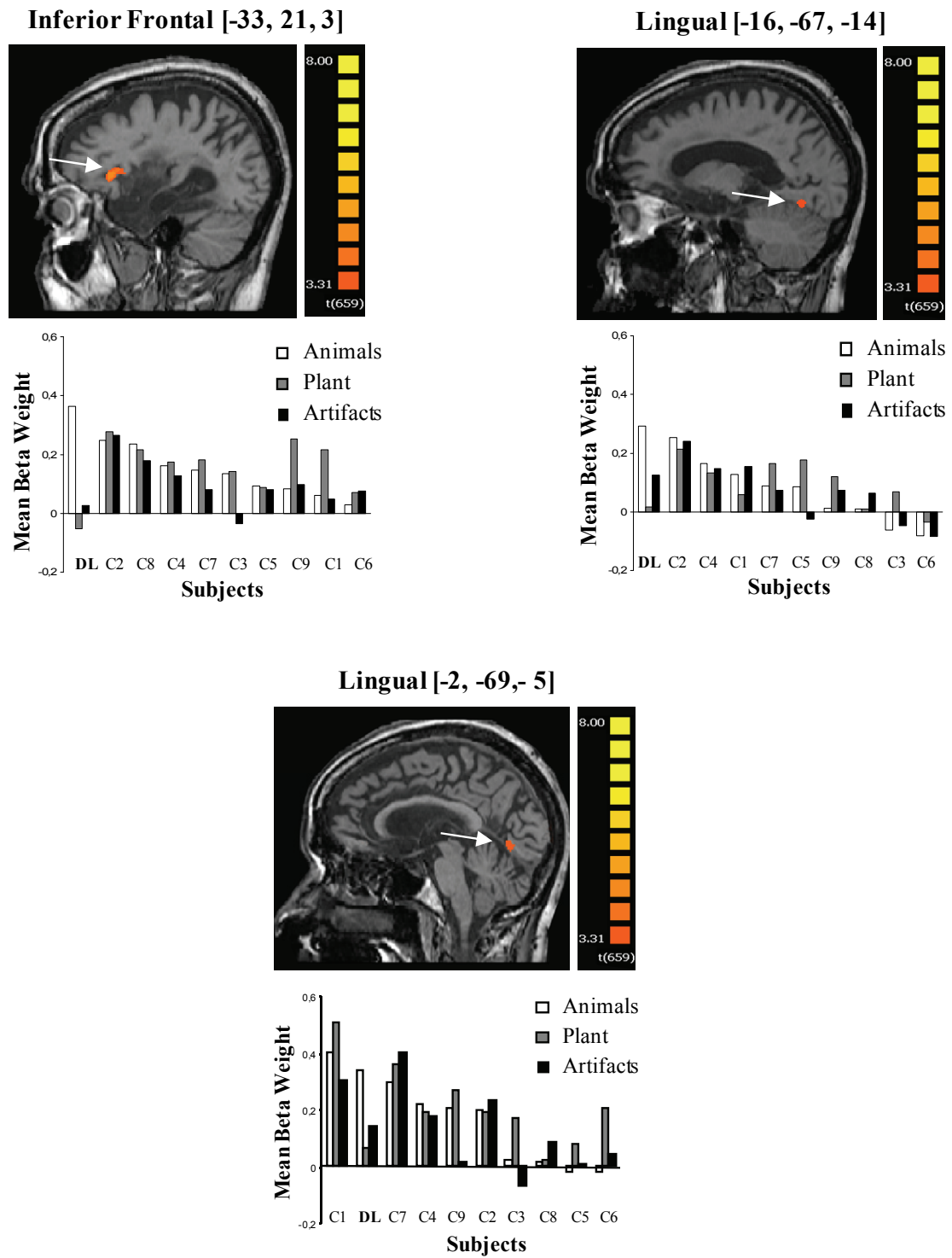


Figure 5.3. Activation map in DL showing the location of the supplementary animal-specific semantic regions and mean beta weight for DL and every control subject in these regions for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts). DL and the control subjects are ranked along the x-axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the “Animals” condition.

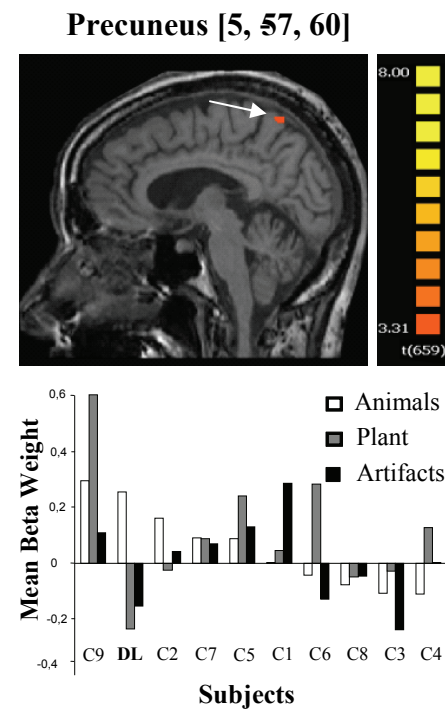
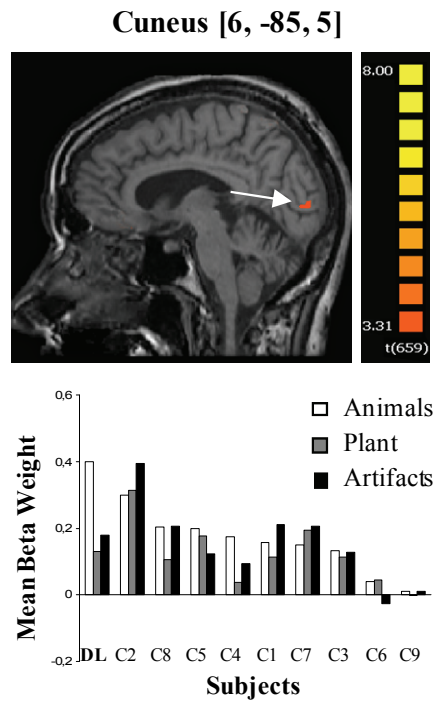


Figure 5.3 (Continued). Activation map in DL showing the location of the supplementary animal-specific semantic regions and mean beta weight for DL and every control subject in these regions for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts). DL and the control subjects are ranked along the x-axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the “Animals” condition.

- Finally, the normal artifact-specific network was damaged in DL in the left insula only and a significantly decreased condition effect was noted in left cuneus (Figure

5.2c). Compensatory regions were found in the left superior and right inferior frontal gyrus, the left superior/middle occipital gyrus, the left and right angular gyrus. When analysed individually, no control subject showed a significant condition effect in the left superior/middle occipital gyrus or the right angular gyrus. The effect size of each semantic condition in these supplementary areas for DL and each control subject is displayed in Figure 5.4.

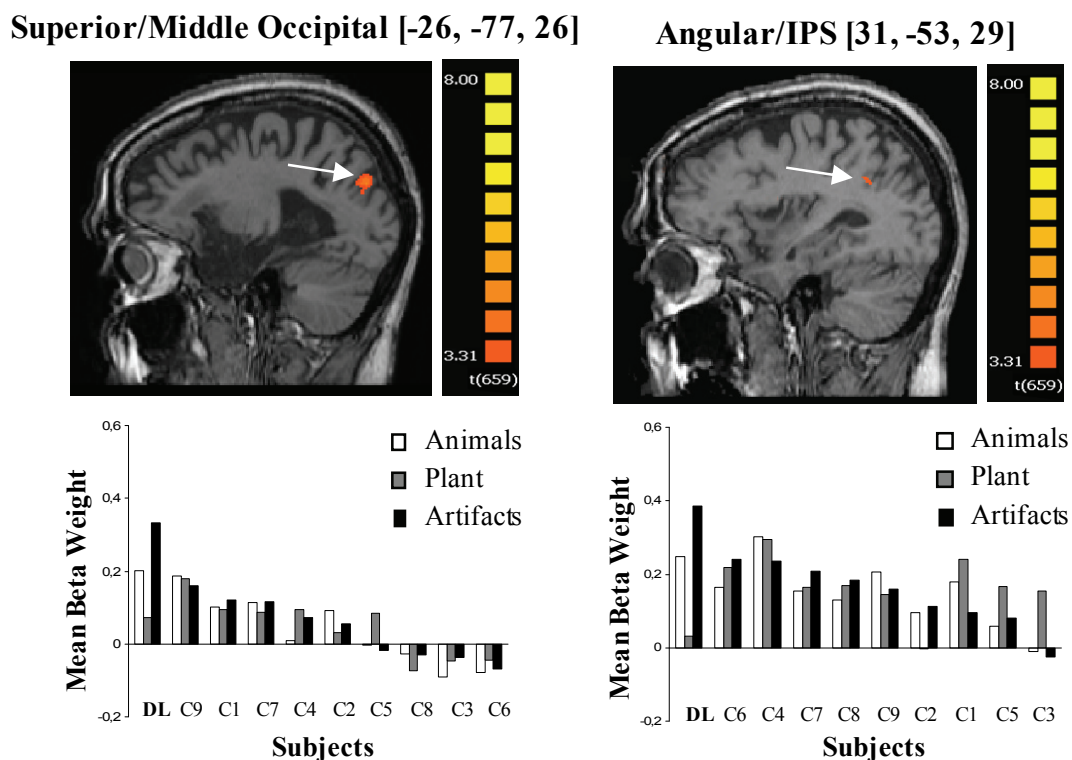


Figure 5.4. Activation map in DL showing the location of the supplementary artifact-specific semantic regions and mean beta weight for DL and every control subject in these regions along the x-axis for each semantic condition (Animals, Plant, Artifacts). DL and the control subjects are ranked along the x-axis according to the value of the mean beta weight corresponding to the “Artifacts” Condition.

E. DISCUSSION

The results indicated that the neural network normally activated during an auditory monitoring task that requires retrieving object category knowledge involved both domain-general and domain-specific areas. The domain-general areas were located

in the left superior frontal gyrus, left angular gyrus, and right parahippocampus. The location of these domain-general areas is consistent with what is currently known on the involvement of these regions in cognitive processing. Thus, the left superior frontal gyrus has been associated with executive functions like maintaining a goal while performing a task (Koechlin *et al.*, 2000).

In our study, activation in this region likely reflected the maintenance in memory of the category name during the monitoring of the category properties of objects. Activation within the left angular gyrus probably reflected the domain-general process of mapping between the sound and the meaning of words. As for the right parahippocampus activation, it could be the consequence of the repeated exposure of the same words across the runs in our experiment and of the resulting formation of memory traces for these words. Chao *et al.* (2002), for example, reported right parahippocampal activation when contrasting covert naming of pictures that were previously trained *versus* untrained outside the scanner.

We did not find any significant domain-general activation in the anterior temporal lobes, which yet are thought to critically support amodal and domain-general aspects of semantic knowledge processing (e.g., Jefferies and Lambon Ralph, 2006; Rogers *et al.*, 2004). This view is supported by studies of patients with semantic dementia, a syndrome arising from progressive and focal atrophy of the inferior lateral parts of the anterior temporal lobes, more pronounced in the left hemisphere but involving both (Snowden *et al.*, 1989; Mummery *et al.*, 2000). Patients with semantic dementia are impaired on any task requiring semantic knowledge, in all modalities of reception and expression, and for all semantic categories (Bozeat *et al.*, 2000; Hodges *et al.*, 1995). However, the vast majority of functional imaging studies with healthy participants did not report anterior temporal activation for semantic tasks (Rogers *et al.*, 2006), like in the present study. In studies using fMRI, the most commonly used technique, this failure might be a consequence of the well-known MRI susceptibility-induced signal loss in these regions (Devlin *et al.*, 2000). To overcome this susceptibility artifact, Rogers *et al.* (2006) recently used PET in a study with healthy individuals and found bilateral activation of the antero-lateral temporal cortices when the semantic task required category verification at a specific (“is it a labrador?”),

relative to intermediate (“is it a dog?”) or general (“is it an animal?”) levels¹⁷. In the present study (like in most previous ones), the semantic task did not require identification of the stimulus at a specific nor intermediate level, but at a more general level (e.g., “animal”). Therefore, it is very likely that this domain-general area was only minimally, if ever, involved in the category monitoring task of the present study, even if we cannot rule out some signal loss in the more anterior part of the temporal lobes¹⁸.

Further to domain-general areas, the data analyses disclosed domain-specific areas: animal-specific areas in the left anterior superior temporal gyrus, the left temporo-occipital junction, and the right inferior occipital gyrus, plant-specific areas in the left anterior temporal gyrus, at the right temporo-occipital junction, and in the occipital gyrus bilaterally and, finally, artifact-specific areas in the right premotor and left occipital and posterior parietal regions.

The location of these domain-specific areas of semantic processing is largely consistent with the findings from previous neuroimaging studies, although the categories that were mostly investigated were animals and a subcategory of artifacts, namely, tools. Animal-specific activation generally involved anterior temporal regions in the left hemisphere or bilaterally (Thioux *et al.*, 2005; Lewis, 2006; Phillips *et al.*, 2002), the lateral fusiform as well as occipital regions bilaterally (e.g., Chao *et al.*, 2002; Noppeney *et al.*, 2006) while tool-specific activation was consistently found in the left posterior middle temporal gyrus, the medial fusiform, the left ventral premotor area, and the left posterior parietal area (Chao *et al.*, 2002; Creem-Regehr and Lee, 2005; Grezes and Decety, 2001; Noppeney *et al.*, 2006). Plant-specific activation, which was much less explored, was found in the right lateral occipital area (Kawashima *et al.*, 2001) or the left anterior temporal area (Moore and Price, 1999).

However, there are some apparent discrepancies between our findings and those reported previously. First, we found *left* anterior temporal activation associated with

¹⁷ In Rogers *et al.*’s (2006) study, the activation of the anterior temporal lobes was equally robust for specific categorization of animals and vehicles. However, some studies found more robust activation for living than nonliving things in these regions (e.g., Devlin *et al.*, 2002b; Gorno-Tempini *et al.*, 2000, Gorno-Tempini and Price, 2001; Moore and Price, 1999), which can be accounted for by the living things imposing more demands on specific identification processes than nonliving things because of the higher similarity existing between the members of the living things category.

¹⁸ However, in our study, signal loss probably was limited, since we did find consistent activation in the left anterior superior temporal gyrus for animal- and plant-specific processing in the control group (see Table 5.4), like in previous studies (Devlin *et al.*, 2002; Moore and Price, 1999), and activation in the right anterior middle temporal gyrus for animal-specific processing in DL (see Table 5.5).

animal processing whereas *bilateral* temporal activation was frequently reported in previous neuroimaging studies (e.g., Okada *et al.*, 2000; Lewis *et al.*, 2005). This discrepancy was likely due to the results of these studies being based on the [Animal > Tool] contrast while we performed a [(Animal) > (artifact + *plant*)] contrast. Thus, activation that was attributed to animal-specific processing in previous studies in fact might have been located in areas sustaining both animal and plant processing. Second, it has consistently been found that tool processing recruited the left posterior middle temporal gyrus (Chao *et al.*, 2002; Creem-Regehr and Lee, 2005; Grezes and Decety, 2001; Lewis, 2006; Moore and Price, 1999; Noppeney *et al.*, 2006; Phillips *et al.*, 2002) whereas, in the present study, no activation was found in this region for artifacts. It is likely that this discrepancy resulted from the different types of artifact items used across the studies. Most previous studies used only tool stimuli as artifact items while in our study the artifact category included vehicles, clothing, and tools. Direct evidence in favour of this interpretation is provided by the findings of Moore and Price's (1999) study, in which the correlates of both tool and vehicle processing was investigated, and posterior middle temporal activation found for tools but not vehicles (see also the results of the meta-analysis by Devlin *et al.*, 2002a).

This study also brought new findings. First, the results revealed that the animal- and the plant-specific processing network displayed a very contrasting pattern, the plant-specific network being much more widespread and bilateralized than the animal-specific network. No previous neuroimaging study, including those that selected plant stimuli in their material (Gerlach *et al.*, 2002; Kawashima *et al.*, 2001; Moore and Price, 1999, Spitzer *et al.*, 1995), had performed the particular contrast, which allowed us to disclose these animal- and plant-specific patterns of activation. Second, in addition to the distinct temporal, temporo-occipital, occipital, or parietal regions involved in domain-specific processing, the results revealed distinct loci of left and/or right frontal activation and distinct loci of left and/or right angular gyrus activation for each domain of knowledge. These findings suggest that both executive processing (located in frontal areas) and sound-meaning mapping (within the left angular gyrus) are liable to further functional specialization according to the type of knowledge processed. The neural substrates of both these processes may consist of several sub-networks whose spatial distribution of activation varies as a function of the cortical distribution of semantic representations that are manipulated or onto which an auditory word is being mapped.

Our patient DL had damage to part of the semantic processing network consistently identified in the healthy participants of this study and nevertheless she performed the semantic category monitoring task with high accuracy and normal speed. It is important to note that, given the nature of the stimuli presented in this task, it is very unlikely that the patient used alternative cognitive strategies to perform the task. Whereas, for instance, stimuli like pictures of objects are likely to provide clues to the object category on the sole basis of the general visual shape, there is no other way of retrieving the category of an object from its name than retrieving (at least part of) its semantic representation. Hence, we are allowed to assume that, in DL, compensatory neural structures took over the representation and processing of semantic knowledge required for the accurate classification of objects within the broad categories of animal, plant, or artifacts and, importantly, that the abnormal pattern of cortical activation observed in the patient during the semantic task indeed reflected neuronal rather than cognitive reorganization of semantic processing.

The lesions in DL however did not affect equally the various functional areas within the normal semantic processing network. The normal domain-general areas were structurally intact in DL and there was no evidence of functional abnormality within these areas or of recruitment of additional domain-general resources¹⁹. In contrast, the animal-, plant-, and artifact-specific networks were all affected by lesions in the left frontal lobe; in addition, the plant-specific network was affected by lesions in the left anterior temporal gyrus and the animal-specific network by lesions at both the left anterior temporal gyrus and the left temporo-occipital junction.²⁰ At the same time, the spatial distribution of the activation associated with animal-, plant-, and artifact-specific semantic processing showed large differences between DL and the healthy participants, which we take as reflecting the functional reorganization of each domain-specific processing network. The findings indicated that such functional reorganization relied on three main mechanisms: first, upholding of a subset of the structurally intact domain-specific regions, second, functional changes, that is, both decreases and increases of the

¹⁹ This observation adds support to the view that the monitoring task likely involved the same cognitive processes or strategies in DL and the healthy participants. Were important differences in the way DL and the control subjects performed the task, these should have been reflected in the pattern of domain-general activation. This observation also suggested that other possibly impaired cognitive processes in DL which were not required in the task, like verbal episodic memory, did not influence the pattern of cortical activation associated with semantic processing.

²⁰ This pattern is consistent with the view that the initial deficit in DL affected the three domains of knowledge because each of the corresponding domain-specific functions was damaged, and not (or not only) because of damage to some domain-general function.

domain specificity of several structurally intact regions that are normally engaged in the domain-specific network and, third, recruitment of supplementary domain-specific areas.

Thus, after damage to the left anterior temporal and temporo-occipital regions within the normal network, the reorganized animal-specific semantic network in DL involved a normal and structurally intact region in the right inferior occipital gyrus, decreased engagement of a normal animal-specific region within the left postcentral gyrus, and increased contribution to animal-specific processing of several areas, i.e., in bilateral prefrontal regions, the right anterior middle temporal gyrus, the left middle occipital gyrus, the left lingual gyrus, and right cuneus and precuneus. Of these areas, most of the right prefrontal ones as well as the right anterior middle temporal and the left middle occipital were also found as animal-specific areas in a number of control subjects when analysed individually. However, one area in the left inferior frontal gyrus (BA 45/47) as well as those in the left lingual (BA 18), right cuneus (BA 18) and precuneus (BA 7) did not reach threshold in any control subject. Previous neuroimaging studies of semantic processing with healthy participants have consistently reported animal-specific activation in similar regions within the occipital lobe, bilaterally, regardless of whether the stimuli were pictures of objects (Chao *et al.*, 1999; Joseph, 2001; Perani *et al.*, 1995) or their written names (Grossman *et al.* 2002; Martin *et al.*, 1996). In these studies, the semantic task generally required the retrieval of more fine-grained semantic information than in our category monitoring task, in particular, the semantic features needed to distinguish between close category members (e.g., picture naming). Chao *et al.* (1999) suggested that the engagement of occipital areas in animal processing reflected top-down activation from more anterior, animal-specific processing sites in the temporal lobes. In this context, the supplementary occipital areas recruited in DL for animal processing can be seen as neural structures that are normally endowed with animal-specific processing functions but usually engaged in more demanding semantic tasks. On the other hand, the role of the precuneus in animal-specific processing is unclear. The precuneus has been implicated in episodic memory retrieval and mental imagery (Cavanna and Trimble, 2006). Activations in similar regions also have been reported in previous studies on lexical-semantic processing (e.g., Cardebat *et al.*, 2003; Henson *et al.*, 2002; Orfanidou *et al.*, 2006; Rissman *et al.*, 2003) but are generally not taken to subserve semantic-related functions.

With damage to left frontal and left anterior superior temporal regions within the normal plant-specific network, plant-specific semantic activation in DL showed, in comparison with the normal pattern, decreased contribution to plant-specific processing of several structurally intact frontal, temporal, occipital, and parietal regions, mostly in the right side, and increased contribution to plant-specific processing of three areas within the *left* middle and superior frontal gyrus. Plant-specific activity was found in these areas in most if not all the control subjects as well. Functional reorganization thus has shifted plant-specific processing areas from bi-hemispheric to mostly left-hemisphere locations. That only frontal structures, thus, likely executive resources, were additionally engaged in DL for plant-specific processing, and not any temporal, occipital, or parietal regions, might be due to many structurally intact areas remaining normally engaged in plant-specific processing within these regions and, especially, in the left posterior transverse gyrus. Left Wernicke' area was found as a compensatory semantic region in both patients RC and HP reported by Zahn *et al.* (2002). In patient EA reported by Laiacona *et al.* (1997, 2005), damage to this area was associated with a total lack of recovery of plant semantic knowledge ten years post-onset while the patient had recovered semantic knowledge of both animals and man-made objects. In contrast, patient LF (Laiacona *et al.*, 1997), whose left temporal damage did not extent to the posterior part of the superior temporal gyrus, manifested a good overall recovery. Therefore, we speculate that the posterior region of the left superior temporal lobe might contribute to compensate plant-specific semantic functions in case of damage to the left anterior superior temporal gyrus.

Finally, within the normal artifact-specific network, only the left insula was damaged in DL whereas all other areas within the right middle frontal gyrus, left cuneus, and left angular gyrus, with the exception of one cluster within left cuneus, did not show any functional abnormality. Nevertheless, several areas within left and/or right frontal, occipital, and parietal regions showed increased contribution to artifact-specific processing in DL compared to healthy participants. Most of these areas were also found as artifact-specific regions in some control subjects analysed individually. However, the areas within the left superior/middle occipital gyrus (BA 19) and right angular gyrus (BA 39/40) were supplementary artifact-specific regions in DL. Yet the angular region of the right hemisphere is normally not involved in this domain-specific function. In previous neuroimaging studies of semantic processing in healthy individuals, activation of the right angular gyrus was generally not reported (Martin and Chao, 2001). In the

seldom studies that reported right angular activity, it was not specific to artifacts, it was found for both animals and artifacts (Devlin *et al.*, 2002b) or even specifically for living things (Mummary *et al.*, 1996), nor to auditory semantic processing, it appeared in a visual semantic categorization task (Devlin *et al.*, 2002b) or in a task requiring the production of category examples (Mummary *et al.*, 1996). There is one report of tool-specific activation in this region but it was in a picture naming task (Martin *et al.*, 1996). It thus seems that, in DL, compensation of the artifact-specific processing function recruited a region that was endowed with a related but not an artifact-specific, semantic function. The same held for the left superior/middle occipital gyrus, where activation has also been found in tasks that are very different from ours, e.g., a semantic association and visual attribute verification task in Vandenberghe *et al.* (1996), a picture naming task in Chao *et al.* (2002) and Damasio *et al.* (2004), either for all categories (Vandenberghe *et al.*, 1996), for animals relative to tools (Chao *et al.*, 2002; Damasio *et al.*, 2004), or tools relative to animals (Noppeney *et al.*, 2006).

The findings of this study provided a detailed and complex picture of the cortical reorganization sustaining semantic recovery in a patient with extensive left hemisphere damage. They showed that the question of whether recovery is sustained by intra- or inter-hemispheric reorganization is oversimplified, at least as far as a complex, internally-structured system like the semantic processing system is concerned. First, the functional reorganization does not necessarily engender a compensatory system made up of structurally intact areas plus one or more perilesional or contralesional areas supplementing the damaged ones. Instead, our findings indicated that no perilesional area and, only exceptionally, contralesional areas were recruited within the compensatory system, which in fact emerged from a wide re-distribution of functions within the remaining structurally intact regions. Moreover, our findings indicated that the location of these functional changes depends on the domain-specific function assumed by the damaged areas and the capacity of the remaining intact areas to assume these functions. Thus, the supplementary areas recruited in DL were located within the left lingual gyrus and right cuneus for animal-specific processing but in the left superior/middle occipital gyrus and the right angular gyrus for artifact-specific processing, which suggests that each of these regions has a distinct capacity to assume representational domain-specific functions. The location of the additional resources recruited within prefrontal regions which, by assumption, assume executive semantic processing functions, also varied according to the domain of knowledge. This

observation is consistent with the hypothesis that the spatial distribution of activation associated with executive semantic processes also depends on the cortical distribution of the domain-specific representations that are manipulated.

The results of this study did not support the general view according to which extensive left hemisphere lesion should lead to mostly right-lateralized compensatory processing. In particular, they are at variance with the findings of Gold and Kertesz's (2000) study that showed a complete (i.e., fronto-temporo-parietal) shift of semantic processing to the right hemisphere in a patient (GP) having recovered from a semantic deficit after extensive left hemisphere damage.

A first factor that must be considered as a possible cause for the contradictory pattern between GP and our patient is timing of the study in the course of recovery. In the aphasia domain, there are several lines of evidence suggesting that language functions initially shift to the right hemisphere and often re-shift to left-hemispheric language areas in a subsequent phase of recovery (Marsh and Hillis, 2006; Saur *et al.*, 2006). However, both GP and DL were at the chronic stage of recovery and they participated in the scanning experiment, respectively, seven and six years after onset. Several other factors, which are not mutually exclusive, thus are more likely responsible for these contradictory patterns. First, the study of Gold and Kertesz used a semantic association task (deciding which of two words shared a closer semantic association with a third one). This task is more demanding than our category monitoring task, both in terms of executive resources and retrieval of semantic knowledge, since it requires retrieving and comparing the specific semantic properties of each of the three words in a triad. It thus remains an open question whether a task requiring access to more specific semantic knowledge would yield a different, more right-lateralized, activation pattern in our patient. Second, GP, the patient in the study of Gold and Kertesz, recovered the semantic processing of visual but not auditory words, while our patient's capabilities in semantic processing recovered similarly in both modalities, and Gold and Kertesz used written word stimuli in their activation task, while we used auditory words. Hence, the pattern of functional compensation observed in Gold and Kertesz's study was specific to recovery of *visual* word semantic processing. There are reasons of not generalizing such pattern to the auditory modality. The natural capacity of the right hemisphere for semantic processing of visual words is well known in neuropsychology for a long time. Evidence coming from studies with hemispherectomy patients (e.g., Patterson *et al.*,

1989), split-brain patients (Gazzaniga and Sperry, 1967) and patients with large left hemisphere lesions (e.g., Cossu *et al.*, 1995) indicated that the right hemisphere is able to process the meaning of visually presented words, at least frequent and concrete ones. Finally, the lesion in GP encompassed the left inferior frontal and temporal gyri, like in DL, but it extended more posteriorly than in DL, to the left angular gyrus and lateral portions of the superior occipital gyrus. Such extension might have had two consequences. First, it obviously left less available intact regions in the left hemisphere on which compensation could rely. Second, and more interestingly, on the assumption that the left angular gyrus sustains the primary function of mapping between the sensory representation of words and their meaning, its destruction in case GP could have determined the overall right hemispheric shift of speech comprehension processes, at least as far as written words are concerned.

In conclusion, we investigated with fMRI the cortical correlates of domain-general and domain-specific semantic processing in a patient having partially recovered from a semantic impairment consecutive to extensive left temporal damage. We found that, in that patient, reorganization of domain-specific semantic processing involved both functional changes in domain specificity within structurally intact regions normally engaged in semantic processing and recruitment of supplementary areas whose location and functional specificity varied as a function of the domain of knowledge being processed. These findings, together with the findings from the few previous studies that have investigated the cortical basis of semantic recovery, add support to the view that the pattern of cortical reorganization after damage to the semantic system depends on which domain-general or domain-specific functions were damaged within this system and which remaining areas are capable of assuming these functions. Hence, the outcome of this study should encourage further studies of the cerebral basis of recovery — especially when complex, internally-structured functions like semantics or also language are under consideration — to explore the issue not by asking "how does the neural system underlying semantics or language reorganize once damaged?" but, instead, "how do the specific functions that were damaged within the semantic or the language system reorganize?". To this end, the cortical reorganization of semantic processing should be examined in single or small groups of patients selected on the basis of the domain-general or domain-specific semantic function(s) that was (were) damaged within the semantic processing system.

CHAPITRE VI

NEURAL CHANGES UNDERLYING THERAPY-INDUCED ACQUISITION OF SEMANTIC KNOWLEDGE IN A PATIENT WITH EXTENSIVE DAMAGE TO THE SEMANTIC SYSTEM

A. ABSTRACT

We investigated with fMRI the cerebral substrates of the acquisition of new semantic knowledge induced by an intensive semantic therapy in a patient (DL) with left temporal damage. After 24 therapy sessions focusing on the semantic properties of artifact and plant items, the patient showed improved semantic knowledge in both trained conditions, i.e., artifacts and plant, but not in untrained control conditions. These behavioral effects were mirrored at the neural level. Improved semantic knowledge of trained artifacts was associated with increased activation in the right middle posterior temporal gyrus and the left middle occipital gyrus while improved semantic knowledge of trained plant items was associated with increased activation in the left parieto-occipital junction. These behavioural and neural changes maintained three months and one month after the completion of the therapy, for the artifact and plant, respectively. Moreover, the regions of therapy-related activation changes in the patient showed domain specificity processing in some normal subjects involved in the same task. These results showed that successful and lasting semantic learning is still possible in the chronic stage of aphasia and that such learning is based on the recruitment of domain-specific cognitive and neural processes.

B. INTRODUCTION

Severe impairments in retrieving the meaning of words and semantic knowledge about concrete and familiar objects have been described in individuals with brain damage when lesions encompassed parts of the distributed neural network supporting semantic knowledge and processing. Rapid improvement of semantic knowledge has nevertheless been reported in the chronic stage of recovery after well-controlled rehabilitative programs that aimed at training patients on the semantic properties of objects (see for review, Léonard *et al.*, 2008; Nickels, 2002). However, the neural mechanisms sustaining such semantic learning capabilities in brain-damaged patients are largely unknown. A better understanding of these mechanisms would hopefully help to improve the rehabilitative programs by informing which brain structures should be stimulated by the therapy in order to reach optimal recovery.

The phenomenon of brain plasticity, which concerns the functional and structural changes in the brain properties that occur following changes in the environment or brain lesion (Donoghue *et al.*, 1996), has been studied widely in animal experimental research (Buonomano and Merzenich., 1998; Kleim and Jones, 2008). Under controlled, specific and appropriate sensorimotor training, rapid neural changes have been documented in specific brain structures at both macroscopic and microscopic levels. These changes have proved to modulate and accelerate the course of recovery (Biernaskie et Corbett, 2001; Hsu and Jones, 2006; Jones *et al.*, 1999; Kleim and Jones, 2008; Nudo and Milliken, 1996). For example, rats presenting with unilateral lesions in the motor cortex and trained to new acrobatic tasks have shown a synaptogenesis in the controlesional motor cortex associated to an improved behavioural performance in the acrobatic task (Jones *et al.*, 1999). In contrast, rats trained to simple motor skilled repetitive tasks did not show any change.

Sometimes, however, the neural changes may be maladaptive, in fact interfering with good recovery (Draganski and May, 2008; Kleim and Jones, 2008). This may happen in case of overuse, nonuse or misuse of specific functions. For example, the spontaneous overuse of the intact limb, which often occurs to compensate unilateral

motor damage, has led to neuroplastic changes in the intact contralateral motor cortex which *prevented* the recovery of the damaged function compared to animals trained sequentially to both forelimbs (Allred *et al.*, 2008). Convergent data has been reported in brain-damaged humans after sensorimotor training; adaptive (Liepert *et al.*, 1998; Gauthier *et al.*, 2008; Pascual-Leone *et al.*, 2005) or maladaptive (Liepert *et al.*, 1998; Taub *et al.*, 2006) plasticity have been evidenced. For example, hemiparetic patients forced to train on their affected arm during a two week constrained-induced therapy revealed an expansion of the cortical region associated to the representation of the affected limb which correlated with improved motor daily life activities like feeding or dressing; while the non-use of the intact arm showed a decreased representation in the limb in the motor cortex and no behavioural motor change (Liepert *et al.*, 1998).

We investigated the cerebral structures able to sustain successful acquisition of new semantic knowledge after controlled therapy. This issue has not been explored thus far, although there have been some studies in a related cognitive domain, namely, language therapy in aphasia. The neuroimaging studies in aphasia therapy have mainly focused on anomia treatment in non-fluent patients with various fronto-temporo-parietal lesions and relatively spared comprehension. Naming abilities were mostly trained using phonological and/or semantic cued naming tasks, with poor reference to a cognitive theory of language or rehabilitation (Cornelissen *et al.*, 2003; Fridriksson *et al.*, 2006, 2007; Léger *et al.*, 2002; Peck *et al.*, 2004; Raboyeau *et al.*, 2008; Vitali *et al.*, 2007). These studies found that training-induced brain plasticity involved primarily the remaining areas specialized in linguistic processing in healthy subjects.

For example, Léger *et al.* (2002) trained a patient with conduction aphasia to name pictures. The lesion of the patient encompassed the left supramarginal gyrus, superior temporal gyrus and insula. After two weeks of training, improved naming of trained and untrained stimuli was associated with increased activity in perilesional Broca's area and the supramarginal gyrus, which are consistently involved in normal linguistic processing in naming (Binder and Price, 2000). The involvement of Broca's area (Cornelissen *et al.*, 2004; Meinzer *et al.*, 2007; Vitali *et al.*, 2007; Crosson *et al.*, 2005) or of the inferior parietal cortex (Cornelissen *et al.*, 2004; Fridriksson *et al.*, 2006, 2007; Vitali *et al.*, 2007) was consistently found across studies using similar training procedures. However, in patients with more extensive left lesions, the same training procedures led to increased activity in the right homologue of Broca's area (Crosson *et*

al., 2005; Meinzer *et al.*, 2006, 2007; Peck *et al.*, 2004; Raboyeau *et al.*, 2008; Vitali *et al.*, 2007: P2) and the right inferior parietal gyrus (Fridriksson *et al.*, 2006: P1; Meinzer *et al.*, 2007).

In sum, the studies of the cerebral substrates of therapy-induced linguistic improvement suggested that (i) language training mainly involved increased activation (ii) in normal linguistic areas of the left hemisphere (iii) and/or the right homologue, when extensive lesions were found. We asked whether these observations could be generalized to the semantic processing system.

In the normal semantic processing system, a mosaic of functional areas have been reported, where some are neutral to the domain of knowledge. For example, the left inferior frontal gyrus which has an executive role in semantic knowledge retrieval (Demb *et al.*, 1995; Thompson-Schill *et al.*, 1997, 1998) and the left angular gyrus which sustains the mapping between the sensory representation of words or objects and meaning (Hickock and Poeppel, 2000). Others are specific to one domain of knowledge (artifacts, plant, animals) and located in left or right frontal, temporal, occipital, and parietal areas (e.g., Chao *et al.*, 2002; Grezes and Decety, 2001; Lewis, 2006). Each domain thus seems to have its own representational and/or processing requirements that distinct neural structures are capable of fulfilling. On this basis, one can expect that, in the case of damage to domain-specific structures, distinct cortical areas should be recruited to support the acquisition of new semantic knowledge.

In this therapy study, we thus addressed the issue of which neural structure could represent new semantic knowledge after damage to the semantic system and whether these structures depended on the domain of knowledge, in particular, knowledge related to artifacts *versus* plant. Thus we investigated with fMRI the neural changes associated with the acquisition of semantic knowledge when the normal areas involved in representing and processing such knowledge were damaged. To this end, semantic properties of artifact and plant items were re-taught to a patient, DL, in the context of an intensive, multi-modality and controlled therapy.

The behavioural therapy effects were assessed with a word-picture verification task and a picture naming task outside the scanner while the neural effects were assessed in a semantic foil detection task during fMRI. These tasks involved both trained and control items from the same domain of knowledge as well as from another

domain. The main effect of the therapy as well as the condition-specific therapy effects were assessed.

In order to control for scanning task repetition effects, the neural changes observed in the patient DL during the scanning task after the therapy were compared to the neural changes observed in a group of nine healthy subjects presented twice with the same task without therapy. The maintenance of the effects of therapy was assessed one month and three months after the completion of the therapy.

C. METHODS

1. Participants

A post-encephalitis female patient, DL, who was in the chronic stage of recovery (eight years post-onset) as well as nine neurologically intact control subjects participated in the activation study. The nine control subjects were right-handed, French-speaking women with age ranging from 52 to 61 who had no history of neurological disorder. All the participants gave their informed written consent prior to the fMRI experiment. The study was approved by the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the *Université catholique de Louvain*.

DL was a 63-year-old, right-handed French-speaking woman with ten years of formal education who contracted herpes simplex virus encephalitis in 2000 at the age of 55. The neurological examination performed at that time revealed mild right hemiparesis, fluent aphasia with jargonaphasia, impaired auditory and visual word comprehension, and mild anterograde amnesia. At the time of this study (2007-2008), DL still presented mild anterograde amnesia and a moderate semantic deficit affecting all domains of knowledge (see Léonard *et al.*, 2008, for detailed neuropsychological data).

The MRI performed in 2006 (Figure 6.1) showed, on the left side, a destruction of most of the temporal lobe including the amygdala, the hippocampus, and the

parahippocampal gyrus. Only the posterior part of the superior temporal gyrus was partially spared. The whole insula, most of the rectus and orbital gyri, and the anterior and middle part of the cingulate gyrus were also destroyed. In the frontal lobe, the lesions extended to the precentral gyrus and to the white matter of the inferior frontal gyrus. In the occipital lobe, the lesions extended to the lingual gyrus and the inferior and posterior part of the cingulate gyrus. On the right side, the lesions were much more focused and concerned the insula, the inferior and anterior part of the cingulate gyrus, and part of the rectus and orbital gyri).

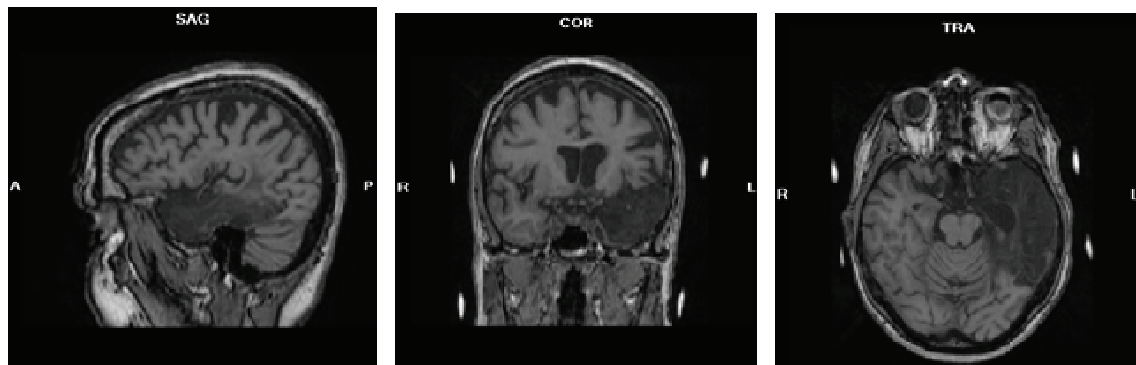


Figure 6.1. MRI sagittal, coronal, and transversal views in the patient DL. SAG = Sagittal; COR = Coronal; TRA = Transversal.

2. Experimental items

The selection of the experimental items aimed first to identify items whose knowledge was spared or impaired in DL and, second, to retain only items she could classify into broad semantic categories. This was achieved on the basis of DL's performance in two semantic tasks, that is, an auditory word-picture verification task and an auditory word categorization task, both presented outside the scanner.

In the word-picture verification task, the patient was presented with 205 items belonging to three semantic categories, i.e., 99 artifacts, 48 plant and 58 animals (Appendix A). Each item (e.g., *piano*) was presented in a random order as a spoken word once with the correct photograph and once with a photograph depicting a close semantic coordinate of the item (e.g., a harpsichord). The patient was asked to tell whether the word and the photograph matched. The task was presented three times to DL in three successive sessions. A given item was scored as correct when the patient

made no error on the six presentations of the item and it was scored as incorrect when she made at least three errors on the item (chance level performance). The items associated with one or two errors on the six presentations were discarded from the experimental stimuli.

The items that were scored correct (32 artifacts, 13 plant, 17 animals) or incorrect (38 artifacts, 21 plants, 27 animals) in the word-picture verification task were then presented to the patient for auditory word categorization. The patient was asked to classify each word into one of three semantic categories (artifact, plant, or animal). Each word was presented six times and in a random order; an item was scored correct if only one or no error was made on the six presentations and scored incorrect if at least three errors were made. The items with two errors were excluded from the experimental stimuli.

From this item set, seven lists of ten experimental items scored as correct in the auditory word categorization task were composed (Table 6.1 and Appendix B).

Table 6.1. Presentation of the seven experimental conditions (N = 10/condition).

IMPAIRED				SPARED		
Artifacts	Plant	Animals		Artifacts	Plant	Animals
Trained	Trained	Lexically trained	/	/	/	/

/ = No training.

Four lists included “impaired” items (those that DL failed in the word-picture verification task) and three lists included “spared” items (those she succeeded in this task). The four “impaired” lists included one list of ten artifacts, one list of ten plant and two lists of ten animals. The list of impaired artifact and plant items was semantically trained during the therapy sessions (trained artifact and trained plant conditions) whereas two lists of animal items served as control²¹. One list of animal items was never presented during the therapy sessions (untrained animal condition) and

²¹ We appreciate that we could have included impaired control items belonging to the same categories as those trained, i.e., artifacts and plant impaired items. Adding these control items to the animal ones was impossible due to time constraints of fMRI. Alternatively, we could have used such artifact and plant control items instead of the animal ones; however we did not proceed in this way in order to be in the best conditions for therapy- specific effects to occur, i.e., no generalization to the untrained control conditions.

the other list of animal items was involved in a lexical training during the therapy, that is the names of these items were repeatedly presented without any semantic information (lexically-trained condition). The three lists of “spared” items included a list of ten artifact (spared artifact condition), ten plant (spared plant condition), and ten animal (spared animal condition) items. These lists were never presented during the therapy sessions.

The various conditions were matched according to word frequency and concept familiarity. Word frequency was assessed using Google webpages, with the returned value $\log_{10}$ transformed. Concept familiarity was obtained from the ratings of twenty healthy subjects matched for age and education with DL, who rated each item on a five-point scale (1 = unfamiliar, 5 = very familiar). There was no significant difference in mean word frequency or concept familiarity between the items of the impaired and spared conditions of each semantic category [$F(2, 27) < 2.9$, all $ps > 0.05$] nor between the items of the trained plant and the trained artifacts [$-1.8 < t(18) < 1.9$, all $ps > 0.05$] conditions.

Finally, one list of ten low-pitched reversed words created from the word stimuli was added for baseline in the scanning task.

3. Baseline evaluations

The baseline evaluations included behavioural and scanning tasks. The behavioural tasks were presented only to DL whereas the scanning task was presented to both DL and the control subject group. DL was presented with these tasks four times, i.e., in pre-therapy (Session 1), post-therapy (Session 2), one month (Session 3), and three months (Session 4) after the completion of the therapy. The healthy subjects performed the scanning task twice, i.e., in Session 1 and 2 separated by a three-month period on average, which corresponded to the duration of therapy in DL. The scanning task was always presented before the behavioural tasks to the patient, in order to minimize incidental training on the experimental items before imaging brain activity.

a. Behavioural measures

The behavioural effects of the semantic therapy were measured in an auditory word-picture verification task and a spoken picture naming task, and the scores obtained in both tasks were used to compute a unique “semantic score”

i. Auditory word-picture verification task

DL was presented with each experimental item as a spoken word simultaneously with a color photograph and was asked to tell whether the given photograph was correct for the spoken name. Each spoken word (e.g., *bilberry*) was presented in a random order once with the correct photograph (e.g., the photograph of a bilberry), once with a photograph depicting a close coordinate item from the same list (e.g., a photograph of a blackcurrant), once with a more distant coordinate item from the same list (e.g., a photograph of a coconut), once with a photograph that was a close coordinate never presented during the therapy (e.g., a photograph of a red currant) and finally, once with a more distant coordinate item never presented during the therapy (e.g., a photograph of a peanut). DL was given credit for a correct response (one point) if she answered accurately on both the correct picture and the semantic foils, i.e., if she accepted the correct photographs and rejected the semantic foils. The maximum score was 70 (10 items x 7 word conditions).

ii. Spoken picture naming

The patient had to orally name the photographs depicting the experimental items presented in a random order. DL was given credit for a correct response (one point) if she named the item correctly or produced a phonological paraphasia reflecting access to the correct semantic content. The maximum score was 70 (10 items x 7 word conditions).

iii. Semantic score

The semantic score was based on DL's score on both baseline tasks (word-picture verification and spoken naming). It was computed by giving a credit of 0, 1, or 2 points if she succeeded in no, one, or both semantic tasks (word-picture verification and naming).

b. Neuroimaging measures

i. Design

During the scanning session, the items from the eight experimental lists (i.e., the seven word conditions and the reversed word condition) were presented to DL and the healthy subjects within a block stimulus presentation design. Subjects had to perform a semantic category monitoring task. In each block, they were auditorily presented with the name of a category of items (e.g., “animals” or “low-pitched noises”) followed by a list of items from that category within which an unspecified number of foils were included (0, 1, or 2 per bloc). Participants were asked to press a response button as soon as they heard a foil within a list. The foils were artifact names within the animal and plant lists, animal or plant names within the artifact lists, high-pitched reversed words within the low-pitched reversed-word lists; within each condition, an equal number of spared and impaired foils was included.

The whole session comprised six runs of 8 blocks each and lasted 41 minutes 24 seconds. Each block included six stimuli, lasted 24 seconds, and was systematically followed by a 12-second rest epoch. Each run lasted 6 minutes 54 seconds. All the items were presented once within the first two runs; the next runs allowed the repetition of the same items in a semi-random order. Two blocks of a same semantic category were never consecutively presented. The presentation of the stimuli ran with a PC running E-prime 1.1 (PST, Inc.). The stimuli were presented binaurally via MR compatible headphones with the volume set to be comfortable for each subject despite the scanner noise.

Accuracy and speed of DL's and the control subjects' responses in the monitoring task were recorded via the E-prime software. MR images of brain activity were collected from DL and normal controls using a 1.5 T Philips Gyroscan Intera scanner of the *Université catholique de Louvain* and *Cliniques universitaires Saint-Luc*, Brussels, provided with a six channel phased array coil. In each session, a 3D T1-weighted gradient echo data set encompassing the whole brain was acquired (scan parameters: repetition time (TR) = 30, echo time (TE) = 3, flip angle (FA) = 30°, matrix size = 256x183, FOV = 240x180, 110 slices, slice thickness = 1.5 mm, no gap, SENSE factor = 1.5, total scan time = 415 sec). Single shot gradient-echo-echo-planar imaging (GRE-EPI) was performed using BOLD contrast effect as an indirect marker of local neuronal activity (Ogawa *et al.*, 1990). Thirty-three 3.6 mm axial slices were acquired (TR = 3000 msec, TE = 45, FA = 90°, matrix size = 64x64, FOV = 230, no gap, total scan time: 342 sec including 4 dummy scans).

ii. Preprocessing

The fMRI signal in the various conditions was analyzed using Brain Voyager QX (Version 1.10 BrainInnovation, Maastricht, The Netherlands). Prior to statistical analyses, the functional data were subjected to a series of preprocessing operations. Preprocessing consisted of linear trend removal for excluding scanner-related signal, a temporal high-pass filtering applied to remove temporal frequencies of one cycle per run and a correction of small interscan head motion by a rigid body algorithm rotating and translating each functional volume in 3D space. All volumes were then spatially realigned to the first volume in order to minimize effects of head movements on data analysis. The data that showed strong head movements were discarded from further analyses.

The data were spatially smoothed using a Gaussian filter of 6 mm FWHM. Anatomical and functional images (including those of DL) were spatially normalized to the Talairach space (Talairach and Tournoux, 1988). The statistical maps computed were overlaid on the 3D T1-weighted scans in order to calculate Talairach coordinates for all relevant activation clusters. Anatomical and functional images of scanning session 2, 3 and 4 were realigned to those of session 1 to facilitate inter-session comparisons.

Statistical analysis of fMRI data was performed by multiple linear regression of the signal time course at each voxel. The expected BOLD signal change for each predictor (i.e., the eight conditions) was modelled by a linear relation between neural activity and hemodynamic response, assuming a rectangular neural response during the phases of auditory stimulation (Boynton, *et al.*, 1996). The effects of temporal serial correlations were taken into account using AR(1) modelling (Bullmore *et al.*, 1996). The analyses in DL were performed using an anatomical mask covering the lesion.

iii. Statistical data analyses

The data analyses aimed to identify the main effect as well as the condition-specific effects of the therapy in DL, that is, the condition-independent and condition-specific neural changes between Session 1 and Session 2 (Session 2 – Session 1), that overcame the test-retest effects present in the control subject group. To this end, multiple two-factorial design matrices involving the Session factor (two levels: Session 1 and 2) and the Condition factor (seven levels: all word conditions) in DL and the control group were computed with each level of Condition taken as baseline. The regions showing therapy effects were first identified in DL and activity within these regions of interest (ROI) was then directly compared in DL *versus* the control subjects.

The main effect of therapy in DL was defined as activation changes common to all word conditions, i.e., revealed by the main effect of Session 2 *versus* 1. Condition-specific therapy effects referred to activation changes confined to a single condition, i.e., identified by the interaction analyses with each word condition as baseline. We were especially interested in the activation changes in the trained conditions, i.e., the trained artifact and plant conditions, respectively, compared to all other word conditions. Potential activation changes were then investigated in the remaining conditions, i.e., the spared artifacts and spared plant conditions as well as in the three animal control conditions.

The analyses applied to DL data were based on fixed-effect analyses and only activation at $p < 0.01$ ($t > 2.5$), uncorrected, were reported. Thresholded maps were then submitted to a whole-brain correction criterion based on the estimate of the map's spatial smoothness and on an iterative procedure (Monte Carlo simulation) for estimating cluster-level false positive rates. After 1,000 iterations the minimum cluster

size threshold that yielded a cluster-level false-positive rate (alpha) of 5 % was applied to the statistical maps. This implemented method corrects for multiple cluster tests across space. From this information a minimum cluster size threshold of 162 contiguous voxels was specified in order to yield a cluster-level false-positive rate of $\alpha = 5 \%$, cluster corrected.

In order to directly compare the main effect of the therapy and condition-specific therapy effects in DL *versus* the control subjects within the ROIs identified in DL data, a separate subject design including both DL and the control subjects was performed using z-transformation and the mean beta weights of each condition *versus* the baseline epoch were extracted from the GLM analysis for DL and every subject. We then computed the value of the mean beta weight for each contrast and used these values as the dependent variable to test with the modified-*t* statistics (Crawford and Howell, 1998) whether the condition effect was significantly different in DL and the control subjects in each ROI. A < 0.05 p-value within the framework of a bilateral hypothesis was used. Only ROIs showing a differential change in DL compared to the controls were then considered in further analyses.

In addition, we tested in DL whether the activation changes found in Session 2 maintained one month (Session 3) and three months (Session 4) after the completion of the therapy (follow-up assessment). To this end, we used the beta weights within each ROI and conducted statistical comparisons between sessions, i.e., Session 3 *versus* 1 and Session 4 *versus* 1²².

Then, using the neuroimaging data (i.e., the mean beta weights) of the four Sessions, correlational analyses were computed among the regions showing a main effect of Session 2 versus Session 1 in order to identify the regions whose activation level in DL was correlated with her improved ability to categorize within all the experimental lists during the scanning task. This was computed by Pearson and Spearman correlational analyses between the beta weights in a given ROI and the corresponding behavioural data, i.e., considering the number of correct responses and the detection response time respectively across the four sessions.

Similarly, correlational analyses were computed in the trained conditions in order to identify regions likely sustaining DL's semantic knowledge acquisition due to

²² The follow-up assessment could not be controlled for test-retest effects since the control subjects underwent the scanning task only twice in contrast to DL that underwent four scanning sessions.

therapy. Among the regions showing significant trained condition-specific activation changes in DL in Session 2 compared to Session 1, we looked for ‘knowledge-correlated regions’, i.e., regions whose activation level was correlated with DL’s semantic score in the four sessions. Finally, we asked whether activity within these ROIs were normal *versus* compensatory regions of semantic processing by testing domain specificity in control subjects when analysed individually with the same procedure and criteria as those used for DL data (fixed effect analysis, $p < 0.01$; cluster corrected $p < 0.05$). To this end, we computed in each ROI and in each control subject, subtraction analyses contrasting each domain to the two remaining ones [e.g., Artifact-specific: Trained and Spared artifacts of both sessions – trained and spared animals and plant of both sessions].

Neural activity in the eyes, outside the brain, in the white matter, or in subcortical regions was not reported.

4. Therapeutic program

a. Overview

The therapeutic program aimed at teaching the semantic properties of 20 concrete objects, half belonging to the non-living (i.e., artifacts) and half belonging to the living (i.e., plant) domain, to a patient presenting a moderate semantic deficit. The patient was taught a mean of seven semantic properties for each trained item. Several learning principles were applied:

1. Assuming that concepts are formed by a generalisation process based on multiple examples of the same entity (Bonthoux, Berger, and Blaye, 2004; Simmons and Barsalou, 2003), the items that were manipulated during therapy were represented by several different examples (ten different photographs of the same item).
2. Assuming that categorizing an object X as member of category A implies recognizing the similarity of X to previous examples of category A as well as differentiating X from the examples of category B (Heit, 1994), the properties of a given item were presented by *contrasting* them to those of a closely-related item.

3. Since learning is grounded on prior knowledge (Heit, 1994), the trained items were contrasted with closely-related items for which the patient had spared knowledge (root items).

4. Because semantic knowledge is acquired through multi-modal experiences with the environment (Simmons and Barsalou, 2003), the items' attributes were presented to the patient in several modalities, that is, not only by their spoken and written names but also by pictures, pantomimes, sounds, and smelling. Multi-modality has proved more efficient than uni-modal training as suggested by behavioural and neuroimaging studies (Lappe *et al.*, 2008; Seitz *et al.*, 2006; Shams and Seitz, 2008). As an illustration, Seitz *et al.* (2006) trained one group of subjects with an audiovisual motion-detection task, and a second group with a visual motion-detection task, and compared performance on trials containing only visual signals across ten days of training. Although both groups showed improvement of visual sensitivity with training, subjects trained with multi-modal stimuli showed significantly more learning both within and across training sessions. Similar results have been reported using fMRI and other modalities of training, like audio-motor training compared to auditive training (Lappe *et al.*, 2008). In addition in this study, the multi-modal training revealed more extensive cerebral networks than uni-modal training.

b. Material

The semantic training consisted in presenting a mean of seven true attributes about each item to be trained, i.e., the trained artifact and plant items. The items were trained by triplets, including two experimental trained items that were close coordinates (e.g., blackcurrant, bilberry) and a third close coordinate that was a spared item (e.g., grapes) not involved in the experimental set but that was used to root semantic learning on well-spared semantic knowledge (root items). The root items were selected from those scored correct in both the preliminary word/picture verification and auditory word categorization tasks presented to DL in pre-therapy (see “item selection” section of the main text). Five triplets of items were thus trained in each trained condition (Appendix C).

During therapy, the trained items and the root items were presented by the real object, their spoken and written names, ten different colour photographs (examples)

with minimal context information, one black/white drawing and one colour drawing outlining the relevant visual attributes of the object. Both shared attributes, i.e., common to several items, and specific attributes, i.e., specific to a particular item, were trained. These attributes were selected from the listing of six healthy subjects. An illustration of the trained attributes is presented in Appendix D and E for living and non living manipulable and non manipulable items respectively. In addition, several “false” but plausible attributes were used as foils during the therapy tasks. These latter attributes were chosen by one experimenter that received consent from two other independent judges.

All attributes (true and false) were presented verbally (spoken and written names) and non-verbally when possible. Thus, attributes like visual appearance, utilization, context of life, odour, taste, and sound were depicted by the real object, a colour photograph, a video clip, a pantomime, a taste, or a sound. The trained artifact and plant conditions were matched regarding the medium used to train the attributes. Thus the trained conditions were presented with a similar amount of each attribute type. The complete training material (items and attributes) was duplicated to let the therapist and the patient act simultaneously.

c. Training tasks

The training protocol was subdivided into three steps, depending on which pair of items being trained. In step 1, a root item (e.g., grapes) and an experimental item of the same triplet (e.g., bilberry) were contrasted. In step 2, the same root item (e.g., grapes) was opposed to the remaining experimental item of the same triplet (e.g., blackcurrant). In step 3, the two experimental items presented in step 1 and 2 were directly contrasted (e.g. bilberry and blackcurrant). Four semantic tasks were performed during each step:

i. Task 1: Item classification with an error-reducing technique

For each pair of items, the patient and the therapist were presented with 20 color photographs, i.e., 10 examples of each item to be trained put in a random order on the table, and were asked to sort them into their appropriate real items while naming each

item aloud. This task was achieved by a regressive cueing strategy conducted in two phases as follows: the therapist first initiated the task and the patient was invited to imitate her by choosing the same photographs as the therapist in her own set; then the participants' roles were reversed with the patient initiating the task and the therapist imitating her.

ii. Task 2: Presentation of the semantic attribute

For each pair of items, the therapist presented the correct photographs depicting the trained attributes as well as their related written and spoken name; she named aloud the items and its related attributes twice while simultaneously showing their depictions. This material remained visible during the next tasks in order to limit the production of errors by the patient.

iii. Task 3: Attribute classification

The patient was presented successively with seven sets of four photographs depicting the attributes shown in task 2 as well as several semantic foils. In fact, each set included the correct attributes for the trained item in a random order as well as 1 to 3 foils depending on whether the correct attribute was *shared* or *specific*. The patient was asked to place the true attributes under the appropriate items and exclude the foils. The regressive cueing strategy was applied as previously, i.e., with the therapist initiating the task and then the participants' roles being reversed.

iv. Task 4: Drawing

In order to reinforce the relevant visual attributes, the patient was presented with one black/white line drawing depicting each item being trained and was asked to copy it. Then, she was presented with a colour line drawing of the same item but depicted from a different point of view and was asked to fill her own black/white drawing with the colors corresponding to the model. Finally, the patient was asked to draw the items from memory and the regressive cue strategy was applied as previously.

d. Checking of learning and timing

Once the patient performed accurately without help on the four training tasks for a given triplet, she was presented with another triplet of the same domain and then with two triplets of the other domain following the same procedure. Once two triplets of each domain of knowledge (i.e., two of living entities and two of non-living entities) had been trained, an attribute verification task on the trained attributes was presented to the patient to check for the quality of the semantic learning. For each pair of experimental items within a triplet, the patient was successively presented with the trained attributes (true and false) and was asked to tell whether each attribute was correct or incorrect. If the patient scored more than 90 % of responses correct, the next triplets were trained following a similar procedure. If she failed, she was presented again with the four tasks on the same triplets until she succeeded. When all the triplets were trained once, they were again presented with the attribute verification task within one single session and then re-trained following the same procedure (semantic reinforcement). The semantic training was completed when all the triplets were trained twice, i.e., after 24 training sessions of two hours each carried out over twelve weeks with each condition trained a similar amount of time.

5. Empirical predictions

a. At the behavioural level

Improvement in DL's semantic score was expected for both trained conditions and no improvement was predicted for the other word conditions since no semantic information about these items was presented during therapy.

b. At the neural level

Main effect of the therapy as well as condition-specific therapy effects were expected in the scanning task.

i. Main effect of therapy

Activation increases were expected in DL for all word conditions, reflecting her improved ability to perform the monitoring task after training. We assumed that presenting the behavioural and scanning baseline tasks repeatedly about all the experimental items, should lead to more accurate and more rapid lexico-phonological recognition processing whatever the condition, not only during the monitoring of the artifact and plant trained lists, but also during the monitoring of the untrained lists. These increases of activation may show up in areas normally devoted to lexico-phonological recognition processing, e.g., the left superior temporal region involved in the perception of speech and the left angular gyrus involved in lexical interface processing (Nairin *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2000).

In contrast, decreased activation due to DL's increased ease in performing the task after the therapy was expected. We assumed that better lexico-phonological recognition processing due to item familiarization should lead to an increased ease in DL's ability to maintain verbal stimuli in working memory during for the scanning task to be performed. This reduced verbal working memory load effect in DL after the therapy should induce decreased activation in the supramarginal gyrus and Broca's area (Paulesu *et al.*, 1993).

Both hemispheres may be engaged in these activation changes, as in aphasic patients (Weiller *et al.*, 1995; Crinion and Leff, 2007, for review).

ii. Condition-specific therapy effects

Condition-specific activation increases were expected in DL for each trained condition (artifact and plant) in areas devoted to the corresponding domain-specific semantic functions in normal subjects, e.g., posterior inferior and middle temporal regions (Martin, 2007). Some of these activation changes might generalize to the corresponding spared conditions if we assume that the semantic learning of some items in a given domain is likely to affect the entire domain-specific semantic network.

D. RESULTS

1. Behavioural results

Figure 6.2 displays DL's semantic score for the impaired and spared items²³. Repeated-measures ANOVAs were performed with a Condition by Session design [7 conditions x 4 sessions] using SPSS 16.0 software to test for significant changes over time within each condition. This revealed a significant main effect of condition [$F(6, 63) = 5.2$; $p < 0.001$] and session [$F(3, 189) = 17.8$; $p < 0.001$] as well as a significant condition x session interaction [$F(18, 189) = 2.1$; $p < 0.01$].

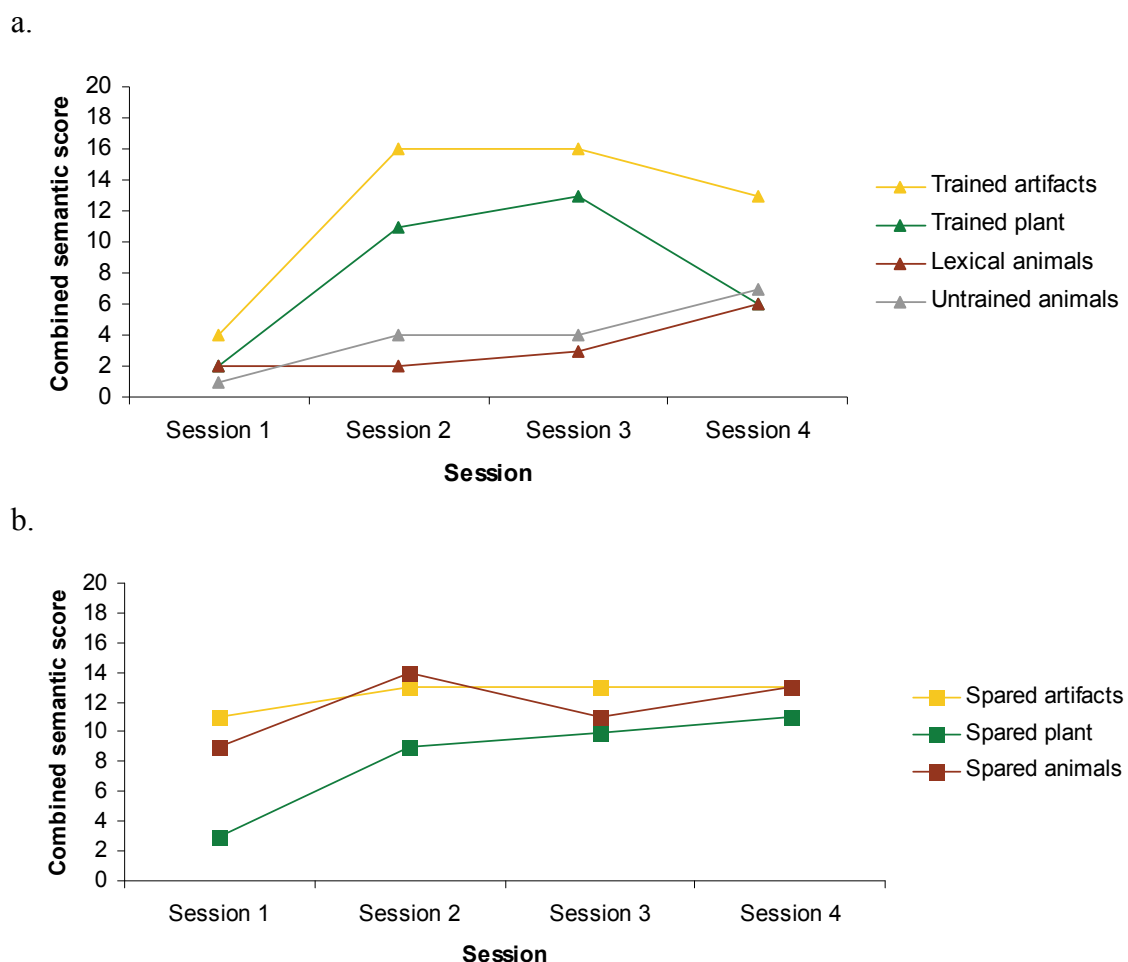


Figure 6.2. DL's semantic in the (a) impaired and (b) spared conditions and in session 1, 2, 3 and 4.

²³ When analysed separately, the scores from the word-picture verification task and from the naming task showed consistent patterns with the semantic score. These results are displayed in Appendix F and G for the trained and spared conditions respectively.

a. Pre-therapy assessment

A one-factorial repeated-measures ANOVA was performed on the impaired conditions to check for performance match in pre-therapy between the conditions. No significant effect was found, which indicated there was a performance match across impaired conditions in pre-therapy ($F(3, 36) < 1; p > 0.05$). A similar analysis performed on the spared conditions showed nevertheless a significant, unexpected, effect of condition [$F(2, 27) = 3.4; p < 0.05$]. Thus, the spared plant condition showed worse performance in DL than both spared artifact and spared animal conditions but post-hoc paired t-tests revealed that only the spared plant minus artifact contrast reached significance ($p = 0.02$). This effect revealed that despite the cautions taken to match the spared conditions in pre-therapy, differences remained between both trained conditions, which should be taken into consideration when interpreting the therapy effects. Finally, a repeated-measures ANOVA was computed on the impaired and their corresponding spared conditions. It revealed better performance for spared than trained artifacts [$F(1, 18) = 6; p < 0.05$], better performance for spared than trained animals [$F(2, 27) = 5.5; p < 0.05$], and better performance for spared animals than both lexically-trained and untrained animal conditions (post-hoc paired t-tests (all $ps < 0.05$). However and unexpectedly, DL's performance in the spared and impaired plant conditions did not significantly differ; [$F(1, 18) = 0.24; p > 0.05$]. The patient showed poor performance in both conditions, despite the precautions taken to select items that were differentially impaired in both conditions.

Importantly, the apparent discrepancy in DL's performance between the experimental item selection task and the baseline task was unlikely to have been due to fluctuating performance across time. It was likely due, instead, to a differential sensitivity of both tasks. Thus, in the item selection task, DL was presented each item as a spoken word (e.g., *piano*) once with the correct photograph and once with a photograph depicting a close semantic coordinate (e.g., a harpsichord) while in the baseline task, she was presented with more semantic foils and, in particular, with two instead of one close semantic coordinate of the target. We thus re-scored the results of the word-picture verification task of the baseline task in order to be closer to the less stringent demands of the preliminary task, that is, an item was correct whenever the correct response was accepted and at least one close semantic coordinate rejected. With this scoring processing, DL's performance was significantly worse indeed in the

“impaired” (trained) than the “spared” (untrained) plant condition [$F(1, 18) = 4$; $p < 0.05$]]. DL’s re-scored performance in the word-picture verification task of the baseline task was in fact 4/10 for the “impaired plant” condition and 8/10 for the corresponding spared one.

b. Post-therapy effects

At post-therapy evaluation, DL’s semantic score showed marked improvement in the trained conditions compared to the untrained ones. The post-therapy effects were assessed using post-hoc paired t -tests on session 1 and 2, separately for the trained conditions (trained plant and artifacts), the spared conditions (spared artifacts, plant, and animals) and the impaired animal conditions (lexically-trained and untrained animals). The trained conditions showed significantly better performance at session 2 than 1 ($p < 0.001$) and this was true for both trained conditions (artifacts: $p < 0.001$; plant: $p < 0.01$). In contrast, no significant effect of session was found within the spared conditions and the impaired animal conditions (all $ps > 0.1$).

An additional two-factorial repeated-measures ANOVA with a Session (2 levels: sessions 1 and 2) by Condition (7 levels: all word conditions) was computed to test for condition-specific effects in order to qualify the effects between the different conditions. A first analysis contrasting the trained artifact and plant conditions showed a main effect of Session ($F(1, 18) = 37.8$, $p < 0.001$), Condition ($F(1, 18) = 37.8$, $p < 0.001$) but no interaction ($F(1, 18) = 0.77$, $p > 0.1$), which suggested a not significantly different level of improvement in both trained conditions at post-therapy evaluation. Then, the effects in each trained condition were compared to the effects in their corresponding spared condition (i.e., trained *versus* spared artifacts, trained *versus* spared plant) on the one hand, and in the lexically-trained control condition (trained artifact *versus* lexically-trained control, trained plant *versus* lexically-trained control), on the other hand. All contrasts showed significant interactions ($11.2 < F(1, 18) < 6.7$; $0.05 < \text{all } ps < 0.001$), to the exception of the one comparing the trained and spared plant condition effects ($F(1, 18) = 0.72$, $p > 0.1$), which indicated a not significantly different improvement for the trained and the spared plant conditions. These results showed that behavioural improvement noted for both trained conditions (artifact and plant) were significantly higher than the changes noted for both the untrained

conditions, whether spared or impaired, although the improvement noted for the trained plant items was similar to that noted for the spared (untrained) items.

c. Follow-up

The maintenance of the therapy effects was tested one month (Session 3) and three months (Session 4), after the completion of the therapy. Performance in these Sessions was compared to Session 1 (Figure 6.2). Post-hoc paired t-test comparing the semantic scores of Session 1 and 3, and Session 1 and 4 were computed for the trained conditions, the spared ones, and the impaired animal conditions, separately.

The trained conditions showed a maintenance of the effects in Session 3 compared to Session 1, as revealed by a significant effect of Session 3 compared to 1 (session 1-3: $p < 0.001$). Paired t-test computed on the artifact and plant conditions separately revealed that these effects were significant for both trained conditions separately (artifacts: $p < 0.001$; plant: $p < 0.05$). In Session 4, the trained conditions still showed better performance in Session 4 than 1 ($p < 0.01$); post-hoc paired t-test showed however that these effects were confined to the artifact condition (session 1-4: $p < 0.01$) since the plant condition declined, turning back to pre-therapy performance (session 1-4: $p > 0.1$).

As for the spared conditions, they showed (unexpected) improved performance in Session 3 compared to Session 1 ($p < 0.05$), but these effects were found only for the plant condition when analysed separately (session 1-3 $p < 0.05$). In Session 4, the same trends were observed; improved performance in Session 4 compared to Session 1 was found when the trained conditions were analysed together (session 1-4: $p < 0.01$) although post-hoc paired t-test revealed that these effects were confined to the spared plant condition ($p < 0.05$).

In contrast, the impaired control conditions did not show any change in follow-up (all $ps > 0.05$).

As a final control, we checked for differential maintenance in follow-up between the trained conditions, as well as between the trained and spared artifact conditions, the trained and spared plant conditions, the trained artifact and lexically-trained conditions and the trained plant and lexically-trained conditions respectively. This was done using

repeated measures ANOVA with a Session (2 levels) by Condition (7 levels) design involving data from Session 1 and 3 as well as Session 1 and 4 respectively. In Session 3, these analyses revealed a similar maintain of the effects between the trained artifact and plant conditions ($F(1, 18) = 0.04, p > 0.1$) as well as between the trained and spared plant conditions ($F(1, 18) = 0.6, p > 0.1$). In contrast, the remaining contrasts showed significantly different maintain at follow-up for the trained compared to the untrained conditions ($12.5 < F(1, 18) < 4.2; 0.05 < \text{all } ps < 0.01$). These results suggest that the therapy effects on the trained artifact and plant conditions did not differ in Session 3 neither did those between the trained and spared plant conditions.

Similar analyses performed in Session 4 revealed that only the trained artifacts showed better maintain than the spared ones ($F(1, 18) = 5.2; p < 0.05$). No other contrast brought significant result, hence suggesting that the maintain between Session 1 and 4 among the trained artifacts and plant conditions, the trained and spared plant, the trained artifact and lexically-trained conditions, the trained plant and lexically-trained conditions did not dissociate anymore.

d. Summary and discussion of the behavioural results

At the post-therapy evaluation, the patient showed improved semantic knowledge in both the trained conditions, artifact and plant. Unexpectedly, these effects generalized to the spared plant condition, in which DL showed a not significantly different improvement compared to the trained plant condition. This was likely due to her pre-therapy poor performance in the “spared” plant condition; then, she probably benefited from the semantic therapy with the trained plant items, at least regarding the shared properties. This was not true for the spared artifact condition, which showed significantly better pre-therapy performance, nor for the animal control conditions, which did not show any significant improvement.

In Session 3, the positive therapy effect maintained in both trained conditions (as well as in the spared plant condition). In Session 4, maintenance of the therapy effects was found only for the artifact condition while performance for the trained plant condition (as well as the spared plant condition) decreased. The discrepancy in the follow-up results between the trained artifact and the trained plant condition was unexpected. Before therapy, DL was equally impaired in the trained artifact and the

trained plant conditions; both conditions were trained the same amount of time during therapy and gave rise to a similar degree of improvement after the therapy.

This discrepancy might be caused by a differential difficulty in processing artifact and plant items, in particular, in the word-picture verification task used to assess semantic knowledge. One important source of difficulty in such task is related to the semantic proximity existing between the target and its foils: the closer they are, the more sensitive and difficult the task is. Thus it might be that the foils used for the plant items were closer to their targets than the foils were to the target artifacts. Higher semantic similarity between the members of the plant category than between the members of the artifact category has been often mentioned indeed (Arguin *et al.*, 1996; Humphreys and Forde, 2001 Bub). Hence, we checked the semantic proximity between the targets and their four semantic foils in both conditions. Twenty healthy subjects were presented each pair of words (target and foil) in a random order and asked to rate their semantic proximity on a five-point scale (1= few shared attributes; 5: many shared attributes). The mean semantic proximity between target and foil in each experimental condition is displayed in Appendix B. The results revealed that the semantic proximity between targets and foils was significantly closer in the trained plant condition than in the trained artifact condition ($t(1) = 3.6; p < 0.01$)²⁴. These results thus suggested that the decline of the positive therapy effects in the plant condition might be due to an uncontrolled higher difficulty of the word-picture verification task for the plant items compared to artifact items. We can speculate that, due to the natural higher semantic proximity between the members of the plant category, more intensive or longer training should have been applied to show lasting effects.

²⁴ Semantic proximity between target and foils was also higher in the spared plant list than in the spared artifact list ($t(1) = 3.5$). No significant difference in semantic proximity was found between the three animal conditions ($F(2,118) = 2.91; p > 0.05$) nor the two plant conditions ($t(1) = 1.4; p > 0.1$). However, proximity was significantly higher in the trained artifact list than in the spared artifact list ($t(1) = 2.7; p < 0.05$).

2. Scanning results

a. Behavioural effects

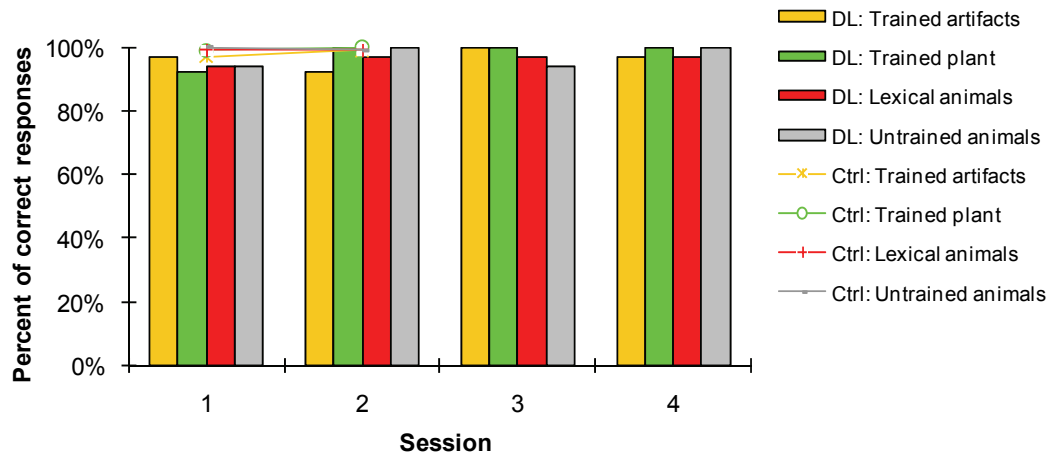
DL showed good performance in the category monitoring task. As displayed in Figure 6.3, DL's accuracy was very good whatever the period of scanning (97 % of correct responses on average). It did not significantly differ from that of the control group (mean of 99 % of correct responses) when all experimental conditions and sessions were confounded [Crawford and Garthwaite's (2002) modified t-tests: $t = -1.1$, $p > 0.05$]. Moreover, the patient showed no difference with the control group as regards the response speed [Crawford and Garthwaite's (2002) modified t-tests: $t = 0.59$, $p > 0.05$]. DL's mean response speed for all scanning sessions was 1209 milliseconds; in the control group, it was 1160 milliseconds (Figure 6.4).

Repeated-measures ANOVAs were performed on the word conditions²⁵ in DL and the control group separately to further test the effects between the groups. In DL, the ANOVA with the number of correct responses showed a significant main effect of Session ($F(3, 735) = 6.8$; $p < 0.001$) but no significant effect of condition ($F(6, 245) = 0.34$; $p > 0.05$) nor interaction ($F(18, 735) = 1.4$; $p > 0.05$). Paired post-hoc analyses on the different sessions showed worse performance in Session 1 than in all subsequent sessions (Session 1-2 and 1-3: $p < 0.01$; Session 1-4: $p < 0.001$) as well as in Session 2 compared to 4 ($p < 0.05$), which indicated a progressive improvement of DL's ability in categorizing the experimental items from Session 1 to 4 whatever the condition. Similar trends were found with the response time. The mean response time decreased progressively from Session 1 to 4. The analysis showed a significant main effect of Session ($F(3, 129) = 6.5$; $p < 0.001$) but no effect of Condition ($F(6, 129) = 2.7$; $p > 0.05$) nor interaction ($F(18, 129) = 1.5$; $p > 0.05$). Paired post-hoc analyses showed longer response times in Session 1 that reached significance only when compared to Session 4 (all $ps < 0.001$). In the control group, the ANOVAs with the number of correct responses and the response time showed no significant effect of session, condition, or session x condition interaction (all $ps > 0.05$).

²⁵ The reversed word condition was not included in these analyses in order to focus on the word condition effects, of primary interest for the interpretation of the therapy effects.

In summary, these results indicated that DL performed the scanning task adequately whatever the session. A progressive improvement was also observed from Session 1 to 4 whatever the condition.

a.



b.

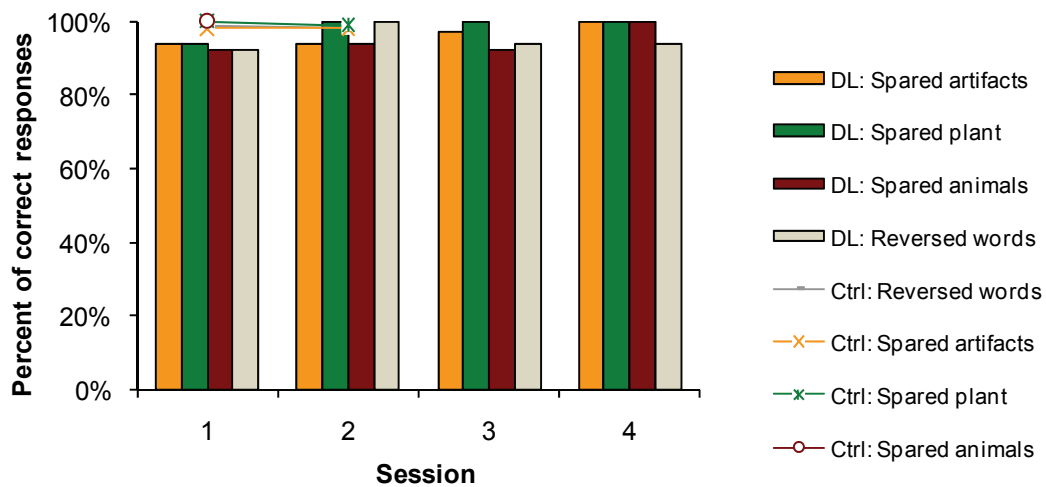
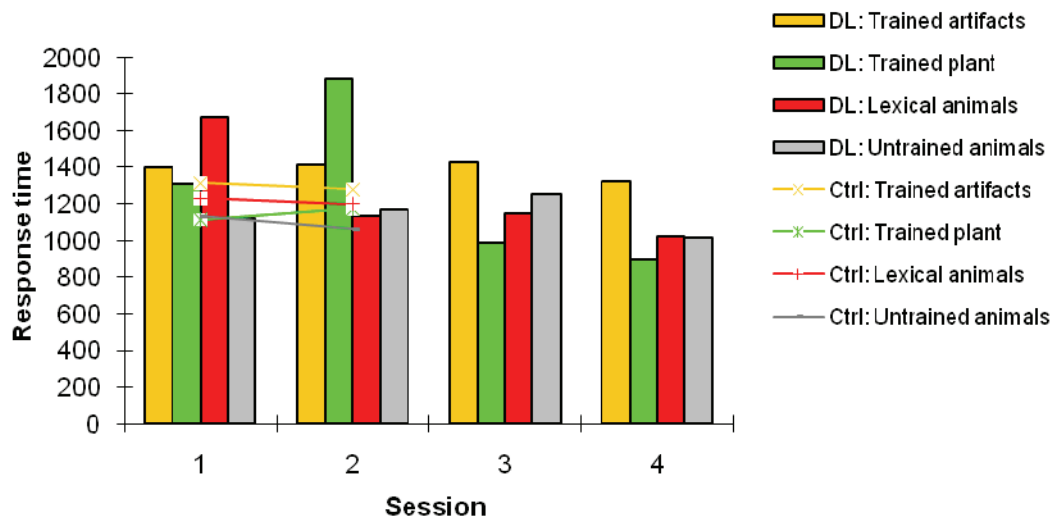


Figure 6.3. Percentage of correct “go/no go” responses in DL and the control group in the category monitoring task in (a) the trained artifact and plant conditions, the lexically-trained and untrained animal conditions and (b) the spared conditions and the reversed word condition. Ctrl = Control subjects.

a.



b.

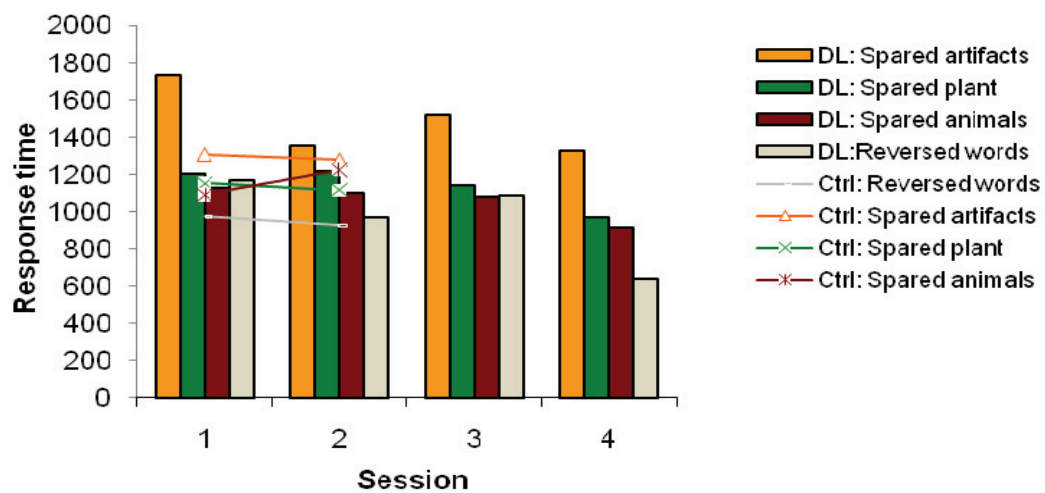


Figure 6.4. Mean response time (RT, in msec) of “go” responses in DL and the control group in the category monitoring task in (a) the trained artifact and plant conditions, the lexically-trained and untrained animal conditions and (b) the spared conditions and the reversed word condition. Ctrl = Control subjects.

b. Neural changes

We investigated the regions in DL showing significant activation changes in Session 2 versus Session 1 compared to the activation changes observed in the control group. These analyses were computed considering the main effect and the condition-specific effects of therapy in DL. In order to identify the neural correlates of improved

semantic knowledge in DL, we examined the condition-specific activation changes in the conditions for which significant behavioural improvement was noted, that is, the trained artifact and plant conditions as well as the spared plant condition.

Considering the main effect of therapy, correlational analyses were performed to identify the regions whose activation level in DL was correlated with her improved ability to categorize among all experimental lists during the scanning task. This was computed by Pearson and Spearman correlational analyses between the beta weights in a given ROI and the corresponding behavioural data (number of correct responses and detection time respectively) across the four sessions. Regions showing significant correlations and/or Pearson or Spearman correlations r -values > 0.8 were considered as “correlated regions due to the small number of events within each analysis ($N = 4$ sessions).

Considering the condition-specific effects, correlational analyses were performed to identify the regions whose activation level in DL during the scanning task was correlated to her semantic score across the four sessions. This was computed by Pearson and Spearman correlational analyses between the beta weights in a given ROI and the corresponding behavioural data across the four sessions. Regions showing significant correlations and/or Pearson or Spearman r -values > 0.8 are considered as “knowledge-correlated” regions due to the small number of events within each analysis ($N = 4$ sessions). We also tested whether these regions were normal *versus* compensatory regions by checking whether they showed domain specificity at least in control subjects when analysed individually with the same procedure and criteria as those used for DL data. We appreciate that the functional role of the regions that showed activation changes after therapy but whose activity was not correlated with DL’s semantic score is hard to interpret.

Second, we examined the activation changes in the conditions that did not show any semantic knowledge improvement in DL at the post-therapy evaluation, i.e., the spared artifact condition and the three control “animal” conditions to check whether unexpected activation changes were observed.

Third, we tested for the maintenance of the therapy effects in DL in Session 3 and 4 for all the conditions.

i. Session 2 *versus* Session 1: Therapy effects

(1) Main effect of Session 2 *versus* Session 1

In Session 2, increased activation was found in the dorsal part of the precentral gyrus bilaterally, the right insula, a large area in the right superior/middle temporal gyrus and the right angular gyrus. In contrast, decreased activation in the left superior/middle frontal gyrus and the right supramarginal gyrus was found in Session 2 (Table 6.2).

Table 6.2. List of regions showing a significant effect of session in DL and *t*-values of the comparison between DL and the control subjects within these ROIs. Increased activations are presented in bold, decreased activations in italic. Positive correlated regions are presented in red, negative correlated regions in yellow. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Localization of significant clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								DL vs. Controls Modified t
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	
				x	y	z		
MAIN EFFECT								
Frontal	Superior/Middle	8/9	L	-28	11	43	602	-2.6*
	Precentral	4/6	L	-35	-6	30	663	2.5*
		4/6	R	38	0	30	1249	4.4**
	Insula	13	R	28	15	12	477	2.8*
Temporal	Superior/Middle	21/22	R	61	-23	2	2072	2.4*
Parietal	Supramarginal	40	R	54	-29	25	302	-2.4*
	Angular	39	R	45	-53	46	474	2.7*

No region of the activation change in DL in Session 2 showed significant correlation with DL's mean scanning score across conditions or her mean foil detection time in the four Sessions. We nevertheless postulate that the increased activation in the right superior/middle temporal and the angular gyrus might have sustained DL's improved ability to perform the scanning task. In fact, the superior temporal region has been involved in speech processing (Nairin *et al.*, 2003; Scott *et al.*, 2000) and the

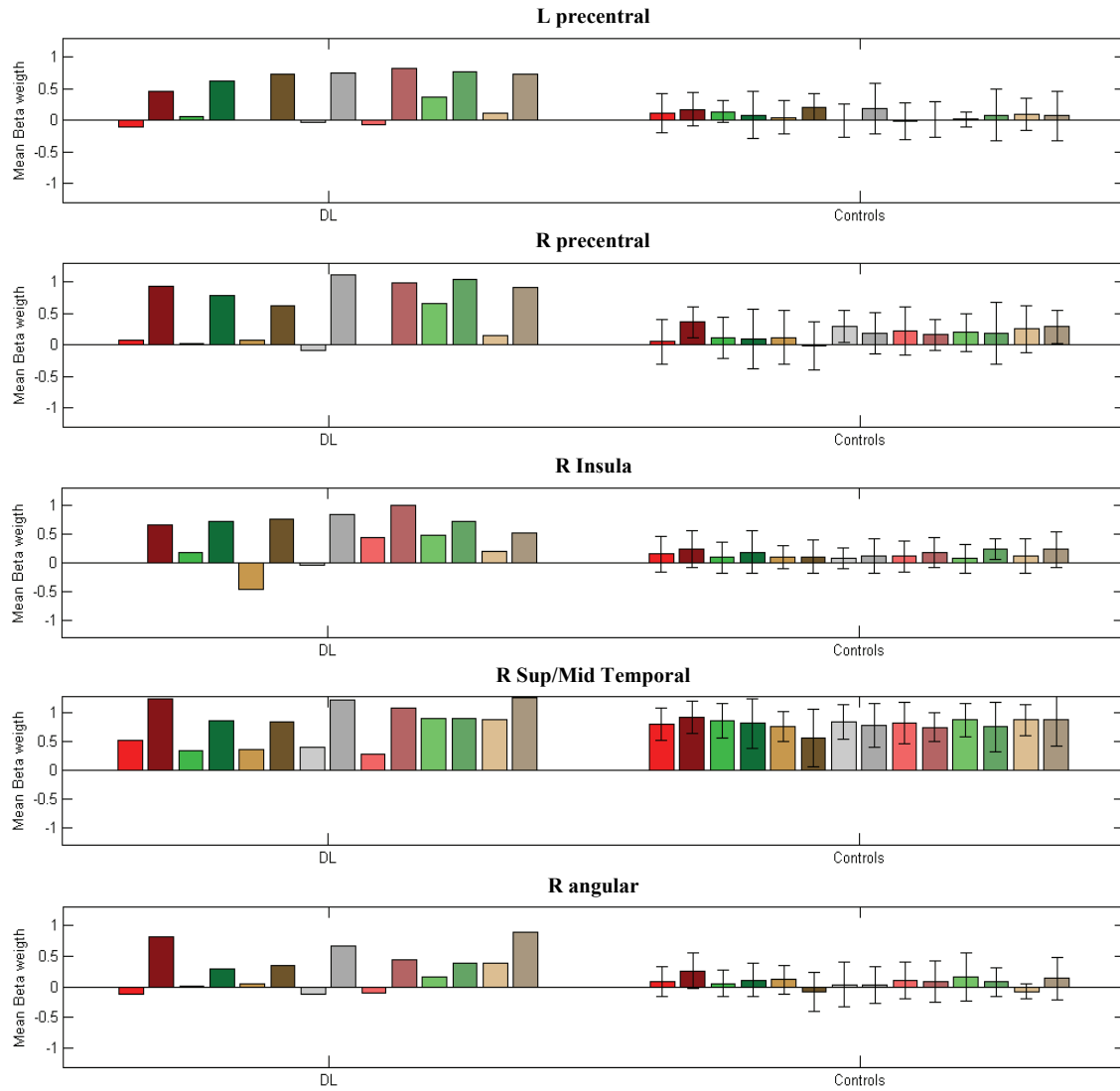
angular region has been involved in the mapping between the lexical form and meaning (Binder *et al.*, 2009). Increased activation within these regions in DL after the therapy for all conditions might thus reflect DL's better lexico-phonological recognition processing after the therapy due to item repetition during baseline tasks. Of particular interest, DL's activation in the right superior/middle temporal gyrus reached in Session 2 the control group's mean activation level of both Sessions (Figure 6.5). The decreased right supramarginal activation for all experimental items in Session 2 in DL might reflect her increased ease to maintain verbal information in verbal working memory to perform the task since the left counterpart region has been involved in such processing (Paulesu *et al.*, 1993). The functional significance of the activation changes in the precentral bilaterally and the right insula remains unclear as the control group did not recruit this region on average.

(2) Condition-specific effects: Trained conditions

As expected, both trained conditions (artifact and plant) showed specific activation changes in DL in Session 2. The regions showing specific effects in the trained artifact and plant conditions are displayed in Table 6.3.

In the trained artifact condition, the changes in DL mainly involved increased activations. They were located in superior/middle frontal regions bilaterally, the right orbital gyrus, the left ventral precentral gyrus, the right middle posterior temporal gyrus, and the left middle occipital gyrus. Decreased activation was confined to anterior and posterior cingulate areas.

a.



b.

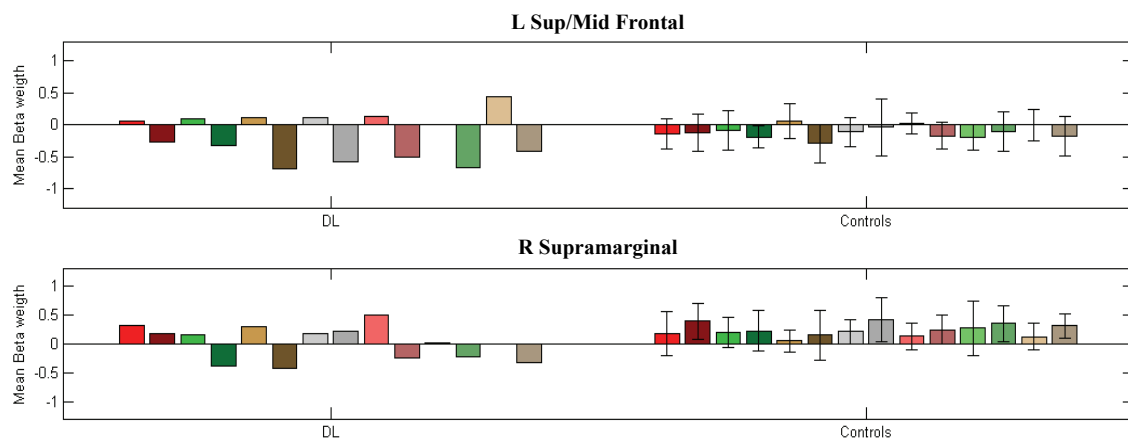


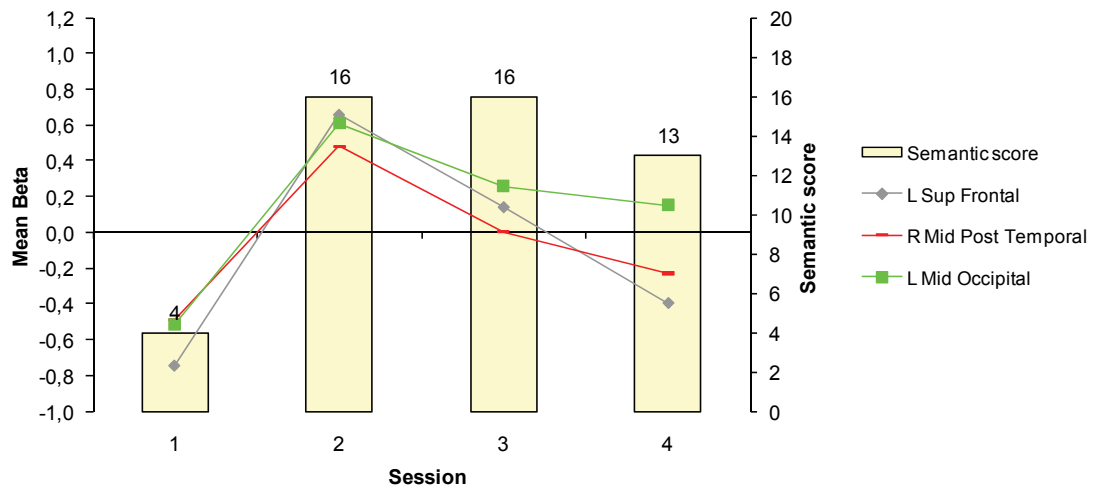
Figure 6.5. Mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2 in the regions that showed a significant main effect of session in DL as (a) an increased activation in Session 2 or (b) a decreased one.

Table 6.3. List of regions in DL associated with a significant effect of session 2 *versus* session 1 in the trained artifact and the trained plant conditions, *t*-values of the comparison between DL and the control subjects, and number of subjects showing domain specificity within these regions. Increased activations are represented in bold, decreased activations in italic. Regions where activity was positively or negatively correlated with DL's semantic score across the four sessions are presented in red or yellow, respectively. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; ns = non-significant ($p > 0.05$).

Localization of significant clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								DL vs. Controls Modified <i>t</i>	Domain- specific effects in controls
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k		N of subjects
				x	y	z			
TRAINED ARTIFACTS									
Frontal	Superior	6/8	R	14	-16	68	201	2.7*	1
	Superior	10	L	-19	57	13	425	3.2*	2
	Superior/Middle	8/9	L	-20	21	31	203	4.1**	0
	Orbital	11	R	23	15	-15	239	3.1*	1
	Precentral	4/6	L	-52	-7	11	1028	3*	0
	Anterior cingulate	24	R	8	35	14	256	-3.4**	1
Temporal	Middle posterior	21/37	R	56	-46	11	237	3*	2
Parietal	Posterior cingulate	23	L	-16	-43	30	514	-2.9*	0
Occipital	Middle	19	L	-21	-96	-6	261	4.5**	1
TRAINED PLANT									
TO junction		19/37	R	44	-67	0	198	3.3*	2
PO junction		19/39	L	-18	-59	21	150	3.6**	2

Among these significant changes, only those in the left superior frontal gyrus, the right middle posterior temporal gyrus, and the left middle occipital gyrus were significantly and positively correlated with DL's semantic scores in the four sessions (Figure 6.6). The activation changes within the right anterior cingulate gyrus showed negative correlations with DL's semantic score (Figure 6.7). In addition, all the "knowledge-correlated" ROIs were involved in artifact-specific processing in one or more control subjects as well in this study (Table 6.3). This pattern suggested that the acquisition of semantic knowledge in DL was sustained by brain areas that are endowed with domain-specific functions in (at least some) normal subjects.

a.



b.

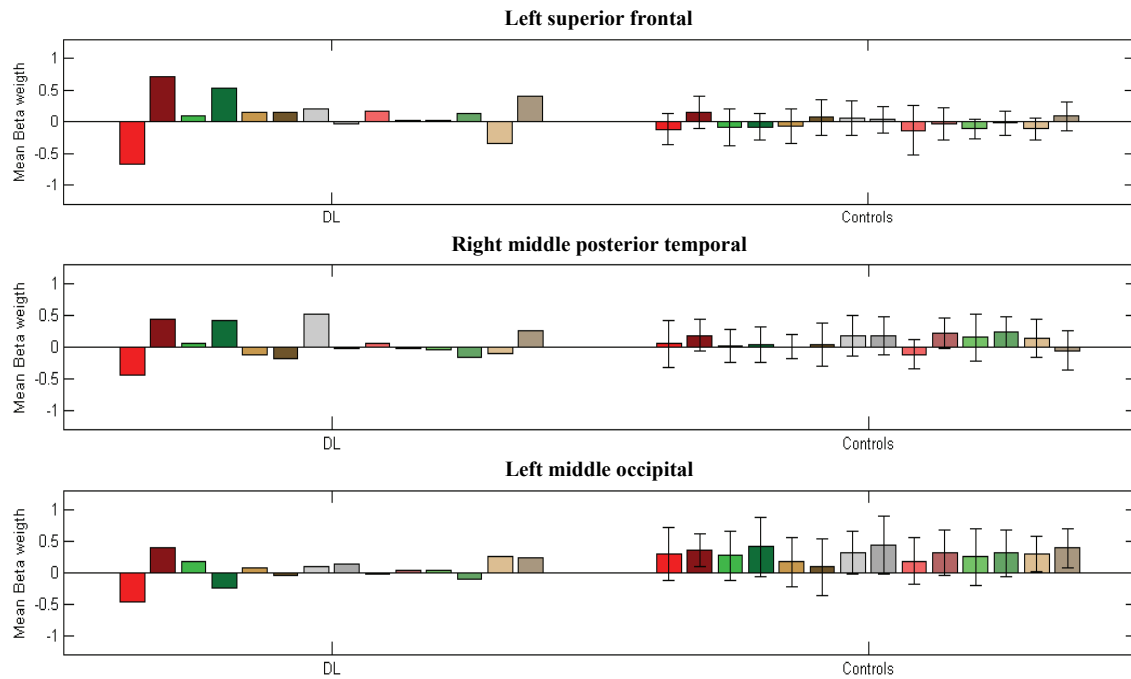
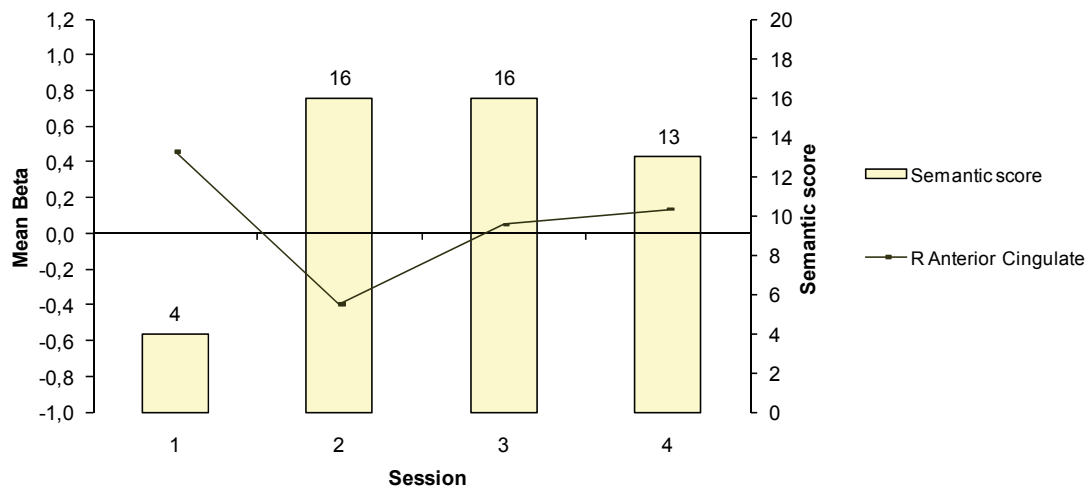


Figure 6.6. (a) Regions that showed a significant trained artifact-specific effect in DL as an increased activation in Session 2 compared to Session 1 as well as (b) the corresponding mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2. L = Left; R = Right; Sup = Superior; Mid = Middle.

a.



b.

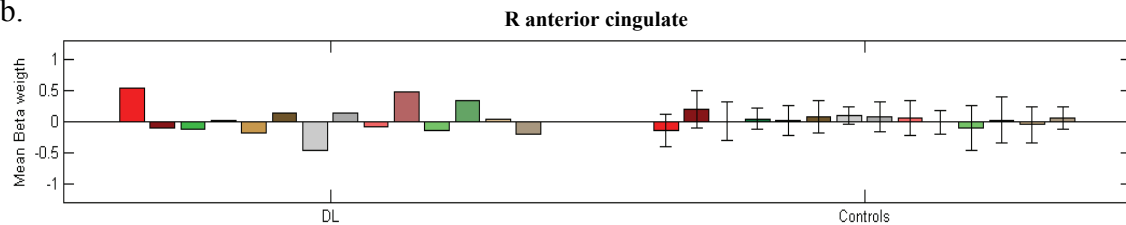
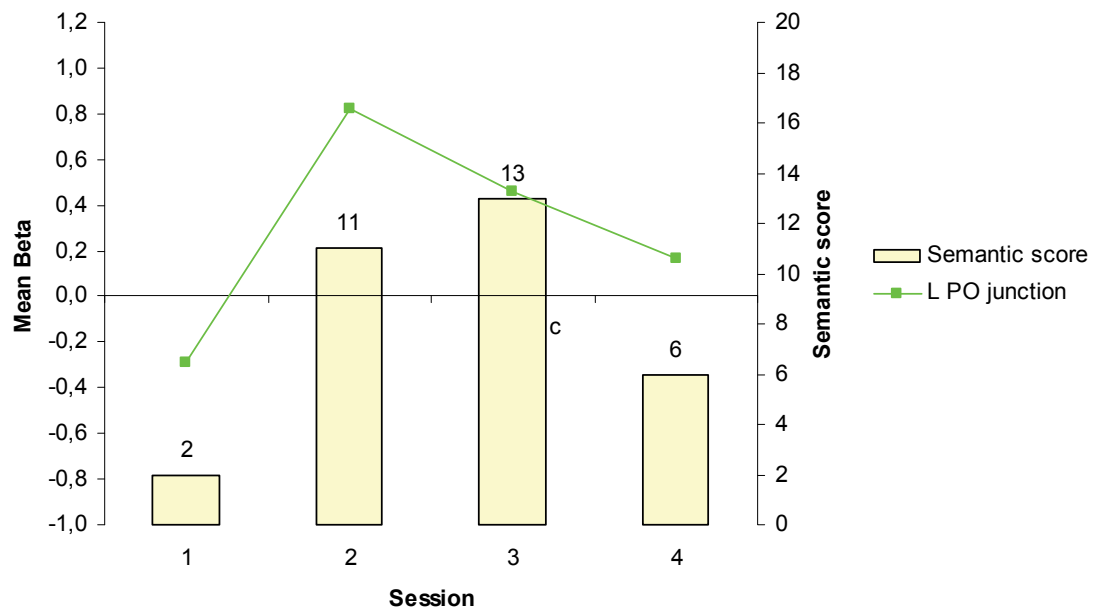


Figure 6.7. (a) Regions that showed a significant trained artifact-specific effect in DL as a decreased activation in Session 2 and (b) the corresponding mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2. R = Right.

In the trained plant condition, the specific changes of activation in DL showed a very different pattern: increased activations were confined to the right temporo-occipital junction and the left parieto-occipital junction (Table 6.3). Within these regions, only the activation changes in the left parieto-occipital junction was significantly and positively correlated with DL's semantic score (Figure 6.8). When analyzed individually, two control subjects showed plant-specific activation in this region (Table 6.3).

a.



b.

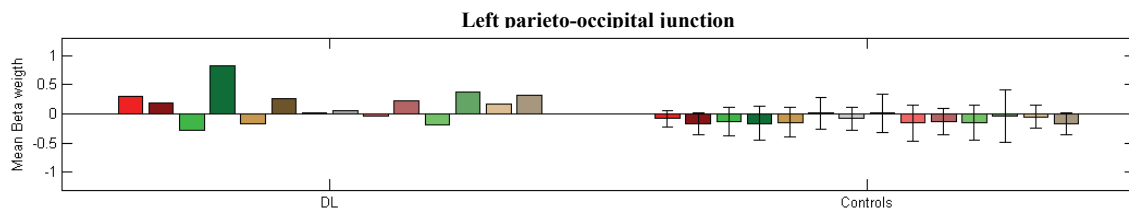


Figure 6.8. (a) Regions that showed a significant trained plant-specific effect in DL as an increased activation in Session 2 compared to Session 1 as well as (b) the corresponding mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2. L = Left; PO = parieto-occipital.

(3) Condition-specific effects: Spared plant condition

In the spared plant condition, increased activity was found in the left middle frontal gyrus, the temporo-occipital junction bilaterally, and the right postcentral gyrus. Decreased activity in the right anterior cingulate and the right middle posterior temporal gyrus was also found (Table 6.4).

Table 6.4. List of regions in DL associated with a significant effect of session 2 *versus* 1 in the spared plant condition, *t*-values of the comparison between DL and the control subjects and number of subjects showing domain specificity within these regions. Increased activations are represented in bold, decreased activations in italic. Regions where activity was positively or negatively correlated with DL's semantic score across the four sessions are presented in red or yellow, respectively. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; ns = non-significant ($p > 0.05$).

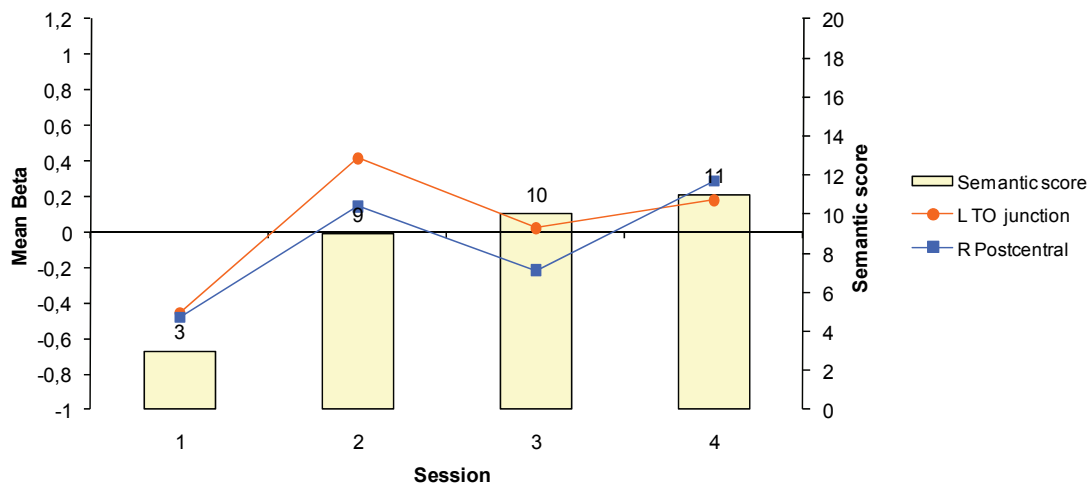
Localization of significant clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								DL vs. Controls Modified t	Domain -specific effects in controls
Lobe	N of subjects	BA	Side	Talairach Coordinates			k	N of subjects	
				x	y	z			

SPARED PLANT									
Frontal	Middle	8/9	L	-24	31	16	374	5**	1
	Anterior cingulate	24	R	12	6	37	189	-3*	1
Temporal	Middle posterior	21/37	R	58	-37	-7	1652	-3.3*	1
TO junction		19/37	L	-34	-64	-8	355	3.3*	0
		19/37	R	49	-59	5	226	3.4**	2
Parietal	Postcentral	1/2/3	R	22	-27	43	246	5.1**	1

Within these ROIs, only the activation level in the left temporo-occipital junction and the right postcentral gyrus was significantly and positively correlated with DL's semantic score (Figure 6.9). Some healthy subjects showed plant-specific processing in the right postcentral gyrus but not the left temporo-occipital junction when analyzed individually.

Here again, a negative correlation was found in the right anterior cingulate (Figure 6.10).

a.



b.

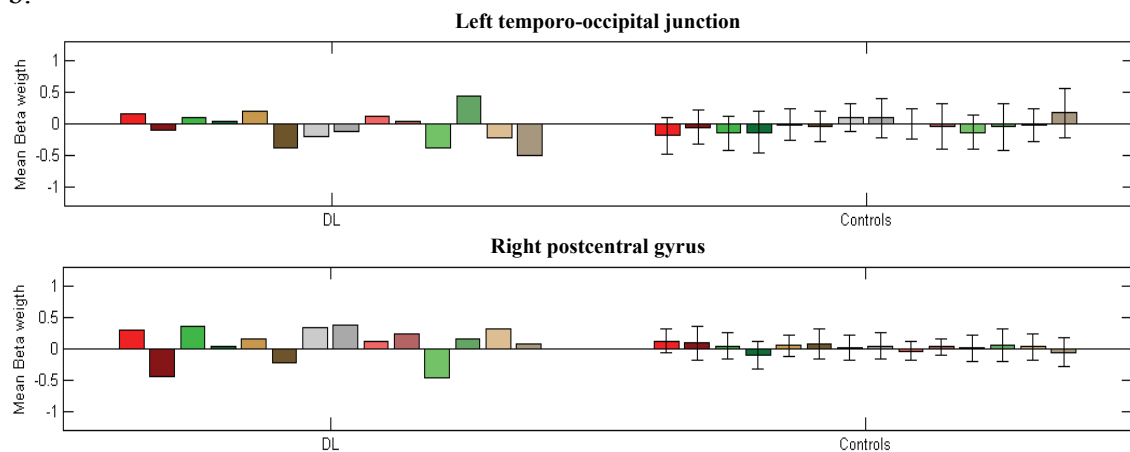


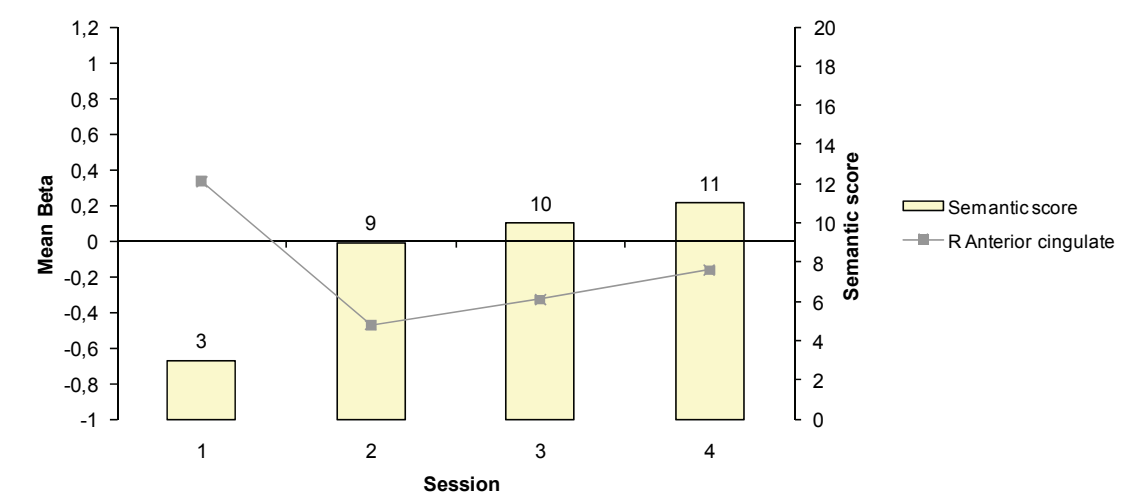
Figure 6.9. (a) Regions that showed a significant spared plant-specific effect in DL as an increased activation in Session 2 compared to Session 1 as well as (b) the corresponding mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2. L = Left; R = Right; TO = temporo-occipital.

(4) Interim summary

DL's improved semantic score was mainly associated with increased activity in several brain regions. Her improved semantic knowledge of the trained artifacts was associated with increased activity in the right middle posterior temporal gyrus and the left middle occipital one while her improved semantic knowledge of the trained plant items was associated with increased activity in the left parieto-occipital region. However, her improved knowledge of the "spared" plant items was associated with increased activity in another region, that is, the left temporo-occipital region. All the

regions showing condition-specific effects in DL to the exception of the left temporo-occipital junction for the spared plant condition, seemed to be endowed with domain-specific functions in at least some control subjects when analysed individually. Furthermore, the knowledge-correlated regions showing decreased activity in session 2 compared to session 1, were in the right anterior cingulate gyrus, which might reflect DL's increased ease to monitor the semantic task as this region has been associated to error detection or response conflict executive processing (Miller and Cohen, 2001).

a.



b.

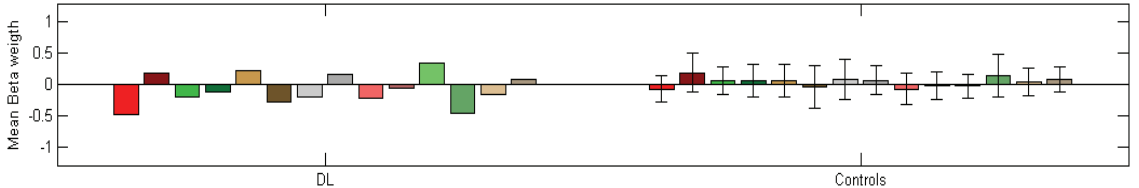


Figure 6.10. (a) Regions that showed a significant spared plant-specific effect in DL as a decreased activation in Session 2 compared to Session 1 as well as (b) the corresponding mean beta weights for DL and the control group for each word condition in Session 1 and 2. R = Right.

(5) Condition-specific effects: Spared artifacts and control conditions

We didn't want to hide the fact that unexpected condition-specific effects were also found in conditions that did not show any behavioural improvement in DL at the post-therapy evaluation, i.e., the spared artifact and the three control animal conditions. The functional interpretation of this increased activity is unclear, since it was not

associated to a significant improvement of semantic knowledge. In these cases, however, the nature and localization of the activation changes (Appendix I) were very different from those observed in the improved conditions. For example, activation changes mostly involved decreased activation, e.g., in the right temporo-occipital junction in the spared artifact condition, in the right middle occipital gyrus in the spared animal one or in the right postcentral in the lexically trained animals. In addition, some regions involved increased and decreased activation within the same Broadman areas and thus revealed slight, and probably irrelevant, displacements of the activated clusters between sessions. For example, the untrained animal condition showed both increased and decreased activation in the right supramarginal gyrus ; the spared animal condition showed such a pattern in the left middle frontal gyrus.

ii. Maintenance of the effects in Session 3 and 4

The results of the follow-up measures are displayed in Table 6.5. In each follow-up session, effects were deemed to maintain when a differential activation level was still noted in the follow-up session compared to the pre-therapy session. Particular attention was paid to the “knowledge-correlated” regions given their functional significance in DL’s semantic knowledge improvement.

Within the regions that showed a main effect of session 2 *versus* session 1 in DL, only the right superior/middle temporal and the right angular still showed increased activation in Session 3 compared to Session 1 (Figure 6.11a). In Session 4, only the right superior/middle temporal gyrus maintained increased activation compared to Session 1. The decreased activation in the left superior/middle frontal gyrus and the right supramarginal remained in Session 3 (Figure 6.11b). In Session 4, however, only the decreased activity in the right supramarginal gyrus remained. Finally, the increased activation in the precentral gyrus in both hemispheres in Session 2 did not maintain in Session 3 but showed new increase in Session 4.

Table 6.5. Follow-up measures within the ROIs that showed Session 2 *versus* Session 1 significant effects in DL. Increased activations are presented in bold, decreased activations in italic. Positive correlated regions are presented in red, negative correlated regions in yellow; dark red/yellow colours represent the regions in which activation changes maintained in the follow-up session. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; ns = non-significant ($p > 0.05$).

Localization of clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								Follow-up in DL	
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	Session	
				x	y	z		3 vs. 1	4 vs. 1
MAIN EFFECT									
Frontal	Superior/Middle	8/9	L	-28	11	43	602	-5.8***	ns
	Precentral	4/6	L	-35	-6	30	663	-2.7**	2.1*
		4/6	R	38	0	30	1249	ns	3.6***
		Insula	13	R	28	15	12	477	ns
Temporal	Superior/Middle	21/22	R	61	-23	2	2072	5.5***	3.3***
Parietal	Supramarginal	40	R	54	-29	25	302	-7.5***	-2.1*
	Angular	39	R	45	-53	46	474	4.5***	ns
CONDITION-SPECIFIC EFFECTS									
Trained artifacts									
Frontal	Superior	6/8	R	14	-16	68	201	ns	2.5*
	Superior	10	L	-19	57	13	425	4.2***	ns
	Superior/Middle	8/9	L	-20	21	31	203	ns	ns
	Orbital	11	R	23	15	-15	239	6.3***	6.1***
	Precentral	4/6	L	-52	-7	11	1028	ns	ns
	Anterior cingulate	24	R	8	35	14	256	ns	ns
Temporal	Middle posterior	21/37	R	56	-46	11	237	2.2*	ns
Parietal	Posterior cingulate	23	L	-16	-43	30	514	ns	ns
Occipital	Middle	19	L	-21	-96	-6	261	2.8**	2.7**
Trained Plant									
TO junction		19/37	R	44	-67	0	198	-2.6**	ns
PO junction		19/39	L	-18	-59	21	150	3.6***	ns
Spared plant									
Frontal	Middle	8/9	L	-24	31	16	374	2.2*	3.8***
	Anterior cingulate	24	R	12	6	37	189	-3**	ns
Temporal	Middle posterior	21/37	R	58	-37	-7	1652	ns	ns
TO junction		19/37	L	-34	-64	-8	355	ns	2.4*
		19/37	R	49	-59	5	226	ns	ns
Parietal	Postcentral	1/2/3	R	22	-27	43	246	ns	3.1**

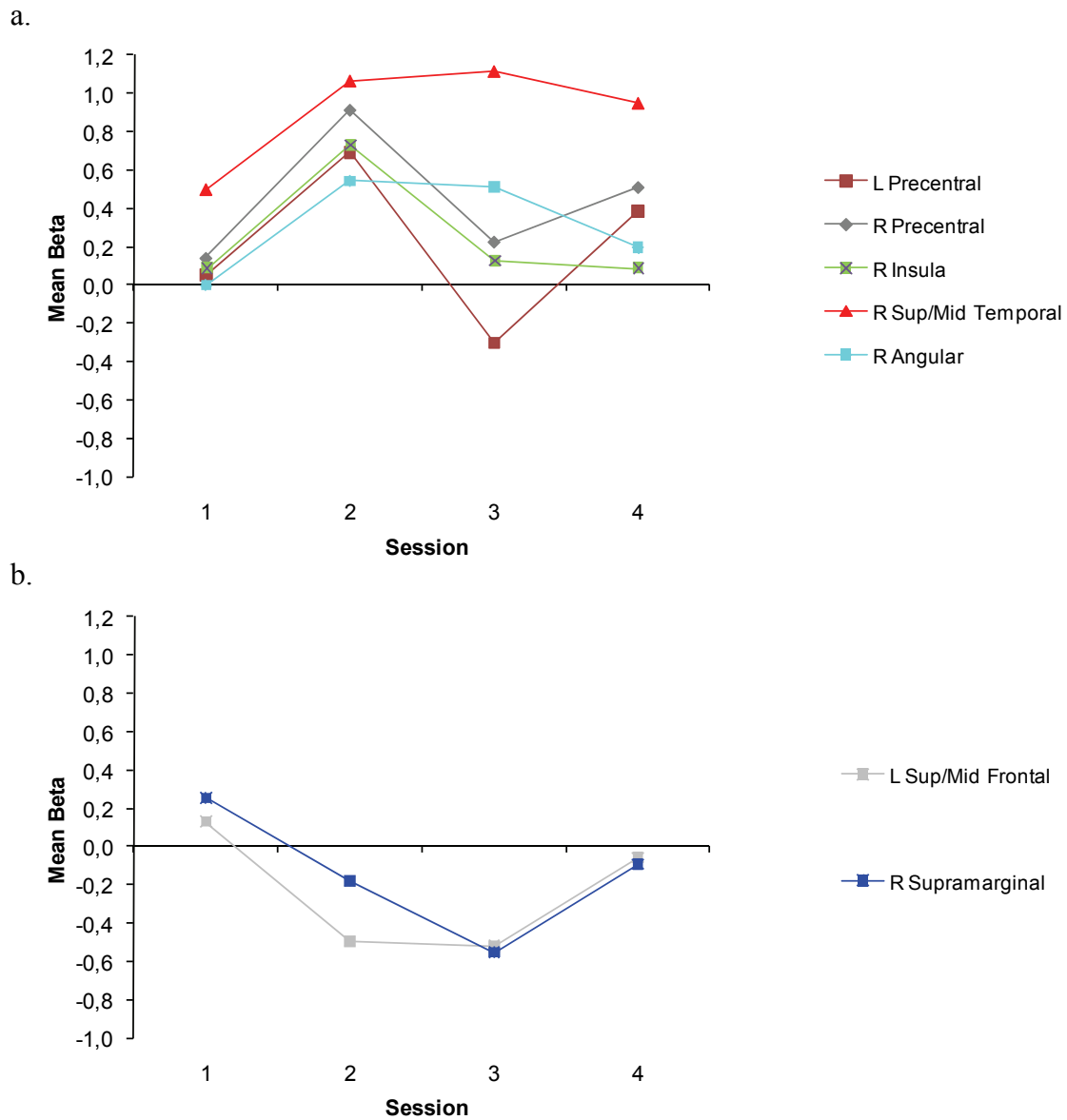


Figure 6.11. Regions that showed a main effect of session in DL as (a) an increased activation in Session 2 compared to Session 1 or (b) a decreased activation. L = Left; R = Right; Sup = Superior; Mid = Middle.

Within the “knowledge-correlated” regions that showed a significant effect of session 2 *versus* session 1 in the trained artifact condition, the increased activity in the left superior frontal, the right middle posterior temporal, and the left middle occipital was still observed in Session 3 (Figures 6.5 and 6.6). In Session 4, only the left middle occipital gyrus maintained his activity.

As for the trained plant condition, the correlated increased activity in the left parieto-occipital junction maintained in Session 3 (Figure 6.7). In Session 4 the activation in this region dropped to pre-therapy level.

Considering the spared plant condition, only the decreased activity in the right anterior cingulate maintained in Session 3 compared to 1 (Figures 6.8 and 6.9). In session 4, the left temporo-occipital junction and the right postcentral gyrus showed new increased of activation²⁶.

To summarize, the main effect of therapy consisting in increased activation in the right superior/middle temporal gyrus maintained at both follow-up sessions. As for the effects of therapy for the trained items, we observed that the increased involvement of the left middle occipital region in processing trained artifact maintained in both session 3 and Session 4 whereas the increased involvement of the left parieto-occipital in processing trained plant items only maintained in session 3. These patterns are consistent with the pattern of DL's performance in the behavioral tasks outside the scanner (semantic score), which showed that her improved performance in Session 2 maintained in Session 3 and session 4 for the trained artifacts while her improved performance for the trained plant conditions maintained in session 3 but then decreased in Session 4.

²⁶ The activation results of the follow-up in the conditions that did not show behavioural improvement are presented in Appendix I.

E. DISCUSSION

The aim of this study was to investigate the neural correlates of semantic knowledge acquisition induced by an intensive and controlled therapy about artifact and plant entities in a patient with an extensive left temporal lesion affecting the semantic system. During the therapy, the patient was taught an average of seven semantic properties for each trained item. After 24 training sessions, she significantly improved her ability to categorize the experimental, whatever the condition, as revealed by her higher accuracy and response speed in the category monitoring task during scanning. She also learned semantic knowledge about the trained items, as shown by her improved semantic score for the artifact and plant items trained during therapy. DL's improved ability to categorize the experimental items during the scanning task as well as her improved semantic knowledge of the trained items were mirrored at the neural level.

At the post-therapy evaluation, DL's improved ability to categorize the experimental items was associated with an increased involvement of the right middle/superior temporal gyrus and the right angular gyrus, on one hand and a decreased involvement of the left prefrontal and the right supramarginal regions, on the other hand. We propose that these two kinds of effects — activity increase *versus* decrease — are related to two distinct mechanisms, that is, on one hand, improvement of lexico-phonological processing due to the repeated presentation of the spoken words during the baseline (behavioural and scanning) task and, on the other hand, task familiarization.

Thus, activity in the right superior/middle temporal gyrus was found in the control group for all lexical conditions compared to baseline (Cf. Figure 6.5), irrespective of the semantic category of the items, and it has been associated with speech processing (Scott *et al.*, 2000). Although the right angular region did not seem particularly involved in lexical conditions compared to baseline in the control group (Cf. Figure 6.5), its left counterpart is known to be involved in spoken word processing (Binder *et al.*, 2009). As regards the regions showing decreased activity after the therapy, they might reflect DL's familiarization with the scanning task. Task familiarity

effects, i.e., practice effects indeed have been mostly associated with decreased, instead of increased, neural activity (Kelly et Garavan, 2005; Poldrack, 2000). More specifically, decreased activity in the prefrontal and supramarginal gyri after the therapy in DL might reflect the decreased involvement of short-term verbal memory during the categorization task. Both these regions were found crucial for maintaining verbal material in memory (Paulesu *et al.*, 1993) and might thus have been less tapped with more practice and higher speed in performing the categorization task.

DL's semantic knowledge improvement for the trained items has also correlates at the neural level. At the post-therapy evaluation, the semantic knowledge improvement for artifacts was correlated with an increased involvement of the right middle posterior temporal gyrus and the left middle occipital gyrus. We propose that these regions sustained the acquisition and representation of enriched semantic knowledge about the trained artifact items, on the basis of four pieces of evidence: (1) The semantic enrichment hypothesis is congruent with the learning studies that have documented consistent increased activation after training due to the recruitment of additional cortical units (Kelly et Garavan, 2005; Poldrack, 2000); (2) both the right middle temporal regions and the left middle occipital regions showed activity that was correlated with DL's semantic score in the four sessions; (3) they showed artifact-specific processing in some healthy subjects involved in the same task ; (4) the left counterpart of the middle posterior temporal region – damaged in DL – has been consistently activated in artifact-specific processing in normal subjects involved in similar semantic tasks (Martin, 2007).

In contrast, DL's improved semantic knowledge for the trained plant items was correlated with the level of activation in the left parieto-occipital junction. We propose that this region sustained the acquisition and representation of enriched semantic knowledge for plant items: (1) its level of activity was significantly correlated with DL's semantic score in this condition across the four sessions ; (2) this region was associated with plant-specific processing in some healthy subjects.

Hence, the findings of this study suggested that the acquisition of semantic knowledge in the context of a damaged semantic system is primarily sustained by domain-specific semantic processing areas that are endowed with these semantic functions in normal processing. In addition, DL's correlated improved semantic score

suggests that such increased involvement of domain-specific specialized regions was effective.

We appreciate that other brain areas showed activation changes in the trained artifact or trained plant conditions at the post-therapy evaluation, which did not correlate with DL's semantic score. In the trained artifact condition, they included the left precentral and frontal regions in both hemispheres and, in the trained plant condition, it concerned the right temporo-occipital region. Their roles remain unclear. In fact, we cannot ascertain that the test-retest effects have completely been controlled by comparing DL's data with that of the control group since test-retest effects obviously cannot be fully comparable between a damaged and intact brains. Alternatively, the regions whose activation level peaked at the post-therapy evaluation and dropped in Session 3 and 4 might have been involved in the initial phase of learning but not in the consolidation of semantic representations. Further studies are needed to settle out this issue.

The activation changes that were associated with DL's semantic score in the trained conditions likely were induced by the semantic training since the effects observed for the three control animal conditions were different in nature. They mostly involved decreased activation as well as both increased and decreased activation within the same regions, which likely reflected a slight displacement of the activated clusters.

However, some transfer effects of the therapy occurred in the spared plant condition at both behavioural and neural levels. The semantic score for the trained and spared plant conditions in fact showed similar improvement at the post-therapy evaluation. This suggested that the acquisition of semantic knowledge on several plant items may trigger improved semantic processing of closely-related, coordinate items. However, the cerebral correlates of the knowledge improvement for the trained and the "spared" plant items were partially different. Correlational analyses between cerebral activity and DL's semantic score showed that knowledge improvement for the "spared" plant items was primarily associated with increased activation in the left temporo-occipital junction whereas for the trained plant items, it was associated with increased activation in the left parieto-occipital junction. Which of these regions is more effective for the recovery of semantic knowledge about plant? There is no evidence from the behavioural data that both regions could differ in their ability to sustain knowledge recovery, since DL's semantic knowledge improvement in both the trained and "spared"

plant conditions did not maintain three months after the completion of the therapy. However, the left parieto-occipital junction, but not the left temporo-occipital one, showed plant-specific semantic processing activity in some healthy subjects.

At follow-up, the trained artifact condition differed from the trained plant condition since it showed stable behavioural performance in both follow-up sessions whereas the trained plant condition showed only stable activity in Session 3 but declined in Session 4. These differential effects were mirrored at the neural level. The left middle occipital gyrus was still significantly involved in the trained artifact processing at both follow-up while the activity in the left parieto-occipital junction for the trained plant condition decreased in session 4, returning to the pre-therapy level. Investigation of the semantic proximity between target and foils among items of the trained artifact and plant conditions in the word/picture verification task nevertheless suggested that the differential effect at follow-up between both trained conditions was likely due to the natural closer semantic proximity among the plant stimuli than the artifact ones (Humphreys and Forde, 2001) since both trained and spared plant stimuli were closer than the trained artifact one. This also suggests that the plant semantic domain might necessitate more intensive learning procedure for lasting semantic learning to occur.

In conclusion, this study showed, for the first time, that an intensive semantic training may induce behavioural and neural changes in the chronic stage of recovery. It further showed that this training-induced brain changes were constrained by the semantic domain being trained. Semantic knowledge acquisition was correlated with activation changes within both left and right hemisphere regions. Acquisition of semantic knowledge related to artifacts was mainly associated with increased activation in the right middle posterior temporal gyrus and the left middle occipital gyrus while acquisition of semantic knowledge related to plant items was associated with increased activation in the left parieto-occipital junction. These brain regions were domain-specific semantic processing regions in some healthy subjects involved in the same scanning task. Altogether, these results showed that successful and lasting semantic knowledge recovery is still possible in the chronic stage of aphasia and that such learning is based on the recruitment of domain-specific cognitive and neural processes.

F. APPENDIX

APPENDIX A. Selection of the items involved in the preliminary word/picture verification task.

The items involved in the preliminary word/picture verification task presented to DL were selected as follows. Three healthy subjects were presented with 426 target words (203 artifacts, 127 plant, 96 animals) each associated with a pool (mean of 4) of semantic coordinates (i.e., raspberry : *blackberry*, *bilberry*, *strawberry*) and asked to select among these the closest semantic coordinate of the target word. The pairs of items (target-coordinate) for which at least two out of the three subjects agreed were selected for the preliminary word/picture verification task as target and foils. In this way, 205 items (99 artifact, 48 plant, and 58 animal items) were included.

APPENDIX B. List of the items included in the seven experimental conditions, with their mean word frequency, concept familiarity and semantic proximity between target and foil in the word-picture verification task.

Psycholinguistic control	N	ARTIFACTS		PLANT		ANIMALS		
		Trained	Spared	Trained	Spared	Lexically-trained	Untrained	Spared
	1	<i>Bêche</i> (spade)	<i>Jupe</i> (skirt)	<i>Myrtille</i> (bilberry)	<i>Aubergine</i> (aubergine)	<i>Corbeau</i> (crow)	<i>Crabe</i> (crab)	<i>Zèbre</i> (zebra)
	2	<i>Pelle</i> (shovel)	<i>Carafe</i> (decanter)	<i>Cassis</i> (blackcurrant)	<i>Rhubarbe</i> (rhubarb)	<i>Crevette</i> (shrimp)	<i>Escargot</i> (snail)	<i>Chèvre</i> (goat)
	3	<i>Hache</i> (axe)	<i>Tablier</i> (apron)	<i>Fougère</i> (fern)	<i>Rosier</i> (rose tree)	<i>Merle</i> (blackbird)	<i>Limace</i> (slug)	<i>Kangourou</i> (kangaroo)
	4	<i>Sécateur</i> (pruner)	<i>Tabouret</i> (stool)	<i>Ortie</i> (nettle)	<i>Céleri</i> (celery)	<i>Pigeon</i> (pigeon)	<i>Mésange</i> (tit)	<i>Chien</i> (dog)
	5	<i>Brouette</i> (wheelbarrow)	<i>Banquette</i> (bench)	<i>Clématite</i> (clematis)	<i>Asperge</i> (asparagus)	<i>Rhinocéros</i> (rhinos)	<i>Rossignol</i> (nightingale)	<i>Renard</i> (fox)
	6	<i>Trottinette</i> (scooter)	<i>Bidet</i> (bidet)	<i>Glycine</i> (wisteria)	<i>Banane</i> (banane)	<i>Taureau</i> (bull)	<i>Hérisson</i> (hedgehog)	<i>Lapin</i> (rabbit)
	7	<i>Latte</i> (ruler)	<i>Cravate</i> (tie)	<i>Céleri-rave</i> (celeriac)	<i>Cédrat</i> (citron)	<i>Koala</i> (koala)	<i>Fourmi</i> (ant)	<i>Oie</i> (goose)
	8	<i>Equerre</i> (square)	<i>Thermomètre</i> (thermometer)	<i>Navet</i> (turnip)	<i>Chou blanc</i> (white cabbage)	<i>Libellule</i> (dragonfly)	<i>Lion</i> (lion)	<i>Huître</i> (Oyster)
	9	<i>Paquebot</i> (liner)	<i>Volet</i> (shutter)	<i>Litchi</i> (litchi)	<i>Lilas</i> (lilac)	<i>Scorpion</i> (scorpion)	<i>Sauterelle</i> (grasshopper)	<i>Ecureuil</i> (squirrel)
	10	<i>Péniche</i> (barge)	<i>Espadrille</i> (sneaker)	<i>Noix de coco</i> (coconut)	<i>Poireau</i> (leek)	<i>Hirondelle</i> (swallow)	<i>Moineau</i> (sparrow)	<i>Vache</i> (cow)
Mean word frequency		5.8	6	6.1	6	6	5.9	6.1
Mean concept familiarity		3	3.4	2.8	4.4	3.2	3.4	3.1
Mean semantic proximity		2.7	2.2	3.4	3.2	3.1	3.1	2.6

APPENDIX C. List of the triplets for each trained condition, i.e. the trained artifacts and plant.

Condition	Root item	Experimental items
Artifacts	<i>Marteau</i> (hammer)	<i>Bêche</i> (spade) <i>Pelle</i> (shovel)
	<i>Scie</i> (saw)	<i>Hache</i> (axe) <i>Sécateur</i> (pruner)
	<i>Remorque</i> (trailer)	<i>Brouette</i> (wheelbarrow) <i>Trottinette</i> (scooter)
	<i>Plumier</i> (pencil box)	<i>Latte</i> (ruler) <i>Equerre</i> (square)
	<i>Pédalo</i> (pedal)	<i>Paquebot</i> (liner) <i>Péniche</i> (barge)
Plant	<i>Raisin</i> (grapes)	<i>Myrtille</i> (bilberry) <i>Cassis</i> (blackcurrant)
	<i>Trèfle</i> (clover)	<i>Fougère</i> (fern) <i>Ortie</i> (nettle)
	<i>Hortensia</i> (hydrangea)	<i>Clématite</i> (clematis) <i>Glycine</i> (wisteria)
	<i>Carotte</i> (carrot)	<i>Céleri-rave</i> (celeriac) <i>Navet</i> (turnip)
	<i>Ananas</i> (pineapple)	<i>Litchi</i> (litchi) <i>Noix de coco</i> (coconut)

APPENDIX D. Illustration of the trained artifact and plant triplets (one root item as well as two close coordinate items) of manipulable stimuli.

ROOT ITEMS			FIRST COORDINATES	SECOND COORDINATES
HAMMER (MARTEAU)			SPADE (BECHE)	SHOVEL (PELLE)
1	Visual part	Has a straight head (a une tête droite)	Has a straight blade (a une lame droite)	Has a curved blade (a une lame incurvée)
2	Visual part	Has a metal head (a une tête en métal)	Has a metal blade (a une lame en métal)	Has a metal blade (a une lame en métal)
3	Visual part	Has a wooden handle (a un manche en bois)	Has a wooden handle (a un manche en bois)	Has a wooden handle (a un manche en bois)
4	Associative	Is usually used by joiners or handymen (est généralement utilisé par les menuisiers ou les bricoleurs)	Is usually used by gardeners (est généralement utilisé par les jardiniers)	Is usually used by masons (est généralement utilisé par les maçons)
5	Motor	Is usually used to drive nails (sert généralement à enfoncer des clous)	Is usually used to turn the ground over (sert généralement à retourner la terre)	Is usually used to dig or to move ground,sand, or gravel (sert généralement à creuser ou à déplacer la terre/sable/gravier)
6	Context	Is usually put in the toolbox (se range généralement dans la boîte à outils)	Is usually put in the garden shed (se range généralement dans l'abri de jardin)	Is usually put in the garden shed (se range généralement dans l'abri de jardin)
7	Semantic domain	Is a tool (est un outil)	Is a tool (est un outil)	Is a tool (est un outil)

TRAINED ARTIFACTS

APPENDIX D (Continued). Illustration of the trained artifact and plant triplets (one root item as well as two close coordinate items) of manipulable stimuli.

ROOT ITEMS				FIRST COORDINATES	SECOND COORDINATES
CARROT (CAROTTE)				CELERIAC (CELERI-RAVE)	TURNIP (NAVET)
1 Visual form	Is usually elongated (a généralement une forme allongée)			Is usually as a bowl (a généralement une forme de boule)	Is usually as a bowl (a généralement une forme de boule)
2 Visual color	Has usually a orange skin (a généralement une peau orange)			Has usually a whitish skin (a généralement une peau blanchâtre)	Has usually a white and red skin (a une peau blanche et rose)
3 Visual color	Is orange inside (a une chaire orange)			Is white inside (a une chaire blanche)	Is white inside (a une chaire blanche)
4 Visual part	Has usually rootlets and leaves (a généralement des racelles et des feuilles)			Has usually rootlets and leaves (a généralement des racelles et des feuilles)	Has usually rootlets and leaves (a généralement des racelles et des feuilles)
5 Function	May be consumed raw (peut se manger cru)			May be consumed raw (peut se manger cru)	May be consumed cooked (peut se manger cuit)
6 Function	May be consumed in soup (peut se consommer en soupe)			May be consumed in purée (peut se consommer en purée)	May be consumed in stew (peut se consommer en ragout)
7 Taste	<i>Specific taste</i>			<i>Specific taste</i>	<i>Specific taste</i>
8 Motor	<i>Video about carrot manipulation</i>			<i>Video about celeriac manipulation</i>	<i>Video about turnip manipulation</i>
9 Context	Its root is usually consumed (on en consomme généralement la racine)			Its stem is usually consumed (on en consomme généralement la tige)	Its fruit is usually consumed (on en consomme généralement le fruit)
10 Context	Is usually cultivated in a vegetable garden (se cultive généralement dans le potager)			Is usually cultivated in a vegetable garden (se cultive généralement dans le potager)	Is usually cultivated in a vegetable garden (se cultive généralement dans le potager)
11 Context	Is usually cultivated in our regions (se cultive généralement dans nos régions)			Is usually cultivated in our regions (se cultive généralement dans nos régions)	Is usually cultivated in tropical regions (se cultive généralement dans les régions tropicales)
12 Semantic domain	Is a root vegetable (est un légume-racine)			Is a root vegetable (est un légume-racine)	Is a root vegetable (est un légume-racine)

APPENDIX E. Illustration of the trained artifact and plant triplets (one root item as well as two close coordinate items) of non-manipulable stimuli.

ROOT ITEMS			FIRST COORDINATES	SECOND COORDINATES
TOWING (REMORQUE)			WHEELBARROW (BROUETTE)	SCOOTER (TROTINETTE)
TRAINED ARTIFACTS	1 Visual Part	Contains a big body (contient une grande caisse)	Contains a small body (contient une petite caisse)	Is mad of a small plank (contient une planche)
	2 Visual Part	Has usually two wheels on his side (a généralement deux roues sur le côté)	Has usually one wheel in front (a généralement une seule roue à l'avant)	Has usually two wheels, one front and one back (a généralement deux roues, l'une à l'avant et l'autre à l'arrière)
	3 Visual Part	Has a hook in front (a un crochet à l'avant)	Has two handles on rear (a deux manches à l'arrière)	Has a handlebar (a un guidon)
	4 Function	Is usually used for the transportation of big goods (sert généralement à transporter de gros matériaux)	Is usually used for the transportation of small goods (sert généralement à transporter du petit matériel)	Is usually used for the transportation of a person (sert généralement à transporter une personne)
	5 Function	Is usually used for utility aims (est généralement utilisé à des fins utilitaires)	Is usually used for utility aims (est généralement utilisé à des fins utilitaires)	Is usually used for hobby aims (est généralement utilisé pour les loisirs)
	6 Motor	Moves tracted by another vehicle (se déplace tracté par un autre véhicule)	Moves pushed by the strength of the arms (se déplace par la force des bras)	Moves pushed by the strength of the feet (se déplace par la force des pieds)
	7 Motor	Has to be attached to another vehicle to move (doit s'accrocher à un autre véhicule pour se déplacer)	Empties by tipping off (se vide généralement en basculant)	Is usually used on smoothed grounds (s'utilise généralement sur des sols lisses)
	8 Context	Is usually used on roads (est généralement utilisé sur les routes)	Is usually used in gardens or building sites (est généralement utilisé dans les jardins ou sur chantier)	Is usually used on secondary roads (est généralement utilisé sur les routes secondaires)
	9 Semantic domain	Is a surface transport (est un moyen de transport terrestre)	Is a surface transport (est un moyen de transport terrestre)	Is a surface transport (est un moyen de transport terrestre)

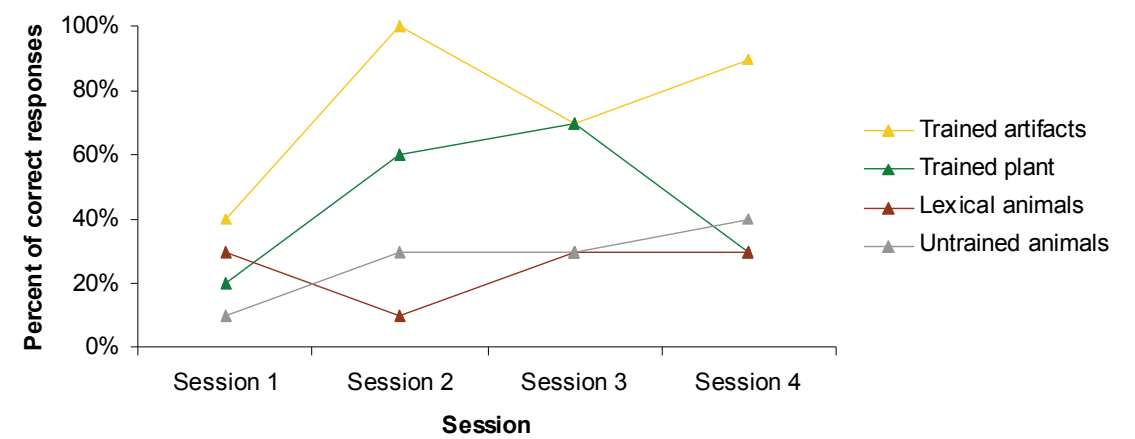
APPENDIX E (Continued). Illustration of the trained artifact and plant triplets (one root item as well as two close coordinate items) of non-manipulable stimuli.

ROOT ITEMS			FIRST COORDINATES	SECOND COORDINATES
HYDRANGEA (HORTENSIA)			CLEMATITE (CLEMATITE)	WISTERIA (GLYCINE)
1	Visual color	Has usually rose, blue or white flowers (peut avoir des fleurs roses, bleues, blanches)	Has usually rose, blue or mauve flowers (peut avoir des fleurs roses, bleues, mauves)	Has usually mauve flowers (a des fleurs généralement mauves)
2	Visual form	Its flowers form a bowl (a des fleurs en forme de boules)	Its flowers form a star (a des fleurs en forme d'étoiles)	Its flowers form grapes (a des fleurs en forme de grappes)
3	Context	Is usually used in gardens (est généralement utilisé dans les jardins)	Is usually used in gardens (est généralement utilisé dans les jardins)	Is usually used in gardens (est généralement utilisé dans les jardins)
4	Context	Usually grows in shadow (pousse généralement à l'ombre)	Grows in shadow or sun (pousse à l'ombre ou au soleil)	Grows in shadow or sun (pousse à l'ombre ou au soleil)
5	Context	May be put in a pot (peut se mettre en pot)	Usually climbs on a pergola or a wall (grimpe habituellement sur une pergola ou un mur)	Usually climbs on a pergola or a wall (grimpe habituellement sur une pergola ou un mur)
6	Semantic domain	Is a flower (est une fleur)	Is a flower (est une fleur)	Is a flower (est une fleur)

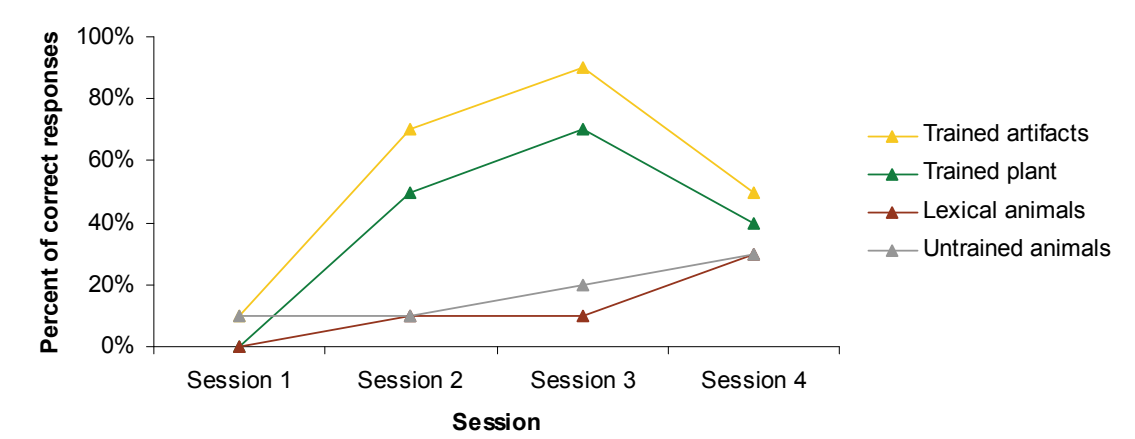
TRAINED PLANT

APPENDIX F. Percent of DL’s correct responses in (a) the word-picture verification task, and (b) the spoken naming task in the impaired conditions and in session 1, 2, 3 and 4.

a.

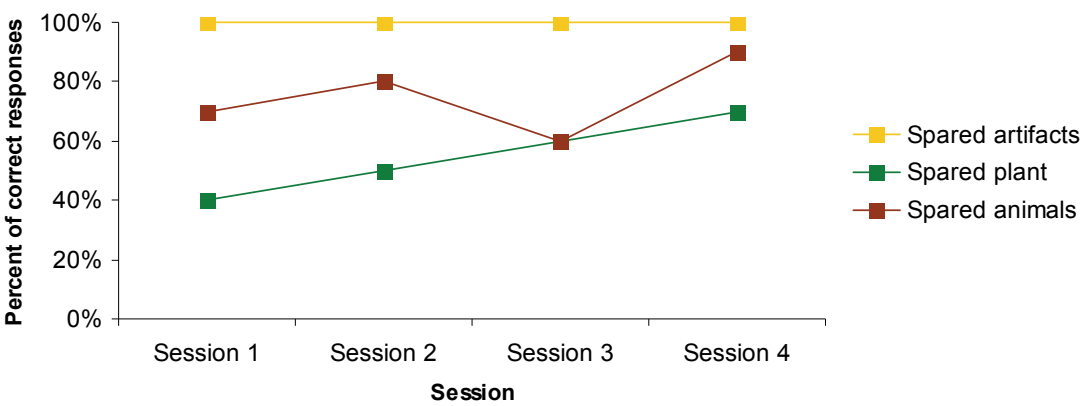


b.

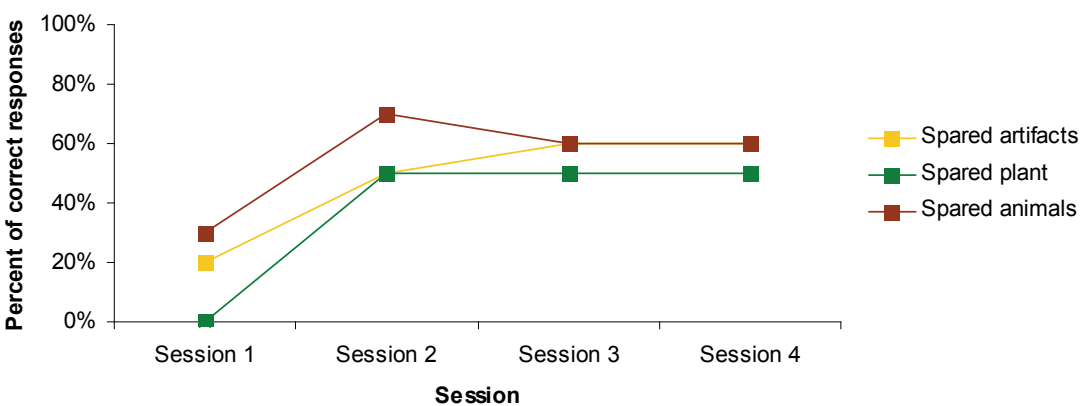


APPENDIX G. Percent of DL’s correct responses in (a) the word-picture verification task, and (b) the spoken naming task in the spared conditions and in session 1, 2, 3 and 4.

a.



b.



APPENDIX H. Pearson's and Spearman's r -values > 0.8 and related P -values expressing the correlation between DL's semantic score and the activation level in the four scanning sessions, in each ROI showing a significant main effect and significant condition-specific effects of therapy.

	Semantic Score			
	Pearson		Spearman	
	r -value	P -value	r -value	P -value
Main Effect				
L Sup/Mid Front	-0.8	0.3	-0.8	0.2
L Precentral	0.2	0.8	0.3	0.7
R Precentral	0.6	0.4	0.8	0.2
R Sup/Mid Tempo	0.97	0.03	0.8	0.2
R Supramarginal	-0.8	0.2	-0.8	0.2
R Angular	0.8	0.2	0.8	0.2
Trained artifacts				
L Superior Frontal	0.8	0.2	0.95	0.05
R Anterior Cingulate	-0.8	0.2	-0.95	0.05
R Middle Posterior Temporal	0.8	0.2	0.95	0.05
L Middle Occipital	0.95	0.05	0.95	0.05
Trained Plant				
L PO junction	0.9	0.1	0.8	0.2
R TO junction	0.06	0.9	-0.4	0.6
Spared plant				
R Anterior cingulate	-0.8	0.2	-0.2	0.8
L TO junction	0.8	0.2	0.4	0.6
R Postcentral	0.8	0.2	0.8	0.2

APPENDIX I. List of regions associated with specific effects on the spared artifact and animal conditions as well as the lexically-trained and untrained animal conditions. Increased activations are represented in bold, decreased activations in italic. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Localization of significant clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								DL vs. Controls Modified t
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	
				x	y	z		
SPARED ARTIFACTS								
TO junction		19/37	R	49	-62	1	332	-4.5**
Parietal	IPS/Superior	7/40	R	26	-73	32	266	-2.6*
SPARED ANIMALS								
Frontal	Superior	9/10	R	5	52	5	1848	-4.1**
	Middle	8/9	R	39	10	57	252	3.4**
		8/9	R	41	20	41	424	-3*
	Inferior	44/45	L	-43	4	14	170	2.8*
	Orbital	11	L	-27	26	-6	260	2.8*
Temporal	Superior posterior	22/42	R	52	-30	5	208	4.4**
Occipital	Middle	19	R	29	-92	11	900	-2.9*
	Cuneus	18	L	-1	-85	26	315	-2.7*
LEXICALLY-TRAINED ANIMALS								
Frontal	Superior	6/8	L	-12	10	52	241	-3.5**
		6/8	R	6	-3	62	175	-2.9*
	Middle	8/9	R	47	33	17	285	2.4*
	Anterior cingulate	24	R	17	3	31	503	-4.3**
Parietal	Postcentral	1/2/3	R	26	-30	53	285	-2.9*

APPENDIX I (Continued). List of regions associated with specific effects on the spared artifact and animal conditions as well as the lexically-trained and untrained animal conditions. Increased activations are represented in bold, decreased activations in italic. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$.

Localization of significant clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								DL vs. Controls Modified t
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	
				x	y	z		
UNTRAINED ANIMALS								
Frontal	Superior	10	R	4	49	2	332	4.2**
	Middle	8/9	L	-38	30	38	626	-3*
	Inferior	44/45	L	-48	7	-1	232	-2.4*
	Precentral	4/6	L	-52	-12	19	247	-3.6**
	Anterior cingulate	24	R	11	37	10	469	2.4*
Temporal	Middle anterior	21/38	R	44	-11	-17	2377	5.2***
		21/38	R	54	9	-11	258	-3.6**
Occipital	Cuneus	18	L	-18	-71	12	273	-2.5*
	Middle	19	L	-26	-97	-3	292	-4**
		19	L	-35	-79	18	371	6.3***
Parietal	Supramarginal	40	L	-48	-49	23	290	2.4*
		40	L	-60	-41	27	995	-3.4**
		40	R	46	-29	36	1886	4.8**
	IPS extending to precuneus	7	L	-20	-47	34	542	3*
	IPS	7	R	38	-52	24	233	4.2**
	Superior	7	L	-18	-40	55	509	4.6**
		7	R	23	-52	65	510	6.1***

APPENDIX J. Follow-up measures within the ROIs that showed Session 2 *versus* Session 1 effects in DL in the spared artifact and the three control, animal, conditions. Increased activations are presented in bold, decreased activations in italic. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; *ns* = non-significant ($p > 0.05$).

Localization of clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								Follow-up in DL	
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	Session	
				x	y	z		3 vs. 1	4 vs. 1
SPARED ARTIFACTS									
TO junction		19/37	R	49	-62	1	332	-2.9**	ns
Parietal	IPS/Superior	7/40	R	26	-73	32	266	ns	ns
SPARED ANIMALS									
Frontal	Superior	9/10	R	5	52	5	1848	ns	-2.4*
	Middle	8/9	R	39	10	57	252	3.8***	2.2*
		8/9	R	41	20	41	424	-4.4***	-2.4*
	Inferior	44/45	L	-43	4	14	170	ns	ns
	Orbital	11	L	-27	26	-6	260	2.6*	3.9***
Temporal	Superior posterior	22/42	R	52	-30	5	208	4***	2*
Occipital	Middle	19	R	29	-92	11	900	-4.2***	-4.2***
	Cuneus	18	L	-1	-85	26	315	-2.5*	-2.1*
LEXICALLY-TRAINED ANIMALS									
Frontal	Superior	6/8	L	-12	10	52	241	-3.3**	ns
		6/8	R	6	-3	62	175	ns	ns
	Middle	8/9	R	47	33	17	285	3.5***	2.5*
	Anterior cingulate	24	R	17	3	31	503	-2.5*	ns
Parietal	Postcentral	1/2/3	R	26	-30	53	285	ns	ns

APPENDIX J (Continued). Follow-up measures within the ROIs that showed Session 2 *versus* Session 1 effects in DL in the spared artifact and the three control, animal, conditions. Increased activations are presented in bold, decreased activations in italic. * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$; *ns* = non-significant ($p > 0.05$).

Localization of clusters in DL (fixed effect analysis, $p < 0.05$, cluster corrected)								Follow-up in DL	
Lobe	Region	BA	Side	Talairach Coordinates			k	Session	
				x	y	z		3 vs. 1	4 vs. 1
UNTRAINED ANIMALS									
Frontal	Superior	10	R	4	49	2	332	ns	2*
	Middle	8/9	L	-38	30	38	626	-2.3*	ns
	Inferior	44/45	L	-48	7	-1	232	-3.4***	-2.2*
	Precentral	4/6	L	-52	-12	19	247	-3.6***	-3.5***
	Anterior cingulate	24	R	11	37	10	469	ns	ns
Temporal	Middle anterior	21/38	R	44	-11	-17	2377	5.8***	4.8***
		21/38	R	54	9	-11	258	ns	ns
Occipital	Cuneus	18	L	-18	-71	12	273	ns	ns
	Middle	19	L	-26	-97	-3	292	ns	ns
		19	L	-35	-79	18	371	2.7**	ns
Parietal	Supramarginal	40	L	-48	-49	23	290	2.4*	ns
		40	L	-60	-41	27	995	-4.6***	-2.4*
		40	R	46	-29	36	1886	3.9***	2.7**
	IPS extending to precuneus	7	L	-20	-47	34	542	ns	ns
	IPS	7	R	38	-52	24	233	5.3***	5.6***
	Superior	7	L	-18	-40	55	509	4.7***	ns
		7	R	23	-52	65	510	4***	2.9**

CHAPITRE VII

DISCUSSION GENERALE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS

Au cours de ce travail, nous avons exploré le phénomène de la plasticité cérébrale dans le cas particulier des lésions qui affectent le système de traitement et de représentation sémantique chez l'adulte. Nous avons étudié la capacité de ce système à se réorganiser afin de compenser, complètement ou partiellement, les fonctions déficitaires.

Notre démarche empirique a consisté à étudier les profils de la réorganisation du système de traitement sémantique chez une patiente qui présentait une lésion temporale gauche étendue, comme conséquence d'un processus spontané ou à la suite d'un apprentissage contrôlé de connaissances sémantiques. Ces études, même si elles portaient sur un cas unique, n'avaient pas pour objectif d'identifier les régions qui soutenaient les traitements sémantiques chez une patiente en particulier. Notre entreprise visait plutôt à dégager, à partir de l'examen des régions engagées chez cette patiente, des hypothèses précises sur les principes généraux de réorganisation post-lésionnelle, susceptibles d'être testées par la suite chez d'autres patients, dans le cadre d'un paradigme de cas uniques ou multiples.

Avant de développer ces hypothèses et leurs implications en termes de rééducation, nous commencerons par préciser la contribution de nos études à la question théorique de l'organisation du système sémantique.

A. L'ORGANISATION DU SYSTEME SEMANTIQUE

Au chapitre II, nous avons vu que le contenu représentationnel des régions spécifiquement activées par l'une ou l'autre catégorie d'objets est toujours à la base d'un important débat dans la littérature en neuroimagerie. La plupart des auteurs défendent l'hypothèse selon laquelle les régions cérébrales spécifiques à une catégorie donnée représentent en réalité un type particulier de propriété sémantique, à savoir le

type de propriété (visuelle, fonctionnelle, gustative, etc.) qui est le plus important pour l'identification des membres de cette catégorie (Beauchamp *et al.*, 2002, 2003, 2007 ; Martin *et al.*, 2000 ; Oliver *et al.*, 2003 ; Thompson-Schill *et al.*, 1999). L'interprétation fonctionnelle des activations cérébrales spécifiques à une catégorie d'objets est cependant loin d'être univoque (Bedny *et al.*, 2008 ; Caramazza, 2000). On ne peut ainsi exclure pour l'instant que ces activations soient associées à des stratégies mentales qui seraient développées par les sujets pour réaliser la tâche d'activation et qui impliqueraient, par exemple, de l'imagerie visuelle ou motrice. Il se pourrait aussi qu'elles reflètent l'activation automatique de représentations sensorielles ou motrices dans les systèmes d'entrée ou de sortie reliés au système sémantique. En outre, l'hypothèse selon laquelle les régions spécifiques à l'une ou l'autre catégorie d'objets représenteraient un type de propriétés spécifiques, ne permet pas d'expliquer les déficits qui sont sélectifs à l'une ou l'autre catégorie d'objets comme la littérature neuropsychologique l'a rapporté, et qui présentent une atteinte équivalente des différents types de propriétés. Dans ce contexte, il nous semble que devrait être retenue l'hypothèse qu'au moins certaines régions cérébrales représentent et traitent les connaissances sémantiques, de tous les types, relatives à une catégorie d'objets (Caramazza *et al.*, 1990 ; Caramazza et Shelton, 1998 ; Damasio, 1989 ; Damasio et Damasio, 1994).

Dans nos deux études en IRMf, nous avons également observé, tant chez les sujets sains que chez Madame DL, des activités cérébrales spécifiques à des catégories d'objets. Nos dispositifs expérimentaux n'avaient pas été conçus dans le but d'apporter un éclairage sur la question du contenu représentationnel des régions cérébrales spécifiques à une catégorie d'objets. Nos observations s'avèrent toutefois difficilement conciliables avec l'hypothèse selon laquelle les régions spécifiques à une catégorie représentent nécessairement un type donné de propriété sémantique, celui qui est le plus important pour la catégorie considérée.

Rappelons d'abord brièvement le contenu de ces recherches. Dans notre première étude en IRMf (Chapitre V), nous avons examiné chez les sujets sains et chez Madame DL les substrats neuronaux qui sous-tendent la représentation et le traitement des connaissances sémantiques relatives à trois domaines de connaissances : les domaines des animaux, des végétaux et des objets manufacturés. Ces trois domaines ont été retenus parce qu'ils peuvent être chacun sélectivement atteint après une lésion

cérébrale, comme le relève la littérature en neuropsychologie. Pour le tout ou au moins pour une partie, ils doivent donc être traités et représentés séparément au plan neural (Capitani *et al.*, 2003).

L'activité cérébrale liée au traitement de ces trois domaines de connaissances a été identifiée pendant une tâche de détection auditive d'intrus sémantiques (items n'appartenant pas à une catégorie sémantique cible). Les sujets ont réalisé la tâche de détection avec un taux élevé de réponses correctes. La rapidité des réponses de Madame DL ne différait pas de manière significative de celle du groupe des sujets sains, ce qui devait nous permettre d'exclure que les différences d'activité soient dues à des différences de difficulté pour la tâche.

L'analyse des corrélats neuronaux de ce traitement sémantique a révélé, tant chez Madame DL que chez les sujets sains, des régions d'activité communes aux trois domaines de connaissances : les régions angulaire gauche, parahippocampique droite et frontale médiale. Chez Madame DL, ces régions de traitement indépendantes des domaines étaient donc fonctionnelles. À côté de ces régions communes au traitement des trois domaines, des régions dont l'activité était spécifique à l'un ou l'autre domaine de connaissances ont également été révélées. Chez les sujets sains, le traitement des objets manufacturés a révélé une activité spécifique dans le cortex prémoteur droit, le gyrus angulaire et le cuneus gauches. Le traitement des végétaux a montré une activité largement distribuée et qui incluait le cortex prémoteur droit, le GTS antérieur gauche, le GTM et le gyrus fusiforme droits, ainsi que la jonction temporo-occipitale, le cortex occipital et plusieurs régions du cortex pariétal dans les deux hémisphères. Enfin, le traitement des animaux a engagé le GTS antérieur gauche et le gyrus occipital inférieur droit.

L'activation spécifique du cortex prémoteur lors du traitement des objets manufacturés et des végétaux pourrait refléter l'activation de leurs propriétés de manipulation, puisque certains de ces stimuli expérimentaux représentaient en effet des objets manipulables. Dans le même sens, l'activation spécifique du gyrus fusiforme droit et de la jonction temporo-occipitale des deux hémisphères lors du traitement des végétaux pourrait refléter l'activation de leurs propriétés sémantiques visuelles, comme certains l'ont suggéré (Devlin *et al.*, 2005 ; Martin et Chao, 2001 ; Price *et al.*, 2003). Cette explication semble cependant peu plausible puisque la catégorie des animaux, pour laquelle il a également été avancé que les propriétés visuelles étaient importantes

pour leur reconnaissance, n'ont pas montré d'activité spécifique dans ces régions. En outre, l'activation spécifique à une catégorie d'objets, observée dans d'autres régions telles que le gyrus angulaire gauche pour les objets manufacturés et le GTS antérieur gauche pour les végétaux et les animaux, n'est pas identifiable à l'activation d'un type donné de propriétés sémantiques, crucial pour l'une ou l'autre de ces catégories d'objets. Ces données renforcent donc l'hypothèse, défendue surtout dans la littérature neuropsychologique (Caramazza *et al.*, 1990 ; Caramazza et Shelton, 1998), selon laquelle il existerait des régions cérébrales de représentation et de traitement spécifiques à l'une ou l'autre catégorie ou domaine de connaissances ; la fonction de cette région serait liée à une catégorie ou un domaine en tant que tel, et non pas à un type de propriété sémantique donné.

Chez Madame DL également, les profils d'activité cérébrale observés après récupération spontanée (Chapitre V) ou induits par un apprentissage contrôlé (Chapitre VI) conservaient des zones de traitement différentiel selon les domaines. Ici encore, même si on ne peut exclure que certaines régions puissent représenter l'un ou l'autre type de propriété importante pour un domaine de connaissances donné, il n'en va pas ainsi pour toutes les régions rapportées.

Dans notre première étude IRMf (Chapitre V), les régions spécifiquement impliquées chez Madame DL lors du traitement des concepts d'animaux comprenaient des régions préfrontales bilatérales, le GTM antérieur droit et des régions de cortex occipital dans les deux hémisphères. Les régions spécifiquement impliquées lors du traitement des concepts d'objets manufacturés incluaient des zones frontales et occipitales surtout gauches ainsi que le gyrus angulaire droit. Enfin, les régions engagées spécifiquement lors du traitement des concepts de végétaux incluaient plusieurs zones frontales, temporales, occipitales et pariétales de chaque hémisphère. Parmi toutes celles-ci, seules les régions temporo-occipitales postérieures engagées spécifiquement pendant le traitement des végétaux pourraient être associées à la récupération des propriétés visuelles des objets (comme la couleur) vu l'importance de ce type de propriété avancé pour certains pour cette fonction (Cree et Mc Rae, 2003). L'engagement des autres régions est difficilement interprétable en terme de type de propriété représentée, ce qui suggère que, chez la patiente également, certaines régions cérébrales seraient impliquées dans le traitement de l'un ou l'autre domaine de connaissances indépendamment du type de propriété sémantique.

Les résultats de notre seconde étude en IRMf (Chapitre VI) ont confirmé la présence de zones de traitement différentiel chez Madame DL à la suite de l'apprentissage de nouvelles connaissances sémantiques portant sur des objets manufacturés et des végétaux. Dans cette étude, une même procédure d'apprentissage a été appliquée pour les deux domaines de connaissances afin d'apprendre à la patiente un ensemble de propriétés sémantiques relatives à deux ensembles de stimuli relevant, d'une part, des deux domaines de connaissances retenus et, d'autre part, de diverses modalités d'expérience (linguistique, visuelle, auditive, gustative ou olfactive). Au terme de cet apprentissage, la patiente a montré des améliorations comportementales significatives et spécifiques aux stimuli entraînés (par opposition aux stimuli déficitaires ou préservés non entraînés). Elle a aussi montré de meilleures performances durant la tâche auditive de détection d'intrus en IRMf, mais pour tous les types de stimuli cette fois, qu'ils aient ou non été entraînés.

Ces améliorations comportementales se sont reflétées au niveau neuronal. D'une part, une augmentation d'activité commune aux stimuli entraînés et non entraînés a été constatée après la thérapie dans le GTS et le gyrus angulaire droits. Ces régions ont vraisemblablement soutenu les meilleures capacités de la patiente à catégoriser après la thérapie, l'ensemble des stimuli grâce à des processus de reconnaissance lexico-phonologique plus efficaces après la thérapie. D'autre part, des changements neuronaux spécifiques aux stimuli entraînés ont été relevés après la thérapie. Ainsi, nous avons observé après la thérapie une augmentation d'activité dans le gyrus frontal supérieur gauche, le GTM postérieur droit et le gyrus occipital moyen gauche pour le traitement spécifique aux objets manufacturés et, pour le traitement des végétaux, une augmentation spécifique d'activité au niveau de la jonction pariéto-occipitale gauche.

Ces changements semblent avoir reflété chez la patiente la formation et la consolidation de nouvelles représentations sémantiques pour les items entraînés puisque le niveau d'activité au sein de ces régions corrélait de manière significative avec le score sémantique obtenu par la patiente, aux quatre sessions d'évaluation hors scanner de ses connaissances. Parmi ces zones, on ne peut exclure que le GTM postérieur droit représente les propriétés de mouvement associé aux objets manufacturés (Beauchamp *et al.*, 2002, 2003). En revanche, les autres régions ayant montré des changements d'activité, n'ont pas habituellement été associées à un type de propriété particulier. Il existe donc vraisemblablement des régions cérébrales spécialisées pour la représentation

ou le traitement des connaissances relatives à un domaine, en plus sans doute de régions cérébrales spécialisées pour la représentation et le traitement de propriétés particulières.

En marge de la question du contenu représentationnel des régions d'activité spécifique à une catégorie d'objets, notre première étude IRMf a mis en évidence, chez les sujets sains et chez Madame DL, une observation qui n'avait pas été rapportée jusqu'ici : dans la population féminine en tout cas, le traitement des végétaux engage une activité nettement plus distribuée que celle engagée lors du traitement des animaux ou des objets manufacturés.

A notre connaissance, aucune étude en neuroimagerie n'avait examiné jusqu'à présent la représentation neurale des végétaux par rapport à celle d'autres objets biologiques, comme les animaux. Les études de neuroimagerie sur la représentation neurale des domaines de connaissances ont surtout sélectionné des outils et des animaux dans leurs tâches. Les quelques études qui ont retenu des végétaux (Gerlach *et al.*, 2002 ; Kawashima *et al.*, 2001 ; Moore et Price, 1999 ; Phillips *et al.*, 2002) n'ont par ailleurs pas effectué les contrastes qui permettent d'identifier les aires de traitement différentiel entre les végétaux d'une part, les animaux ou les objets manufacturés d'autre part. En revanche, notre première étude en IRMf nous a permis d'examiner chez des sujets sains et Madame DL, la représentation neurale spécifique aux végétaux par rapport à celle des animaux et des objets manufacturés dans une tâche sémantique de détection d'intrus.

Les données recueillies chez les sujets sains ont révélé une activité largement distribuée pour le traitement des végétaux, qui incluait des régions frontales, temporales, pariétales et occipitales dans les deux hémisphères. Chez Madame DL également, un grand nombre de ces régions se sont révélées fonctionnelles. La découverte d'un réseau spécifique aussi distribué pour le traitement des végétaux par rapport à celui des animaux ou des objets manufacturés peut paraître à première vue surprenante, et ce d'autant que les catégories des végétaux et des animaux ont souvent été altérées ensemble après une lésion cérébrale (Capitani *et al.*, 2003).

Cette observation pourrait-elle être liée à un biais méthodologique ? Nous ne le pensons pas et ce, pour trois raisons.

En premier lieu, l'activité accrue pour les végétaux ne peut être liée à une plus grande difficulté pour ce domaine que pour celui des animaux ou des objets manufacturés dans la tâche de détection d'intrus puisque des performances plafonds ont

été observées chez les sujets sains ainsi que chez Madame DL quel que soit le domaine de connaissances concerné. De même, aucun effet du domaine de connaissances n'a été observé au niveau des temps de réaction. En second lieu, nous pouvons exclure que les différences d'activité puissent refléter des différences de familiarité entre les stimuli des trois domaines de connaissances : cette dernière a été strictement contrôlée au travers des trois domaines, sur base de l'évaluation rapportée par un groupe de sujets sains appariés au genre, à l'âge et au niveau scolaire du groupe de sujets contrôles et à ceux de Madame DL. Enfin, il est difficile d'attribuer cet effet à la présence de faux positifs (des effets déclarés significatifs à tort) dans les cartes d'activation à cause de critères d'analyse trop peu sévères. En effet, dans le groupe des sujets sains, les analyses ont été effectuées avec une procédure « random », une procédure qui ne révèle par définition que les différences d'activité consistantes au travers des sujets. A cela, nous pouvons ajouter qu'un lissage spatial de 4 millimètres a été retenu sur les données, ce qui est relativement faible par rapport à ceux choisis pour d'autres études de groupe.

Par ailleurs, nos données ne sont pas incompatibles avec les quelques études qui, dans la littérature, ont examiné l'activité cérébrale liée au traitement des végétaux (Kawashima *et al.*, 2001 ; Moore et Price, 1999 ; Phillips *et al.*, 2002). Des activités spécifiques dans la région occipitale droite (Kawashima *et al.*, 2001) et dans la région temporale antérieure gauche (Moore et Price, 1999 ; Phillips *et al.*, 2002) ont été rapportées, ce qui est compatible avec nos données.

L'absence, dans ces études, de différence quant à l'étendue des régions de traitement spécifiques aux végétaux et aux animaux pourrait refléter un effet du genre : toutes ces études ont été conduites chez des hommes. Or, un tel effet a été mis en évidence dans la représentation de ce domaine de connaissances chez les sujets sains (Albanese *et al.*, 2002 ; Barbarotto *et al.*, 2002 ; Capitani *et al.*, 1999). Les femmes ont par exemple montré de meilleures performances que les hommes dans des tâches qui impliquent des fruits ou des légumes alors que les hommes montrent de meilleures performances pour les femmes que pour les outils. En revanche, aucun effet du genre n'a été observé pour le traitement d'animaux. Ces phénomènes ont été mis en évidence dans des tâches de fluence sémantique (Capitani *et al.*, 1999) ou de décision d'objets (Barbarotto *et al.*, 2002). Chez les sujets cérébro-lésés également, la majorité des déficits disproportionnés pour les végétaux comparativement aux animaux ont été rapportés chez des hommes (Gainotti, 2005 ; Laiacina *et al.*, 2006). Cette observation

est compatible avec l'hypothèse que la représentation et le traitement des végétaux, chez les hommes, seraient moins distribués que chez les femmes ; en cas de lésion focale, le système de traitement des végétaux pourrait ainsi être davantage affecté et donnerait lieu à un déficit plus important chez les hommes que chez les femmes. Il a d'ailleurs été avancé que les pressions évolutives pourraient avoir influencé différenciellement la représentation de ce domaine de connaissances chez les femmes et les hommes (Laiacina *et al.*, 2006) à cause de la division historique du travail en fonction du genre. Le fait qu'historiquement, la cueillette des végétaux était dévolue aux femmes pourrait avoir donné lieu à une spécialisation neurale pour cette catégorie d'objets chez les femmes.

En définitive, l'observation d'un réseau neuronal plus distribué lorsqu'il est associé au traitement des végétaux que lorsqu'il l'est à celui des animaux, chez les femmes tout au moins, pourrait avoir des implications théoriques importantes pour la question de l'organisation neurale des connaissances sémantiques. Il serait donc utile, dans le futur, de programmer des expériences en IRMf pour établir l'éventuelle reproductibilité de cette observation et tester directement l'hypothèse d'une différence de genre dans la représentation neurale des connaissances relatives aux végétaux.

B. LA REORGANISATION FONCTIONNELLE DU SYSTEME SEMANTIQUE ENDOMMAGE

Les données recueillies dans la littérature sur la réorganisation fonctionnelle des traitements linguistiques et sémantiques chez des sujets cérébro-lésés ont permis de dégager trois principes de réorganisation du système sémantique.

En premier lieu, la réorganisation fonctionnelle des traitements sémantiques engage prioritairement des régions de l'hémisphère gauche impliquées dans les fonctions normales de traitement, ou leurs homologues droits. En effet, les études en neuroimagerie relatives aux processus de réorganisation fonctionnelle des traitements linguistiques chez les patients cérébro-lésés ont mis en évidence un engagement accru dans les deux hémisphères de l'aire de Broca, du cortex pariétal inférieur, du GTS, et du GTM ; le rôle de ces aires pour les traitements linguistiques normaux a été

amplement démontré. Les quelques études sur la réorganisation des traitements sémantiques (Gold et Kertesz, 2000 ; Zahn *et al.*, 2002, 2004) ont révélé des profils d'activation compatibles avec cette hypothèse.

En second lieu, ces études ont suggéré que l'hémisphère droit ne détient pas nécessairement une fonction « mal adaptative » lors de la réorganisation des traitements sémantiques. Les études sur la réorganisation spontanée des traitements linguistiques et sémantiques ont montré que l'hémisphère droit était efficace pour assumer les traitements linguistiques réceptifs, plutôt que productifs (Sharp *et al.*, 2004, Crinion *et al.*, 2005), en cas de lésion étendue (Gold et Kertesz, 2000) ou en phase subaiguë de récupération (Saur *et al.*, 2006).

En troisième lieu, les études d'apprentissage contrôlé chez les sujets sains et cérébro-lésés ont montré que la localisation des changements neuronaux induits par un apprentissage dépend directement de la fonction entraînée. Chez les sujets sains, ces changements étaient prioritairement localisés dans l'hémisphère gauche ; chez les patients aphasiques, ils impliquaient davantage les deux hémisphères. Ainsi, les apprentissages centrés sur l'entraînement d'étiquettes lexicales chez les sujets sains ou cérébro-lésés ont engagé des régions dans l'aire de Broca et le gyrus pariétal inférieur (Cornelissen *et al.*, 2003, 2004 ; Léger *et al.*, 2002 ; Raboyeau *et al.*, 2008) ; les entraînements à la manipulation d'objets manufacturés chez les sujets sains ont impliqué les régions du cortex prémoteur, du GTM postérieur et de l'IPS gauches (Kiefer *et al.*, 2007 ; Weisberg *et al.*, 2007) ; les entraînements syntaxiques chez les patients cérébro-lésés ont engagé des réseaux plus distribués dans les régions temporales moyennes et inférieures (Musso *et al.*, 1999).

Les données qui ont été recueillies au cours de la présente recherche nous conduisent à émettre deux nouvelles hypothèses sur les principes de réorganisation fonctionnelle consécutive à une lésion cérébrale, même si ces hypothèses devraient selon nous faire l'objet d'évaluations systématiques dans le cadre de recherches ultérieures :

- (1) Les profils de réorganisation fonctionnelle du système de traitement sémantique dépendent des fonctions sémantiques déficitaires et, en particulier, des fonctions spécifiques à un domaine de connaissances ;
- (2) La récupération spontanée des connaissances sémantiques et celle induite par un apprentissage intensif n'engagent pas la même redistribution de l'activité cérébrale.

1. La redistribution de l'activité cérébrale dépend des fonctions sémantiques déficitaires

Nos études indiquent que chaque fonction sémantique, qu'elle soit indépendante ou spécifique à un domaine de connaissances, semble avoir des contraintes propres de réorganisation. Comme nous l'avons déjà mentionné, nous avons observé dans le cadre de notre première étude empirique en IRMf, des régions dont l'activité était spécifique à l'un ou l'autre domaine de connaissances. Nous avons trouvé des différences importantes entre Madame DL et le groupe contrôle pour ce qui concerne les régions d'activité associées au traitement de chacun des trois domaines de concepts, ce qui suggère que chaque domaine a ses propres contraintes de réorganisation. Trois types de redistribution de l'activité cérébrale ont été relevés, dont la contribution a varié selon le domaine :

- le maintien d'une activité normale dans des régions de traitement structurellement intactes et spécifiques à un domaine;
- des changements marqués par une augmentation ou une diminution significative d'activité dans des régions structurellement intactes normales de traitement spécifique à un domaine;
- et le recrutement de régions 'supplémentaires' de traitement, qui sont spécifiques à un domaine de connaissances, et qui ne sont pas engagées dans les processus normaux.

Ainsi, les régions impliquées chez Madame DL, dans le traitement spécifique aux concepts d'animaux comprenaient le gyrus occipital inférieur gauche, qui présentait une activité fonctionnelle équivalente à celle du groupe contrôle, des régions préfrontales bilatérales, le GTM antérieur droit et le gyrus occipital moyen gauche, qui présentaient tous une augmentation significative d'activité pour le traitement de ce domaine, ainsi que des aires 'supplémentaires' dans le gyrus lingual gauche et le cuneus droit, non détectées chez aucun des sujets sains de notre groupe contrôle. Une consultation de la littérature nous a appris que les aires supplémentaires chez Madame DL, étaient impliquées chez des sujets sains dans des tâches exigeant un traitement sémantique plus approfondi, comme la dénomination d'images (Chao *et al.*, 1999 ; Martin *et al.*, 1996 ; Perani *et al.*, 1995) ou de sons d'animaux (Tyler *et al.*, 2003). La

réorganisation fonctionnelle de cette fonction semble donc s'être effectuée dans des zones qui sont normalement spécialisées pour le traitement des animaux dans des fonctions sémantiques très proches comme la récupération lexicale à partir d'une image.

Les régions impliquées chez Madame DL pour le traitement spécifique aux concepts d'objets manufacturés incluaient le gyrus frontal moyen droit, le cuneus gauche et le gyrus angulaire gauche, au sein desquels l'activité ne différait pas de manière significative par rapport au groupe contrôle. Des zones fronto-pariétales surtout gauches, au sein desquelles nous observions en revanche une activité accrue par rapport au groupe contrôle, ont également été recrutées. Des aires supplémentaires ont également été observées, dans les gyrus occipitaux supérieur et moyen gauches et le gyrus angulaire droit. Dans la littérature de neuroimagerie chez les sujets sains, ces régions ne semblent pas impliquées dans le traitement spécifique à un domaine mais relèvent plutôt de traitements sémantiques indépendants du domaine de connaissances (Devlin *et al.*, 2002 ; Mummery *et al.*, 1996 ; Vandenberghe *et al.*, 1996).

Enfin, le réseau impliqué chez Madame DL dans le traitement des concepts de végétaux a engagé plusieurs zones frontales, temporales, occipitales et pariétales de chaque hémisphère et ce, d'une manière similaire à ce qui a été observé pour notre groupe contrôle. Trois régions préfrontales gauches ont montré une activité accrue et d'autres régions, principalement droites, ont présenté une moindre activité chez Madame DL que pour notre groupe contrôle. Aucune aire supplémentaire n'a été constatée, ce qui suggère que la redistribution de l'activité au sein des aires épargnées et fonctionnelles du réseau normal suffisait pour assurer le traitement correct des concepts de végétaux pendant la tâche sémantique de détection d'intrus. Le gyrus transverse postérieur gauche et le gyrus fusiforme droit pourraient y avoir contribué puisqu'ils sont restés structurellement intacts chez Madame DL et ont montré une activité fonctionnelle normale.

Les résultats de notre seconde étude en IRMf ont confirmé la spécificité des changements d'activité cérébrale en fonction des domaines à la suite de l'apprentissage de nouvelles connaissances sémantiques. Cet apprentissage a été associé à une augmentation d'activité dans le gyrus frontal supérieur gauche, le GTM postérieur droit et le gyrus occipital moyen gauche dans le cas des objets manufacturés, et à une augmentation d'activité dans la jonction pariéto-occipitale gauche dans le cas des végétaux.

Les résultats de nos deux études en neuroimagerie indiquent ainsi qu'une lésion cérébrale touchant le système de traitement et de représentation sémantiques suscite une redistribution d'activité dans les régions qui ont été épargnées par la lésion, et dont le profil diffère selon le domaine de connaissances considéré. Des études ultérieures devraient être menées en vue de confirmer cette hypothèse, notamment en étudiant des patients qui présentent des caractéristiques différentes de DL aux plans cognitif (déficits sélectifs à l'un ou l'autre domaine), lésionnel (lésions temporales et/ou pariétales) et étiologique (encéphalite herpétique ou AVC).

Nos résultats montrent enfin que les études futures sur la réorganisation fonctionnelle du système sémantique après lésion cérébrale, comme celles relatives à la réorganisation du système linguistique, devraient adopter une approche qui favorise la détection des régions de traitement spécifique à chaque fonction. Ainsi, les études de neuroimagerie sur la réorganisation du système de traitement linguistique devraient sélectionner des tâches permettant d'isoler des composantes linguistiques spécifiques, comme les processus phonologiques ou syntaxiques, plutôt que s'interroger - comme cela a été le cas jusqu'à présent - sur la question de savoir quelles sont les structures impliquées dans la réorganisation linguistique en général. Nous avançons l'hypothèse que, comme dans le cas de la sémantique, les profils de réorganisation fonctionnelle du système linguistique dépendront des composantes linguistiques endommagées.

2. La récupération spontanée des connaissances sémantiques et celle induite par un apprentissage intensif n'engagent pas la même redistribution de l'activité cérébrale

Les profils de redistribution de l'activité cérébrale lors des traitements sémantiques chez Madame DL ont été différents suivant qu'ils aient été évalués à la suite de la récupération spontanée des connaissances sémantiques (Chapitre V) ou après un apprentissage contrôlé et intensif de ces connaissances (Chapitre VI). Dans notre première étude (Chapitre V), par exemple, le traitement des objets manufacturés a révélé une activité spécifique dans une zone « supplémentaire », à savoir le gyrus occipital moyen gauche. Dans la seconde étude (Chapitre VI), les changements d'activité associés à l'acquisition de nouvelles connaissances relatives aux objets

manufacturés ont été localisés dans le GTM postérieur droit, en plus de la région occipitale gauche. Le traitement des végétaux a impliqué, dans la première étude, le gyrus fusiforme droit alors que, dans la seconde, les changements d'activité induits par l'apprentissage de connaissances sémantiques relatives aux végétaux ont concerné la jonction pariéto-occipitale gauche.

L'observation de telles différences, si elle se reproduisait dans des études futures, pourrait avoir des implications importantes, notamment en ce qui concerne la prise en charge des patients cérébrolésés. Cette observation soulève en effet deux questions intéressantes : pourquoi ces différences ? Et celles-ci sont-elles associées à une différence d'efficacité ? Nos données ne nous permettent malheureusement pas d'apporter des éléments décisifs pour répondre à ces questions.

En ce qui concerne la première, il est clair que le contexte et le mode d'apprentissage spontané *versus* contrôlé se différencient sur de multiples dimensions : le caractère plus ou moins explicite de l'apprentissage, la nature des feed-backs, l'apprentissage avec *versus* sans erreur, l'apprentissage intensif ou étalé sur une longue période de temps, la simultanéité ou non des expériences dans les différentes modalités sont autant d'éléments qui pourraient expliquer les différences. Nous ne pouvons, à ce stade, émettre d'hypothèse sur la ou les variables qui auraient pu déterminer celles-ci dans le profil de redistribution des activités cérébrales dans les deux contextes.

En ce qui concerne la seconde question, celle de l'efficacité relative des régions impliquées dans les deux contextes, nous pouvons au moins souligner les points suivants. D'une part, les régions cérébrales engagées chez DL lors du traitement sémantique à la suite de la récupération spontanée de connaissances sémantiques n'ont permis qu'une récupération *partielle* du déficit initial. En d'autres termes, l'implication de ces régions n'a pas permis à la patiente de récupérer entièrement ses capacités sémantiques. D'autre part, toutes les régions engagées lors de l'apprentissage contrôlé correspondaient à des régions normalement activées chez certains sujets sains lors du traitement des mêmes catégories de stimuli et ce, contrairement à ce qui avait été observé après la récupération spontanée (Cf. régions cérébrales « supplémentaires »).

En cela, les modifications neurales observées chez la patiente étaient de même nature que celles observées à la suite d'apprentissages chez les sujets sains : les études de neuroimagerie ont montré, lors d'apprentissages linguistiques et sémantiques chez des sujets sains, des augmentations d'activité dans les régions habituelles de traitement

et de représentation des stimuli familiers appartenant aux mêmes domaines de connaissances.

La question se pose donc de savoir dans quelle mesure les mécanismes de réorganisation induits par des apprentissages spontanés n'auraient pas donné lieu à une réorganisation « mal adaptative », comme on a pu le montrer dans le cadre des études sur la récupération des troubles aphasiques et sémantiques. A titre d'exemple, la récupération complète des habiletés linguistiques n'a été suggérée qu'en cas de restauration de l'activité linguistique normale, essentiellement fronto-temporale gauche, chez des patients aphasiques présentant des lésions variées dans le contexte d'un AVC pendant des tâche de compréhension de phrases (Heiss *et al.*, 1999 ; Saur *et al.*, 2006). Tant que ces structures n'étaient pas fonctionnelles, certaines aires – comme les régions homologues droites – pouvaient compenser mais conduisaient à un déficit linguistique persistant. Sur base de ces données, le recrutement de régions normales de traitement semble conduire à un apprentissage et une récupération plus optimaux. Des études futures, qui mesureraient notamment le transfert des apprentissages à des stimuli de même catégorie mais non entraînés, devraient tenter de répondre à cette question.

Des éléments de réponse à cette question pourraient également être apportés en testant les connaissances sémantiques d'un domaine de connaissances dans des tâches de vérification de propriétés qui exigent la récupération d'informations sémantiques plus variées et plus approfondies que celles nécessaires aux tâches de vérification mot/image qui testent surtout les propriétés sémantiques visuelles.

Les résultats de nos deux études en IRMF suggèrent donc qu'il ne s'agit plus de s'interroger sur le rôle fonctionnel de l'HG *versus* l'HD dans la récupération des fonctions sémantiques (et linguistiques) mais qu'il faut plutôt préciser au sein de chaque hémisphère le statut fonctionnel des différentes régions impliquées dans la réorganisation. A ce propos, il conviendrait notamment de savoir dans quelle mesure les aires dites supplémentaires chez Madame DL ou celles qui ont révélé des changements d'activité après l'apprentissage, sont *nécessaires* pour une récupération optimale des connaissances et habiletés sémantiques.

(1) Pour le traitement des objets manufacturés par exemple, il faudrait comparer les habiletés sémantiques relatives à ce domaine de connaissances chez des patients qui montrent une activité pour cette fonction dans le GTM droit par rapport à ceux qui n'en montrent pas, puisqu'il a été engagé chez Madame DL après

l'apprentissage contrôlé mais qu'il ne l'a pas été de manière plus spontanée. On devrait ainsi pouvoir préciser si le GTM droit, qui est l'homologue de la région normalement engagée dans le traitement des outils et recrutée chez certains sujets sains, est plus efficace pour la récupération de ce domaine que le gyrus occipital moyen gauche qui a été engagé chez Madame DL dans nos deux études en IRMf.

Si le GTM droit était *nécessaire* pour le réapprentissage de ce type de connaissances, nous devrions observer que des patients présentant des lésions dans cette région ne recouvreraient pas spontanément ce type de connaissances ou n'auraient pas les mêmes possibilités de réapprentissage que celles observées chez Madame DL. Si, au contraire, ces patients montraient des possibilités de réapprentissage similaires à celles observées chez Madame DL pour le traitement des objets manufacturés, les études d'activation en neuroimagerie devraient s'attacher à identifier les zones compensatoires impliquées dans ces cas.

Un raisonnement similaire pourrait être suivi pour déterminer le statut fonctionnel de la jonction pariéto-occipitale gauche dans la récupération des connaissances relatives aux végétaux. Enfin, il s'agirait aussi d'évaluer les effets d'apprentissage contrôlé pour le domaine des animaux puisque cela n'a pas été fait dans le cadre de la présente recherche. Une telle évaluation devrait aider à identifier des zones d'efficacité optimale dans la récupération de ce domaine.

(2) Des études complémentaires devraient aussi préciser dans quelle mesure la préservation des aires impliquées dans les traitements sémantiques indépendants du domaine de connaissances (en particulier, la zone angulaire) détermine le profil de réorganisation de ces traitements. Chez Madame DL, la zone angulaire gauche était préservée. A l'inverse, nous avons mentionné que le patient GP, étudié par Gold et Kertesz (2000) et qui présentait une lésion gauche très étendue dans le gyrus angulaire notamment, montrait un transfert complet des activités neuronales dans l'hémisphère droit durant une tâche d'association sémantique portant sur des mots écrits. Ce patient montrait de bonnes capacités de récupération sémantique avec des mots écrits, mais des déficits persistants sur les mots présentés auditivement. Ceci pourrait suggérer que la région angulaire droite est capable de compenser en cas d'atteinte gauche mais uniquement lorsque des stimuli écrits sont concernés. Les données de Zahn *et al.* (2004) vont aussi en ce sens. Leur patient 3 présentait, comme GP, une lésion gauche étendue dans l'angulaire notamment, et montrait des performances inférieures aux sujets

sains dans une tâche de détection auditive d'intrus sémantiques. Ces données suggèrent que la région angulaire gauche serait essentielle pour la réorganisation des habiletés sémantiques lorsque celles-ci sont recrutées dans la modalité auditive. Il serait dès lors intéressant de tester dans des paradigmes similaires à ceux de nos deux études en IRMf, des patients présentant des lésions dans la région angulaire de l'HG ou de l'HD. Si ces patients venaient à bien récupérer de leurs déficits sémantiques, il faudrait examiner les structures capables de compenser en cas d'atteinte angulaire. Si aucun ne venait à récupérer correctement, on pourrait en conclure que la région angulaire gauche ou droite est essentielle pour une récupération optimale des habiletés sémantiques.

C. IMPLICATIONS POUR LA REEDUCATION DES TROUBLES APHASIQUES ET SEMANTIQUES

L'état actuel des connaissances sur les modifications neuronales qui sous-tendent la récupération des capacités sémantiques après lésion ne permet pas encore de savoir quelles régions cérébrales stimuler pour optimiser la récupération de chacune des fonctions, ni quelles procédures de rééducation proposer pour favoriser l'engagement de ces régions. Nous espérons cependant qu'à terme, une meilleure connaissance de ces phénomènes pourra servir au pronostic et à la prise en charge des patients, en proposant des procédures de rééducation qui stimulent des régions compensatoires efficaces.

La seule étude en rééducation de l'anomie (Naeser *et al.*, 2005) qui s'est, à notre connaissance, explicitement inspirée des connaissances sur les mécanismes de réorganisation cérébrale pour définir ses procédures d'apprentissage, offre une illustration prometteuse des bienfaits qu'apportent les rééducations qui sont soutenues par les recherches théoriques. La technique de rééducation proposée par Naeser *et al.* (2005) s'est appuyée sur l'observation d'une hyperactivité mal adaptative dans l'hémisphère droit après une lésion de l'hémisphère gauche affectant le système linguistique (Belin *et al.*, 1996) chez des patients non fluents. L'objectif de la rééducation était d'induire une diminution de cette hyperactivité par une inhibition des aires de l'hémisphère droit. Ils ont ainsi appliqué quotidiennement une stimulation TMS de faible fréquence dans la partie antérieure de l'aire homologue à celle de Broca (1200, 1 Hz-pulses). Une stimulation qui était de faible fréquence, et qui était appliquée

à raison de vingt minutes par jour pendant deux semaines, devait induire l'inhibition de l'hémisphère droit et faciliter ainsi l'implication d'autres régions temporales et pariétales de l'hémisphère gauche, importantes pour la production linguistique. Une amélioration significative des performances en dénomination pour des stimuli entraînés et non entraînés a été observée au terme de ces stimulations chez trois patients. Elle s'est par ailleurs révélée stable chez deux patients deux semaines, deux mois et huit mois après la fin des stimulations TMS.

Même s'il semble encore prématuré d'établir des prédictions précises sur les procédures de rééducation qui favoriseraient l'excitation corticale des régions efficaces dans le contexte des apprentissages sémantiques, nous voudrions malgré tout avancer avec précaution certaines orientations pour les rééducations futures.

Les données que nous avons recueillies suggèrent que les apprentissages intensifs facilitent l'engagement des régions impliquées dans les fonctions normales par rapport aux processus plus spontanés, qui ont également mis en évidence l'engagement d'aires supplémentaires. Cela devrait encourager les thérapeutes à favoriser des entraînements intensifs sur une même fonction plutôt que de diversifier les tâches comme cela a souvent été proposé, tout en veillant à maintenir la motivation des patients. Par exemple, il faudrait peut-être envisager d'entraîner intensivement les objets manufacturés et les végétaux séparément plutôt que d'alterner trop souvent l'entraînement dans ces différents domaines. Ces hypothèses devraient être testées empiriquement.

Il serait également intéressant de tester les effets de stimulations TMS quotidiennes, en vue de préciser si les rééducations sémantiques comportementales pourraient par ailleurs bénéficier des techniques modernes de stimulation magnétique. Il conviendrait par exemple de tester les effets de stimulations à haute fréquence (5 Hz) dans les régions de traitement qui se sont révélées efficaces chez Madame DL, pour accélérer ses capacités de réapprentissage en induisant une augmentation de l'excitabilité corticale dans ces régions. Si nos hypothèses de recherche présentées ci-dessus se vérifiaient, cette stimulation devrait plus particulièrement concerner la région occipitale moyenne gauche pour le traitement des objets manufacturés, la région linguale gauche pour le traitement des animaux, la jonction pariéto-occipitale pour les végétaux ou encore la région angulaire pour les traitements plus généraux.

Enfin, une meilleure connaissance du statut fonctionnel des aires engagées dans la réorganisation fonctionnelle du système de traitement sémantique devrait également avoir une valeur pronostique sur les procédures d'apprentissage à privilégier. Si certaines régions, comme la région angulaire gauche, s'avéraient nécessaires à la récupération de l'une ou l'autre fonction sémantique on pourrait d'emblée prédire les pronostics de récupération en fonction de la localisation des lésions présentées par les patients, et envisager plus rapidement dans ces cas, des stratégies de rééducation palliatives.

En conclusion, nous défendons l'idée qu'une connaissance plus approfondie des modifications cérébrales accompagnant la récupération optimale d'habiletés cognitives après une lésion pourrait conduire à un meilleur pronostic et à une prise en charge plus efficace des patients cérébro-lésés. Une telle connaissance pourrait en effet guider le contenu des rééducations pour stimuler l'engagement des zones de traitement qui se sont révélées efficaces dans la récupération des fonctions sémantiques.

REFERENCES

- Abo, M., Senoo, A., Watanabe, S., Miyano, S., Doseki, K., Sasaki, N., Kobayashi, K., Kikuchi Y., & Yonemoto K. (2004). Language-related brain function during word repetition in post-stroke aphasics. *Neuroreport*, 15, 1891-1894.
- Albanese, E., Capitani, E., Barbarotto, R., & Laiacona, M. (2002). Semantic category dissociations, familiarity and gender. *Cortex*, 36, 733-746.
- Alexander, M. P., Hiltbrunner, B., & Fischer, R. S. (1989). Distributed anatomy of transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*, 46, 885-892.
- Allport, D. A. (1985). Distributed memory, modular subsystems and dysphasia. In S.K., Newman, & R. Epstein (Eds.), *Current perspectives in dysphasia* (pp. 32-60). Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Allred, R. P. & Jones, T. A. (2008). Maladaptive effects of learning with the less-affected forelimb after focal cortical infarcts in rats. *Experimental Neurology*, 210, 172-181.
- Allred, R. P., Maldonado, M. A., Hsu, J. E., & Jones, T. A. (2005). Training the “less-affected” forelimb after unilateral cortical infarcts interferes with functional recovery of the impaired forelimb in rats. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 23, 297-302.
- Annoni, J. M., Khateb, A., Custodi, M. C., Debeauvais, V., Michel, C. M., & Landis, T. (1998). Advantage of semantic language therapy in chronic aphasia: a study of three cases. *Aphasiology*, 12, 1093-1105.
- Arguin, M., Bub, D., Dixon, M., Caille, S., Fontaine, S. (1996). Shape integration and semantic proximity effects in visual agnosia for biological objects: a replication. *Brain and Cognition*, 32, 259-261.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). *The doors and people: a test of visual and verbal recall and recognition*. Bury St. Edmunds, England: Thames Valley Test Company.
- Baddeley, A., & Wilson, B. A. (1994). When implicit learning fails. Amnesia and the problem of error elimination. *Neuropsychologia*, 32, 53-68.

- Badre, D., Poldrack, R. A., Paré-Blagoev, E. J., Insler, R. Z., & Wagner, A. D. (2005). Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*, *47*, 907-918.
- Barbarotto, R., Laiacona, M., Macchi, V., Capitani, E., & Barlow, M. D. (2002). Picture reality decision, semantic categories and gender. A new set of pictures, with norms and an experimental study. *Neuropsychologia*, *40*, 1637-1653.
- Barlow, T. (1877). On a case of double cerebral hemiplegia, with cerebral symmetrical lesions. *British Medical Journal*, *2*, 103-104.
- Barsalou, L. W. (1999). Perceptual symbol systems. *Behavioral and Brain Science*, *22*, 577-660.
- Basso, A., Gardelli, M., Grassi, M. P., & Mariotti, M. (1989). The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. *Cortex*, *25*, 555-566.
- Beauchamp, M. S., Lee, K. E., Haxby, J. V., & Martin, A. (2002). Parallel visual motion processing streams for manipulable objects and human movements. *Neuron*, *34*, 6-7.
- Beauchamp, M. S., Lee, K. E., Haxby, J. V., & Martin, A. (2003). fMRI responses to video and point-light displays of moving humans and manipulable objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *15*, 991-1001.
- Beauchamp, M. S., & Martin, A. (2007). Grounding object concepts in perception and action: evidence from fMRI studies of tools. *Cortex*, *43*, 461-468.
- Bedny, M., Caramazza, A., Grossman, E., Pascual-Leone A., & Saxe, R. (2008). Concepts are more than percepts: the case of action verbs. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 11347-11353.
- Behrmann, M., & Lieberthal, T. (1989). Category-specific treatment of a lexical-semantic deficit: a single case study of global aphasia. *British Journal of Disorders of Communication*, *24*, 281-299.
- Belin, P., Van Eeckhout, P., Zilbovicius, M., Remy, P., Francois, C., Guillaume, S., Chain, F., Rancurel, G., & Samson, Y. (1996). Recovery from nonfluent aphasia after melodic intonation therapy: a PET study. *Neurology*, *47*, 1504-1511.
- Biernaskie, J., & Corbett, D. (2001). Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *The Journal of Neuroscience*, *21*, 5272-5280.

- Binder, J. R., Desai, R. H., Graves, W. W., & Conant, L. L. (2009). Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, *10*, 2-30.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Cox, R. W., Rao, S. M., & Prieto, T. (1997). Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*, *17*, 353-362.
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S. F., Springer, J. A., Kaufman, J. N., & Possing, E. T. (2000). Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cerebral Cortex*, *10*, 512-528.
- Binder, J. R., & Price, C. J. (2001). Functional imaging of language. In R., Cabeza, & A. Kingstone (Eds.), *Handbook of functional neuroimaging of cognition* (pp. 187-251). Cambridge: MIT Press.
- Binkofsky, F., Buccino, G., Posse, S., Seitz, R. J., Rizzolatti, G., & Freund, H. J. (1999). A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 3276-3286.
- Bird, T., Jarvik, G. P., Wood, N. W., Oliveri, M., Bisiach, E., Brighina, F., Piazza, A., & La Bua, V., Buffa, D., & Fierro, B. (2001). rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*, *57*, 1338-1340.
- Blundo, C., Ricci, M., & Miller, L. (2006). Category-specific knowledge deficit for animals in a patient with herpes simplex encephalitis. *Cognitive Neuropsychology*, *23*, 1248-1268.
- Boemio, A., Fromm, S., Braun, A. & Poeppel, D. (2005). Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nature Neuroscience*, *8*, 389-395.
- Bonthoux, F., Berger, C., & Blaye, A. (2004). *Naissance et développement des concepts chez l'enfant. Catégoriser pour comprendre*. Paris: Dunod.
- Bookheimer, S. (2002). Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annual Review of Neuroscience*, *25*, 151-188.
- Boynton, G. M. E., Glover, G. H., & Heeger, D. J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *Journal of Neuroscience*, *16*, 4207-4221.

- Bozeat S, Lambon Ralph, M. A., Patterson, K., Garrard, P., & Hodges, J. R. (2000). Nonverbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38, 1207-1215.
- Bozeat, S., Patterson, K., & Hodges, J. (2004). Relearning object use in semantic dementia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 14, 351-363.
- Breese, E. L., & Hillis, A. E. (2004). Auditory comprehension: is multiple choice really good enough ? *Brain and Language*, 89, 3-8.
- Breier, J. I., Maher, L. M., Novak, B., & Papanicolaou, A. C. (2006). Functional imaging before and after constraint-induced language therapy for aphasia using magnetoencephalography. *Neurocase*, 12, 322-331.
- Brickenkamp, R. (1966). *Le test d2 d'attention concentrée*. Paris: Editest.
- Brighina, F., Bisiach, E., Oliveri, M., Piazza A., La Bua, V., Daniele, O., & Fierro, B. (2003). 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neuroscience Letters*, 336, 131-133.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S. C., Rabe-Hesketh, S., Janot, N., David, A., Mellers, J., Howard, R., & Sham P. (1996). Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magnetic Resonance Medicine*, 35, 261-77.
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 149-186.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6, 433-440.
- Buxbaum, L. J., Schwartz, M. F., Carew, T. G. (1997). The role of semantic memory in object use. *Cognitive Neuropsychology* 14, 219-254.
- Callan, A. M., Callan, D. E., & Masaki, S. (2005). When meaningless symbols become letters: Neural activity change in learning new phonograms. *NeuroImage*, 28, 553-562.
- Calvert, G. A., Brammer, M. J., Morris, R. G., Williams, S. C., King, N., & Matthews, P. M. (2000). Using fMRI to study recovery from acquired dysphasia. *Brain and Language*, 71, 391-399.

- Cao, Y., Vikingstad, E. M., George, K. P., Johnson, A. F., & Welch, K. M. (1999). Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI. *Stroke*, 30, 2331-2340.
- Capitani, E., Laiacona M., Barbarotto, R. (1999). Gender affects word retrieval of certain categories in semantic fluency tasks. *Cortex*, 35, 273–278.
- Capitani, E., Laiacona, M., Mahon, B., & Caramazza, A. (2003). What are the facts of semantic category-specific deficits ? A critical review of the clinical evidence. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 213-261.
- Capitani, E., Laiacona, M., Pagani, R., Capasso, R., Zampetti, P., & Miceli, G. (2009). Posterior cerebral artery infarcts and semantic category dissociations: a study of 28 patients. *Brain*, 132, 965-981.
- Cappa, S. F., Perani, D., Grassi, F., Bressi, S., Alberoni, M., Franceschi, M., Bettinardi, V., Todde, S., & Fazio, F. (1997). A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. *Brain and Language*, 56, 55-67.
- Cappa, S. F., Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., & Fazio, F. (1998). The effects of semantic category and knowledge type on lexical-semantic access: a PET study. *NeuroImage*, 8, 350-359.
- Caramazza, A. (2000). Minding the facts: a comment on Thompson-Schill *et al.*'s "A neural basis for category and modality specificity of semantic knowledge". *Neuropsychologia*, 38, 944-949.
- Caramazza, A. (1997). How many levels of processing are there in lexical access ? *Cognitive Neuropsychology*, 14, 177-208.
- Caramazza, A., Hillis, A. E., Rapp, B. C., & Romani, C. (1990). The multiple semantics hypothesis: multiple confusions ? *Cognitive Neuropsychology*, 7, 161-189.
- Caramazza, A., & Mahon, B. Z. (2003). The organisation of conceptual knowledge: the evidence from category-specific semantic deficits. *Trends in Cognitive Sciences*, 7, 354-361.
- Caramazza, A., & Shelton, J. (1998). Domain-specific knowledge systems in the brain: the animate-inanimate distinction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 1-34
- Cardebat, D., Démonet, J. F., de Boissezon, X., Marie, N., Marié, R. M., Lambert, J., Baron, J. C., & Puel, M. (2003). Behavioral and neurofunctional changes over

- time in healthy and aphasic subjects: a PET language activation study. *Stroke*, 34, 2900-2906.
- Catani, M., Howard, R., Pajevic, S., & Jones, D. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*, 17, 77-94.
- Catani, M., Jones, D., & Ffytche, D. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annales of Neurology*, 57, 8-16.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129, 564-583.
- Chao, L. L., Haxby, J. V., & Martin, A. (1999). Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects. *Nature Neuroscience*, 2, 913-919.
- Chao, L. L., & Martin, A. (2000). Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *NeuroImage*, 12, 478-484.
- Chao, L. L., Weisberg, J., & Martin, A. (2002). Experience-dependent modulation of category-related cortical activity. *Cerebral Cortex*, 12, 545-551.
- Chertkow, H., Bub, D., Deaudon, C., & Whitehead, V. (1997). On the status of object concepts in aphasia. *Brain and Language*, 58, 203-232.
- Cohen, J. D., Perstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-607.
- Cornelissen, K., Laine, M., Tarkiainen, A., Jarvensivu, T., Martin, N., & Salmelin, R. (2003). Adult brain plasticity elicited by anomia treatment. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 444-461.
- Cornelissen, K., Laine, M., Renvall, K., Saarinen, T., Martin, N., & Salmelin, R. (2004). Learning new names for new objects: cortical effects as measured by magnetoencephalography. *Brain and Language*, 89, 617-622.
- Cossu, G., da Prati, E., & Marshall, J. C. (1995). Deep dyslexia and the right hemisphere hypothesis: Spoken and written language after extensive left hemisphere lesion in a 12-year-old boy. *Cognitive Neuropsychology*, 12, 391-407.

- Crawford, J. R., & Garthwaite, P. H. (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, J. R., & Howell, D. C. (1998). Comparing an individual's test score against norms derived from small samples. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 482-486.
- Cree, G. C., & McRae, K. (2003). Analyzing the factors underlying the structure and computation of the meaning of chipmunk, cherry, chisel, cheese, and cello (and many other such concrete nouns). *Journal of Experimental Psychology: General*, 132, 163-201.
- Creem-Regehr, S. H., & Lee, J. N. (2005). Neural representations of graspable objects: are tools special ? *Cognitive Brain Research*, 22, 457-469.
- Crinion, J., & Price, C. J. (2005). Right anterior superior temporal activation predicts auditory sentence comprehension following aphasic stroke. *Brain*, 128, 2858-2871.
- Crosson, B., McGregor, K., Gopinath, K. S., Conway, T. W., Benjamin, M., Chang, Y. L., Moore, A. B., Raymer, A. M., Briggs, R. W., Sherod, M. G., Wierenga, C. E., & White, K. D. (2007). Functional MRI of language in aphasia: a review of the literature and the methodological challenges. *Neuropsychological Review*, 17, 157-177.
- Crosson, B., Moore, A. B., Gopinath, K., White, K. D., Wierenga, C. E., Gaiefsky, M. E., Fabrizio, K., Peck, K. K., Solotysik, D., Milsted, C., Briggs, R. W., Conway, T. W., & Rothi, L. J. G. (2005). Role of the right and left hemispheres in recovery of function during treatment of intention in aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 392-406.
- Crutch, S. J., & Warrington, E. K. (2003). The selective impairment of fruit and vegetable knowledge: a multiple processing channels account of fine-grain category specificity. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 355-372.
- Damasio, A. R. (1989). The brain binds entities and events multiregional activation from convergence zone. *Neural Computation*, 1, 123-132.
- Damasio, A. R., & Damasio, H. (1994). Cortical systems for retrieval of concrete knowledge: the convergence zone framework. In C., Koch (Eds.), *Large-scale neuronal theories of the brain* (pp. 61-74). Cambridge, MA: MIT Press.

- Damasio, H. (1991). Neuroanatomical correlates of the aphasias. In M. T., Sarno (Eds.), *Acquired aphasia* (pp. 45-71). San Diego, CA: Academic Press.
- Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., & Damasio, A. R. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*, 92, 179-229.
- Davis, C. H., & Harrington, G. (2006). Intensive semantic intervention in fluent aphasia study with fMRI. *Aphasiology*, 20, 59-83.
- de Boissezon, X., Demonet, J. F., Puel, M., Marie, N., Raboyeau, G., Albucher, J. F., Chollet, F., & Cardebat, D. (2005). Subcortical aphasia - a longitudinal PET study. *Stroke*, 36, 1467-1473.
- DeGutis, J. M., Bentin, S., Robertson, L. C., & D'Esposito, M. (2007). Functional plasticity in ventral temporal cortex following cognitive rehabilitation of a congenital prosopagnosic. *Journal of Cognitive Neuroscience* 19, 1790-1802.
- DeLeon, J., Gottesman, R. F., Kleinman, J. T., Newhart, M., Davis, C., Heidler-Gary, J., Lee, A., & Hillis, A. E. (2007). Neural regions essential for distinct cognitive processes underlying picture naming. *Brain*, 130, 1408-1422.
- Demb, J. B., Desmond, J. E., Wagner, A. D., Vaidya, C. J., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1995). Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: A functional MRI study of task difficulty and process specificity. *Journal of Neuroscience*, 15, 5870-5878.
- 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.
- Démonet, J. F., Price, C., Wise, R., & Frackowiak, R. S. J. (1994). Differential activation of right and left posterior sylvian regions by semantic and phonological tasks: a positron-emission tomography study in normal human subjects. *Neuroscience Letters*, 182, 25-28.
- Démonet, J. F., Thierry, G. & Cardebat, D. (2005). Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiological Reviews*, 85, 49-95.
- de Partz, M. P., Bilocq, V., de Wilde, V., Seron, X., & Pillon, A. (2001). *LEXIS. Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique*. Marseille: Solal.
- de Renzi, E. & Vignolo, L. (1962). The Token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85, 665-678.

- Devlin, J. T., Matthews, P. M., & Rushworth, M. F. S., (2003). Semantic processes in the left inferior prefrontal cortex: a combined functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *Cognitive Neuroscience*, 15, 71-84.
- Devlin, J. T., Moore, C. J., Mummery, C. J., Gorno-Tempini, M. L., Phillips, J. A., Noppeney, U., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J., & Price, C. J. (2002a). Anatomic constraints on cognitive theories of category specificity. *NeuroImage*, 15, 675-685.
- Devlin, J. T., Rushworth, M. F., & Matthews, P. M. (2005). Category-related activation for written words in the posterior fusiform is task specific. *Neuropsychologia*, 43, 67-74.
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E., Matthews, P. M., & Tyler, L. K. (2000) Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage*, 11, 589-600.
- Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Moss, H. E., Fadili, M. J., & Tyler, L.K. (2002b). Is there an anatomical basis for category-specificity ? Semantic memory studies in PET and fMRI. *Neuropsychologia*, 40, 54-75.
- Donoghue, J. P., Hess, G., Sanes, J. (1996). Substrates and mechanisms for learning in motor cortex. In: Bloedel, J. R., Ebner, T. J., Wise, S. P., editors. Acquisition and mechanisms for learning in motor cortex. Cambridge (MA): MIT Press, p363-86.
- Doesborgh, S. J. C., Van de Sandt-Koenderman, W. M. E., Dippel, D. W. J., Van Harskamp, F., Koudstaal, P. J., & Visch-Brink, E. G. (2002). The impact of linguistic deficits on verbal communication. *Aphasiology*, 16, 413-423.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U. & May, A. (2004). Changes in grey matter induced by training. *Nature*, 427, 311-312.
- Draganski, B., & May, A. (2008). Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behavioural Brain Research*, 192, 137-142.
- Drew, R. L., & Thompson, C. K. (1999). Model-based semantic treatment for naming deficits in aphasia. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 42, 972-989.
- Duffau, H., Gatinol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., & Capelle, L. (2005). New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic

- system: a study using cortico-subcortical electrostimulations, *Brain*, 128, 797-810.
- Duffau, H. (2006). Brain plasticity: from pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13, 885-897.
- Duffau, H. (2008a). The anatomo-functional connectivity of language revisited new insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*, 46, 927-934.
- Duffau, H., Leroy, M., & Gatignol, P. (2008b). Cortico-subcortical organization of language networks in the right hemisphere: an electrostimulation study in left-handers. *Neuropsychologia*, 46, 3197-3209.
- Evans, J. J., Wilson, B. A., Schuri, U., Andrade, J., Baddeley, A., Bruna, O., Canavan, T., Della Sala, S., Green, R., Laaksonen, R., Lorenzi, L., & Taussik, I. (2000). A comparison of "errorless" and "trial-and-error" learning methods for teaching individuals with acquired memory deficits. *Neuropsychological Rehabilitation*, 10, 67-101.
- Farah, M. J., & Rabinowitz, C. (2003). Genetic and environmental influences on the organisation of semantic memory in the brain: is "living things" an innate category ? *Cognitive Neuropsychology*, 20, 401-408.
- Farah, M. J., & McClelland, J. L. (1991). A computational model of semantic memory impairment: modality-specificity and emergent category specificity. *Journal of Experimental Psychology: General*, 120, 339-357.
- Fernandez, B., Cardebat, D., Demonet, J. F., Joseph, P. A., Mazaux, J. M., Barat, M., & Allard, M., (2004). Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke*, 35, 2171-2176.
- Fiez, J. A., Tallal, P., Raichle, M. E., Miezin, F. M., Katz, W. F., Petersen, S. E. (1995). PET studies of auditory and phonological processing: effects of stimulus characteristics and task demands. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7, 357-375.
- Frackowiak, R. S. J. (1997). The cerebral basis of functional recovery. In R. S. J., Frackowiak, K. J., Friston, C. D., Frith, R. T., Dolan, & J. C., Mazziotta (Eds.), *Human brain function*. (pp. 275-299). San Diego: Academic Press.
- Francis, D. R., Riddoch, M. J., & Humphreys, G. W. (2002). 'Who's that girl ?' Prosopagnosia, person-based semantic disorder, and the reacquisition of face identification ability. *Neuropsychological Rehabilitation*, 12, 1-26.

- Fridriksson, J., & Morrow, L. (2005). Cortical activation and language task difficulty in aphasia. *Aphasiology*, *19*, 239-250.
- Fridriksson, J., Morrow-Odom, L., Moser, D., Fridriksson, A., & Baylis, G. (2006). Neural recruitment associated with anomia treatment in aphasia. *NeuroImage*, *32*, 1403-1412.
- Fridriksson, J., Moser, D., Bonilha, L., Morrow-Odom, K. L., Shaw, H., Fridriksson, A., Baylis, G. C., & Rorden, C. (2007). Neural correlates of phonological and semantic-based anomia treatment in aphasia. *Neuropsychologia*, *45*, 1812-1822.
- Friederici, A. D., Opitz, B. & von Cramon, D. Y. (2000). Segregating semantic and syntactic aspects of processing in the human brain: an fMRI investigation of different word types. *Cerebral Cortex*, *10*, 698–705.
- Gainotti, G., Almonti, S., Di Betta, A. M., & Silveri, M. C. (1998). Retrograde amnesia in a patient with retrosplenial tumour. *Neurocase*, *4*, 519-526.
- Gainotti, G. (2000). What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: a review. *Cortex*, *36*, 539-559.
- Gainotti, G. (2002). The relationships between anatomical and cognitive locus of lesion in category-specific disorders. In G. W., Humphreys, & E. M. E., Forde (Eds.), *Category-specificity in brain and mind* (pp. 403-426). Hove: Psychology Press.
- Gainotti, G. (2005). The influence of gender and lesion location on naming disorders for animals, plants and artifacts. *Neuropsychologia*, *43*, 1633-1644.
- Gallese, V., & Lakoff, G. (2005). The brain's concepts : the role of the sensory motor system in conceptual knowledge. *Cognitive Neuropsychology*, *22*, 455-479.
- Gauthier, I., Anderson, A. W., Tarr, M. J., Skudlarski, P., & Gore, J. C. (1997). Levels of categorization in visual recognition studied using functional magnetic resonance imaging. *Current Biology*, *7*, 645-651.
- Gauthier, L. V., Taub, E., Perkins, C., Ortmann, M., Mark, V. W. & Uswatte, G. (2008). Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. *Stroke*, *39*, 1520-1525.
- Gazzaniga, M. S., & Sperry, R. W. (1967). Language after section of the cerebral commissures. *Brain*, *90*, 131-148.

- Gerlach, C. (2007). A review of functional imaging studies on category specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *19*, 296-314.
- Gerlach, C., Law, I., & Paulson, O. B. (2002). When action turns into words. activation of motor-based knowledge during categorization of manipulable objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *14*, 1230-1239.
- Gold, B. T., & Kertesz, A. (2000). Right hemisphere semantic processing of visual words in an aphasic patient: an fMRI study. *Brain and Language*, *73*, 456-465.
- Gorno-Tempini, M. L., Cipolotti, L., & Price, C. J. (2000). Category differences in brain activation studies: where do they come from ? *Proceedings of the Royal Society London*, *267*, 1253-1258.
- Gorno-Tempini, M. L., Price, C. J., Josephs, O., Vandenberghe, R., Cappa, S. F., Kapur, N., & Frakowiak, J. S. J. (1998). The neural systems sustaining face and proper-name processing. *Brain*, *121*, 2103-2118.
- 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.
- Gowers, W.R. (1887). Lectures on the diagnosis of diseases of the brain. London: Churchill.
- Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Ponto, L. L. B., Hichwa, R. D., & Damasio, A. R. (2001). A role for left temporal pole in the retrieval of words for unique entities. *Human Brain Mapping*, *13*, 199-212.
- Grabowski, T. J., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G. E., Ponto, L. L. B., Watkins, G. L., & Hichwa, R. D. (2003). Residual naming after damage to the left temporal pole: a PET activation study. *NeuroImage*, *19*, 846-860.
- Grezes, J., & Decety, J. (2001). Functional anatomy of execution, mental simulation, observation, and verb generation of actions: a meta-analysis. *Human Brain Mapping*, *12*, 1-19.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, *10*, 14-23.
- Gronholm, P., Rinne, J. O., Vorobyev, V., & Laine, M. (2005). Naming of newly learned objects: a PET activation study. *Cognitive Brain Research*, *25*, 359-371.

- Grossman, M., Koenig, P., DeVita, C., Glosser, G., Alsop, D., Detre, J., & Gee, J. (2002). The neural basis for category-specific knowledge: an fMRI study. *NeuroImage*, 15, 936-948.
- Handy, T. C., Grafton, S. T., Shroff, N. M., Ketay, S., & Gazzaniga, M. S. (2003). Graspable objects grab attention when the potential for action is recognized. *Nature Neuroscience*, 6, 421-427.
- Hart, J., & Gordon, B. (1990). Delineation of single-word semantic comprehension deficits in aphasia, with anatomical correlations. *Annals of Neurology*, 27, 226-231.
- Hart, J., Berndt, R. S., & Caramazza, A. C. (1985). Category-specific naming deficit following cerebral infarction. *Nature*, 316, 439-440.
- Heilman, K. M., Bowers, D., Watson, R. T., Day, A., Valenstein, E., Hammond, E., & Duara, R. (1990). Frontal hypermetabolism and thalamic hypometabolism in a patient with abnormal orienting and retrosplenial amnesia. *Neuropsychologia*, 28, 161-169.
- Heiss, W. D., Kessler, J., Thiel, A., Ghaemi, M., & Karbe, H. (1999). Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Annals of Neurology*, 45, 430-438.
- Heiss, W. D., & Thiel, A. (2006). A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain and Language*, 98, 118-123.
- Heit, E. (1994). Models of the effects of prior knowledge on category learning. *Journal of experimental psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 20, 1264-1282.
- Henson, R. (2003). Neuroimaging studies of priming. *Progress in Neurobiology*, 70, 53-81.
- Henson, R. N. A., Cansino, S., Herron, J. E., Robb, W. G. K., & Rugg, M. D. (2003). A familiarity signal in human anterior medial temporal cortex ? *Hippocampus*, 13, 259-262.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 131-138.
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92, 67-99.

- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature*, 8, 393-402.
- Hillis, A. E., & Caramazza, A. (1994). Theories of lexical processing and rehabilitation of lexical deficits. In M. J. Riddoch & G. W. Humphreys (Eds.), *Cognitive Neuropsychology and Cognitive Rehabilitation* (pp. 449-484). Hove: Lawrence Erlbaum.
- Hillis, A. E., Rapp, B. C., Romani, C., & Caramazza, A. (1990). Selective impairment of semantics in lexical processing. *Cognitive Neuropsychology*, 7, 191-243.
- Hodges, J. R., Graham, N., & Patterson, K. (1995). Charting the progression in semantic dementia: implications for the organisation of semantic memory. *Memory*, 3, 463-495.
- Hodges, J. R., Patterson, K., Oxbury, S., & Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783-1806.
- Horwitz, B., Rumsey, J. M., & Donohue, B. C. (1998). Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Neurobiology*, 95, 8939-8944.
- Howard, D., Patterson, K., Franklin, S., Orchard-Lisle, V., & Morton, J., (1988). Treatment of word retrieval deficits in aphasia. A comparison of two therapy methods. *Brain*, 108, 817-829.
- Howard, D., & Patterson, K. (1992). *Pyramids and Palm Trees: a test of semantic access from pictures and words*. Bury St Edmunds, Suffolk: Thames Valley Publishing Company.
- Hsu, J. E., & Jones, T. A. (2006). Contralesional neural plasticity and functional changes in the less-affected forelimb after large and small cortical infarcts in rats. *Experimental Neurology* 201, 479-494.
- Hulten, A., Vihla, M., Laine, M., & Salmelin, R. (2008). Accessing newly learned names and meanings in the native language. *Human Brain Mapping*, 30, 976-989.
- Hummel F, Gandiga P, & Celnik P. (2005a). Effects of noninvasive cortical stimulation (tDCS) of the intact hemisphere in patients with chronic stroke on (I) functional motor tasks of the paretic hand. *NeuroImage*, 26, S34.

- Hummel F, Celnik P, & Floel, A. (2005b). Effects of noninvasive cortical stimulation (tDCS) of the intact hemisphere in patients with chronic stroke on (II) interhemispheric inhibition. *NeuroImage*, 26, S34.
- Humphreys, G. W., & Forde, E. M. E. (2001). Hierarchies, similarity, and interactivity in object recognition: “category-specific” neuropsychological deficits. *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 453-476.
- Humphries, C., Binder, J. R., Medler, D. A., & Liebenthal, E. (2007). Time course of semantic processes during sentence comprehension: an fMRI study. *NeuroImage*, 36, 924-932.
- Hunkin, N. M., Squires, E. J., Aldrich, F. K., & Parkin, A. J. (1998a). Errorless learning and the acquisition of word processing skills. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8, 433-449.
- Hunkin, N. M., Squires, E. J., Parkin, A. J., & Tidy, J. A. (1998b). Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory ? *Neuropsychologia*, 36, 25-36.
- Indefrey, P., & Levelt, W. J. (2004). The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*, 92, 101–144.
- James, W. (1890). The principles of psychology, 1, 216.
- Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2006). Semantic impairment in stroke aphasia versus semantic dementia: a case-series comparison. *Brain*, 129, 2132-2147.
- Joanisse, M. F., & Gati, J. S. (2003). Overlapping neural regions for processing rapid temporal cues in speech and nonspeech signals. *NeuroImage*, 19, 64-79.
- Johnson-Frey, S. H. (2003). What’s so special about human tool use ? *Neuron*, 39, 201-204.
- Johnson-Frey, S. H. (2004). The neural bases of complex tool use in humans. *Trends in Cognitive Sciences*, 8, 71-78.
- Jones, T. A., Chu, C. J., Grande, L. A., & Gregory, A. D. (1999). Motor skills training enhances lesion-induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. *The journal of Neuroscience*, 19, 10153-10163.
- Joseph, J. E. (2001). Functional neuroimaging studies of category specificity in object recognition: a critical review and meta-analysis. *Cognitive Affective Behavioral Neuroscience*, 1, 119-136.

- Juilland, A., Brodin, B., & Davidovitch, C. (1970). *Frequency dictionary of French words*. The Hague: Mouton.
- Kable, J. W., Kan, I. P., Wilson, A., Thompson-Schill, S. L., & Chatterjee, A. (2005). Conceptual representations of action in the lateral temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17, 1855-1870.
- Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17, 4302-4311.
- Kapur, N., Barker, S., Burrows, E. H., Ellison, D., Brice, J., Illis, L. S., Scholey, K., Colbourn, C., Wilson, B., & Loates, M. (1994). Herpes simplex encephalitis – long-term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57, 1334-1342.
- Karbe, H., Thiel, A., Weber-Luxenburger, G., Herholz, K., Kessler, J., & Heiss, W. D. (1998). Brain plasticity in poststroke aphasia: what is the contribution of the right hemisphere ? *Brain and Language*, 64, 215-230.
- Kawashima, R., Hatano, G., Oizumi, K., Sugiura, M., Fukuda, H., Itoh, K., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., & Kojima, S. (2001). Different neural systems for recognizing plants, animals, and artifacts. *Brain Research Bulletin*, 54, 313-317.
- Kay, J., & Hanley, J. R. (1999). Person-specific knowledge and knowledge of biological categories. *Cognitive Neuropsychology*, 16, 171-180.
- Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Fathy, N., & Rothwell, J. C. (2005). Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 65, 466-468.
- Kellenbach, M. L., Brett, M., & Patterson, K. (2003). Actions speak louder than functions: the importance of manipulability and action in tool representation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 30-46.
- Kelly, A. M. C., & Garavan, H. (2005). Human functional neuroimaging of brain changes associated with practice. *Cerebral Cortex*, 15, 1089-1102.
- Kertesz, A., Sheppard, A., & MacKenzie, R. (1982). Localization in transcortical sensory aphasia. *Archives of Neurology*, 39, 475-478.
- Kessels, R., Boekhorst, S., & Postma, A. (2005). The contribution of implicit and explicit memory to the effects of errorless learning: a comparison between

- young and older adults. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11, 144-151.
- Kiefer, M., Sim, E. J., Liebich, S., Hauk, O., & Tanaka, J. (2007). Experience-dependent plasticity of conceptual representations in human sensory-motor areas. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 525-542.
- Kiran, S., & Thompson, C. K. (2003). The role of semantic complexity in treatment of naming deficits: training semantic categories in fluent aphasia by controlling exemplar typicality. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 46, 773-787.
- Kleim, J. A., Barbay, S., Cooper, N. R., Hogg, T. M., Reidel, C. N., Remple, M. S., *et al.* (2002). Motor learning dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77, 63-77.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 51, 225-239.
- Koechlin, E., Corrado, G., Pietrini, P., & Grafman, J. (2000). Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97, 7651-7656.
- Komitova, M., Zhao, L. R., Gido, G., Johansson, B. B., & Eriksson, P. (2005). Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesioninduced subventricular zone activation in the adult rat. *European Journal of Neuroscience*, 21, 2397-2405.
- Kronbichler, M., Hutzler, F., Wimmer, H., Mair, A., Staffen, W., & Ladurner, G. (2004). The visual word form area and the frequency with which words are encountered: evidence from a parametric fMRI study. *NeuroImage*, 21, 946-953.
- Laiacona, M., Barbarotto, R., & Capitani, E. (1993). Perceptual and associative knowledge in category specific impairment of semantic memory: a study of two cases. *Cortex*, 29, 727-740.
- Laiacona, M., Barbarotto, R., & Capitani, E. (2005). Animals recover but plant life knowledge is still impaired 10 years after herpetic encephalitis: the long-term follow-up of a patient. *Cognitive Neuropsychology*, 22, 78-94.
- Laiacona, M., Capitani, E., & Barbarotto, R. (1997). Semantic category dissociations: a longitudinal study of two cases. *Cortex*, 33, 441-461.

- Lambert, J. (1999). Thérapie du manque du mot. In Azouvi, P., Perrier, D., & Van der Linden, M. (Eds.), *La rééducation en neuropsychologie: Etudes de cas* (pp. 41-69). Marseille: Solal.
- 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. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 61-76.
- Lappe, C., Herholz, S. C., Trainor, L. J., & Pantev, C. (2008). Cortical plasticity induced by short-term unimodal and multimodal musical training. *The Journal of Neuroscience*, 28, 9632-9639.
- Le Dorze, G., Boulay, N., Gaudreau, J., & Brassard, C. (1994). The contrasting effects of a semantic versus a formal-semantic technique for the facilitation of naming in a case of anomia. *Aphasiology*, 8, 127-141.
- Leff, A., Crinion, J., Scott, S., Turkheimer, F., Howard, D., & Wise, R. (2002). A physiological change in the homotopic cortex following left posterior temporal lobe infarction. *Annals of Neurology*, 51, 553-558.
- Léger, A., Démonet, J. F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., Boulanouar, K., & Cardebat, D. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: An fMRI study. *NeuroImage*, 17, 174-183.
- Léonard, B., de Partz, M. P., Grandin, C., & Pillon, A. (2009). Category-specific reorganization of semantic processing after extensive damage to the left temporal lobe. *NeuroImage*, 45, 572-586.
- Léonard, B., Pillon, A., & de Partz, M. P. (2008). Reacquisition of semantic knowledge by errorless learning in a patient with a semantic deficit and anterograde amnesia. *Aphasiology*, 22, 447-488.
- Levelt, W. J. M., Praamstra, P., Meyer, A. S., Helenius, P., & Salmelin, R. (1998). A MEG study of picture naming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 553-567.
- Levelt, W. J. M., Roelofs, A., & Meyer, A. (1999). A theory of lexical access in speech production. *Behavioural and Brain Sciences*, 22, 1-38.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 20, 878-886.

- Lewis, J. W. (2006). Cortical networks related to human use of tools. *The Neuroscientist*, 12, 211-231.
- Lewis, J. W., Brefczynski, J. A., Phinney, R. E., Janik, J. J., & DeYoe, E. A. (2005). Distinct cortical pathways for processing tool versus animal sounds. *Journal of Neuroscience*, 25, 5148-5158.
- Lichtheim, L. (1885). On aphasia. *Brain*, 7, 433-484.
- Liebenthal, E., Binder, J. R., Spitzer, S. M., Possing, E. T., & Medler, D. A. (2005). Neural substrates of phonemic perception. *Cerebral Cortex*, 15, 1621-1631.
- Lierpert, J., Bauder, H., Miltner, W. H. R., Taub, E., & Weiller, C. (2000). Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans. *Stroke*, 31, 1210-1216.
- Liepert, J., Miltner, W. H. R., Bauder, H., Sommer, M., Dettmers, C., Taub, E., & Weiller, C. (1998). Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neuroscience Letters*, 250, 5-8.
- Liepert, J., Uhde, I., Graf, S., Leidner, O., & Weiller, C. (2001). Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *Journal of Neurology*, 248, 315-321.
- Luzzatti C, & Davidoff, J. (1994). Impaired retrieval of object-color knowledge with preserved color naming. *Neuropsychologia*, 32, 1-18.
- McRae, K., de Sa, V.R., & Seidenberg, M. S. (1997). On the nature and scope of featural representations of word meaning on the nature and scope of featural representations of word meaning. *Journal of Experimental Psychology : General*, 126, 99-130.
- Mahon, B. Z., & Caramazza, A. (2003). Constraining questions about the organisation and representation of conceptual knowledge. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 433-450.
- Mandler, J. M., & McDonough, L. (1993). Concept formation in infancy. *Cognitive Development*, 8, 291-318.
- Marsh, E. B., & Hillis, A. E. (2006). Recovery from aphasia following brain injury: the role of reorganization. *Progress in Brain Research*, 157, 143-156.
- Martin, A. (2007). The representation of object concepts in the brain. *Annual Review of Psychology*, 58, 25-45.

- Martin, R. C. (2003). Language processing: Functional organization and neuroanatomical basis. *Annual Review of Psychology*, 54, 55-89.
- Martin, A., & Chao, L. L. (2001). Semantic memory and the brain: structure and processes. *Current Opinion in Neurobiology*, 11, 194-201.
- Martin, A, Haxby, J. V, Lalonde, F. M, Wiggs, C. L., & Ungerleider, L. G. (1995). Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science*, 270, 102-105.
- Martin A., Ungerleider L. G., & Haxby J. V. (2000). Category-specificity and the brain: the sensory-motor model of semantic representations of objects. In Gazzaniga, M. S. (Eds.), *The New Cognitive Neurosciences*, Cambridge: MIT Press 1023-1036.
- Martin, A., Wiggs, C. L., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1996). Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature*, 379, 649-652.
- Mechelli, A., Josephs, O., Lambon Ralph, M. A., McClelland, J. L., & Price, C. J. (2007). Dissociating stimulus-driven semantic and phonological effect during reading and naming. *Human Brain Mapping*, 28, 205-217.
- Mechelli, A., Sartori, G., Orlandi, P., & Price, C. J. (2006). Semantic relevance explains category effects in medial fusiform. *NeuroImage*, 30, 992-1002.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Obleser, J., Assadollahi, R., Djundja, D., Barthel, G., & Rockstroh, B. (2006). Brain regions essential for improved lexical access in an aged aphasic patient: a case report. *BMC Neurology*, 6, 1-10.
- Meinzer, M., Flaisch, T., Breitenstein, C., Wienbruch, C., Elbert, T., & Rockstroh, B. (2008). Functional re-recruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*, 39, 2038-2046.
- Meinzer, M., Obleser, J., Flaisch, T., Eulitz, C., & Rockstroh, B. (2007). Recovery from aphasia as a function of language therapy in an early bilingual patient demonstrated by fMRI. *Neuropsychologia*, 45, 1247-1256.
- Metzler, C. (2001). Effects of left frontal lesions on the selection of context-appropriate meanings. *Neuropsychology*, 15, 315-328.
- Miceli, G., Capasso, R., Daniele, A., Esposito, T., Magarelli, M., & Tomaiulo, F. (2000). Selective deficit for people's names following left temporal damage: an

impairment of domain-specific conceptual knowledge. *Cognitive Neuropsychology*, 17, 489-516.

Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 167-202.

Moore, C. J., & Price, C. J. (1999). A functional neuroimaging study of the variables that generate category-specific object processing differences. *Brain*, 122, 943-962.

Morris, R., Petrides, M., Pandya, D. N. (1999). Architecture and connections of retrosplenial area 30 in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *European Journal of Neuroscience*, 11, 2506-2518.

Mummery, C. J., Patterson, K., Hodges, J. R., & Wise, R. J. S. (1996). Generating 'tiger' as an animal name or a word beginning with T: differences in brain activation. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*, 263, 989-995.

Mummery, C. J., Patterson, K., Wise, R. J., Vandenberg, R., Price, C. J., & Hodges, J. R. (1999). Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain*, 122, 61-73.

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. *Annals of Neurology*, 47, 36-45.

Murata, Y., Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. & Yamane, S. (2008). Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 99, 773-786.

Musso, M., Weiller, C., Kiebel, S., Muller, S. P., Bulau, P., & Rijntjes, M. (1999). Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*, 122, 1781-1790.

Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Kobayashi, M., Theoret, H., Fregni, F., Maria-Tormos, J., Kurland, J., Doron, K. W. & Pascual-Leone, A. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, 93, 95-105.

Narain, C., Scott, S., Wise, R. J. S., Rosen, S., Leff, A., Iversen, S. D., & Matthews, P. M. (2003). Defining a left-lateralized response specific to intelligible speech using fMRI. *Cerebral Cortex*, 13, 1362-1368.

- Nickels, L. (2002). Therapy for naming disorders: revisiting, revising and reviewing. *Aphasiology*, *16*, 935-979.
- Nickels, L., & Best, W. (1996a). Therapy for naming disorders (part 1). Principles, puzzles and progress. *Aphasiology*, *10*, 21-47.
- Nickels, L., & Best, W. (1996b). Therapy for naming disorders (part 2). Specifics, surprises and suggestions. *Aphasiology*, *10*, 109-136.
- 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., Price, C. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2005). Reading skills after left anterior temporal lobe resection: an fMRI study. *Brain*, *128*, 1377-1385.
- Noppeney, U., Price, C. J., Penny, W. D., & Friston, K. J. (2006). Two distinct neural mechanisms for category-selective responses. *Cerebral Cortex*, *16*, 437-445.
- Nudo, R. J., & Milliken, G. W. (1996). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *75*, 2144-2149.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy Science*, *87*, 9868-9872.
- Ohya, M., Senda, M., Kitamura, S., Ishii, K., Mishina, M., & Terashi, A. (1996). Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke*, *27*, 897-903.
- Okada, T., Tanaka, S., Nakai, T., Nishizawa, S., Inui, T., Sadato, N., Yonekura, Y., & Konishi, J. (2000). Naming of animals and tools: a functional magnetic resonance imaging study of categorical differences in the human brain areas commonly used for naming visually presented objects. *Neuroscience Letters*, *296*, 33-36.
- Oliver, R T, & Thompson-Schill, S. L. (2003). Dorsal stream activation during retrieval of object size and shape. *Cognitive, Affective and Behavioural Neuroscience*, *3*, 309-322.

- Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y. (2007). The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain*, *130*, 1718-1731.
- Orfanidou, E., Marslen-Wilson, W. D., & Davis, M. H. (2006). Neural response suppression predicts repetition priming of spoken words and pseudowords. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *18*, 1237-1252.
- Parkin, A. J., Hunkin, N. M., & Squires, E. J. (1998). Unlearning John Major: the use of errorless learning in the reacquisition of proper names following herpes simplex encephalitis. *Cognitive Neuropsychology*, *15*, 361-375.
- Pascual-Leone, A., Amedi, A., Fregni, F., & Merabet, L. B. (2005). The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, *28*, 377-401.
- 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. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 976-987.
- Patterson, K., Vargha-Khadem, F. & Polkey, C.E. (1989). Reading with one hemisphere. *Brain*, *112*, 39-63.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342-345.
- Peck, K. K., Moore, A. B., Crosson, B. A., Gaiefsky, M., Gopinath, K. S., White, K., & Briggs, R. (2004). Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy - Shifts in hemodynamic time to peak during an overt language task. *Stroke*, *35*, 554-559.
- Perani, D., Cappa, S. F., Bettinardi, V., Bressi, S., Gorno-tempini, M., Matarrese, M., & Fazio, F. (1995). Different neural systems for the recognition of animals and man-made tools. *Neuroreport*, *6*, 1637-1641.
- Perani, D., Cappa, S. F., Schnur, T., Tettamanti, M., Collina, S., Rosa, M. M., & Fazio, F. (1999). The neural correlates of verb and noun processing - A PET study. *Brain*, *122*, 2337-2344.
- Perani, D., Cappa, S. F., Tettamanti, M., Rosa, M., Scifo, P., Miozzo, A., Basso, A., & Fazio, F., (2003). A fMRI study of word retrieval in aphasia. *Brain and Language*, *85*, 357-368.
- Perani, D., Schnur, T., Tettamanti, M., Gorno-Tempini, M., Cappa, S. F., & Fazio, F. (1999). Word and picture matching: a PET study of semantic category effects. *Neuropsychologia*, *37*, 293-306.

- Petersen, P. T., Fox, M. I., Posner, M., Minton, M., & Raiche, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*, 585-589.
- Phillips, J. A., Humphreys, G. W., Noppeney, U., & Price, C. J. (2002). The neural substrates of action retrieval: an examination of semantic and visual routes to action. *Visual Cognition*, *9*, 662-684.
- Plautz, E. J., Barbay, S., Frost, S. B., Friel, K. M., Dancause, N., & Zoubina, E. V., Stowe, A. M., Quaney, B. M., & Nudo, R. J. (2003). Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurological Research*, *25*, 801-810.
- Pobric, G., Jefferies, E., & Lambon Ralph, M. A. (2007). Anterior temporal lobes mediate semantic representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*, 20137-20141.
- Poldrack, R. A. (2000). Imaging brain plasticity: conceptual and methodological issues-a theoretical review. *NeuroImage*, *12*, 1-13.
- Poldrack, R. A., Wagner, A.D., Prull, M. W., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (1999). Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *NeuroImage*, *10*, 15-35.
- Pourtois, G., S., 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*, 1214-24.
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy*, *197*, 335-359.
- Price, C.J., & Crinion, J. (2005). The latest of functional imaging studies of aphasic stroke. *Current Opinion in Neurology*, *18*, 429-434.
- Price, C. J., Mummery, C. J., Moore, C. J., Humphreys, G. W., & Wise, R. J. S. (1997). Segregating semantic from phonological processes during reading. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *9*, 727-733.
- Price, C. J., Mummery, C. J., Moore, C. J., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1999). Delineating necessary and sufficient neural systems with functional imaging

- studies of neuropsychological patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 371-382.
- Price, C. J., Noppeney, U. & Phillips, J.P. (2003). How is the fusiform gyrus related to category-specificity ? *Cognitive Neuropsychology*, 20, 561-574.
- Price, C. J., Wise, R. J. S., Warburton, E. A., Moore, C. J., Howard, D., Patterson, K., Frackowiak, R. S. J., & Friston, K. J. (1996). Hearing and saying. The functional neuro-anatomy of auditory word processing. *Brain*, 119, 919-31.
- Pulvermuller, F., Neininger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Koebbel, P., & Taub, E. (2001). Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*, 32, 1621-1626.
- Raboyeau, G., de Boissezon, X., Marie, N., Balduyck, S., Puel, M., Bezy, C., Démonet, J. F., & Cardebat, D. (2008). Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment ? *Neurology*, 70, 290-298.
- Raven, J. C., Court, J. H., & Raven, J. (1998). *Progressive Matrices Standard* (PM 38). Paris: Applications Psychologiques.
- Rey, A. (1959). *Test de copie d'une figure complexe: Manuel*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie appliquée.
- Richter, M., Miltner, W. H., & Straube, T. (2008). Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*, 131, 1391-1401.
- Riddoch, M. J., Humphreys, G. W., Coltheart, M., & Funnell, E. (1988). Semantic systems or system ? Neuropsychological evidence re-examined. *Cognitive Neuropsychology*, 5, 3-25.
- Riddoch, M. J., & Humphreys, G. (1993). *Birmingham Object Recognition Battery (BORB)*. Hove, England: Lawrence Erlbaum.
- Rissman, J., Eliassen, J. C., & Blumstein, S. E. (2003). An event-related fMRI investigation of implicit semantic priming. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 1160-1175.
- 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. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience*, 6, 201-213.

- Rogers, T. T., Lambon Ralph, M. A., Garrard, P., Bozeat, S., McClelland, J. L., Hodges, J. R., & Patterson, K. (2004). The structure and deterioration of semantic memory: A neuropsychological and computational investigation. *Psychological Review*, 111, 205-235.
- Rosen, H. J., Petersen, S. E., Linenweber, M. R., Snyder, A. Z., White, D. A., Chapman, L., Dromerick, A. W., Fiez, J. A., & Corbetta, M. (2000). Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*, 55, 1883-1894.
- Rumiati, R., Weiss, P. H., Shallice, T., Ottoboni, G., Noth, J., Zilles, K. & Fink, G. R. (2004). Neural basis of pantomiming the use of visually presented objects. *NeuroImage*, 21, 1224-1231.
- Samson, D., Connolly, C., & Humphreys, G. W. (2007). When "happy" means "sad": neuropsychological evidence for the right prefrontal cortex contribution to executive semantic processing. *Neuropsychologia*, 45, 896-904.
- Samson, D., Pillon, A., & de Wilde, V. (1998). Impaired knowledge of visual and nonvisual attributes in a patient with a semantic impairment for living entities: a case of a true category-specific deficit. *Neurocase*, 4, 273-290.
- Samson, D., & Pillon, A. (2003). A case of impaired conceptual knowledge for fruit and vegetables. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 373-400.
- Santos, L. R., & Caramazza, A. (2002). The domain-specific hypothesis: a developmental and comparative perspective on category-specific deficits. In E. M. E., Forde, & G. M., Humphreys (Eds.), *Category-Specificity in the Brain and Mind* (pp. 1-14). Hove, UK: Psychology Press.
- Sartori, G., Miozzo, M., & Job, R. (1994). Rehabilitation of semantic memory impairments. In M.J., Riddoch, & G.W., Humphreys (Eds.), *Cognitive Neuropsychology and Cognitive Rehabilitation* (pp. 103-124). Hove: Lawrence Erlbaum.
- Saur, D., Lange, R., Baumgaertner, A., Schraknepper, V., Willmes, K., Rijntjes, M., & Weiller, C. (2006). Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 129, 1371-1384.
- Saur, D., Kreher, B., Schnell, S., Ku, D., Kellmeyer, P., Vry, M. S., Umarova, R., Musso, M., Glauche, V., Abel, S., Huber, W., Rijntjes, M., Henning, J., & Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105, 18035-18040.

- Scott, S. K., Blank, C. C., Rosen, S., & Wise, R. J. S. (2000). Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain*, 123, 2400-2406.
- Seitz, A. R., Kim, R., & Shams, L. (2006). Sound facilitates visual learning. *Current Biology*, 16, 1422-1427.
- Shams, L., & Seitz, A. R. (2008). Benefits of multisensory learning. *Trends in Cognitive Science*, 12, 411-417.
- Sharp, D. J., Scott, S. K., & Wise, R. J. (2004). Retrieving meaning after temporal lobe infarction: the role of the basal language area. *Annals of Neurology*, 56, 836-846.
- Simmons, W. K., & Barsalou, L. W. (2003). The similarity-in-topography principle: reconciling theories of conceptual deficits. *Cognitive Neuropsychology*, 20, 451-486.
- Small, S. L., Flores, D. K., & Noll, D. C. (1998). Different neural circuits subserve reading before and after therapy for acquired dyslexia. *Brain and Language*, 62, 2298-2308.
- Smirni, P., Villardita, C., & Zappala, G. (1983). Influence of different paths on spatial memory performance in the block-tapping test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 5, 355-364.
- Smith, D.J. (1996). *Memory, Amnesia, and Modern Cognitive Theory*. Cardiff: UWIC.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., & Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.
- Snowden, J. S., Thompson, J. C., & Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, 127, 860-872.
- Sonty, S. P., Mesulam, M. M., Thompson, C. K., Johnson, N. A., Weintraub, S., Parrish, T. B., D. R., & Gitelman R. (2003). Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Annals of Neurology*, 53, 35-49.
- Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme Medical Publishers, New York.
- Taub, E., Uswatte, G., Elbert, T. (2000). New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature Review Neuroscience*, 3, 228-236.

- Taub, E., Uswatte, G., Mark, V. W. , & Morris, D. M. (2006). The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation. *Europa Medicophysica*, 42, 241-255.
- Taub, E., Uswatte, G., & Morris, D. M. (2003). Improved motor recovery after stroke and massive cortical reorganization following constraint-induced movement therapy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 14, 77-91.
- Thiel, A., Habedank, B., Winhuisen, L., Herholz, K., Kessler, J., Haupt, W. F., & Heiss, W. D (2005). Essential language function of the right hemisphere in brain tumor patients. *Annals of Neurology*, 57, 128-131.
- Thiel, A., Habedank, B., Herholz, K., Kessler, J., Winhuisen, L., Haupt, W. F., & Heiss, W. D. (2006). From the left to the right: how the brain compensates progressive loss of language function. *Brain and Language*, 98, 57-65.
- Thiel, A., Herholz, K., Koyuncu, A., Ghaemi, M., Kracht, L. W., Habedank, B., & Heiss, W. D. (2001). Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Annals of Neurology*, 50, 620-629.
- Thierry, G., Giraud, A. L., & Price, C. (2003). Hemispheric dissociation in access to the human semantic system. *Neuron*, 38, 499-506.
- Thierry, G., & Price, C. J. (2006). Dissociating verbal and nonverbal conceptual processing in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18, 1-11.
- Thioux, M., Pesenti, M., Costes, N., De Volder, A., & Seron, X. (2005). Task-independent semantic activation for numbers and animals. *Cognitive Brain Research*, 24, 284-290.
- 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.
- Thompson-Schill, S. L., D'Esposito, M., Aguirre, G. K., & Farah, M. J. (1997). Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 14792-14797.
- Thompson-Schill, S. L., Swick, D., Farah, M. J., D'Esposito, M., Kan, I. P., & Knight, R. T. (1998). Verb generation in patients with focal frontal lesions: a neuropsychological test of neuroimaging findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 15855-15860.

- Thulborn, K. R., Carpenter, P. A., & Just, M. A. (1999). Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*, 30, 749-754.
- Tranel, D., Damasio, H., & Damasio, A. R. (1997). A neural basis for the retrieval of conceptual knowledge. *Neuropsychologia*, 35, 1319-1327.
- Turkstra, L. S., Holland, A. L. & Bays, G. A. (2003). The neuroscience of recovery and rehabilitation: what have we learned from animal research ? *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84, 604-612.
- Tyler, L. K., & Moss, H. E. (2001). Towards a distributed account of conceptual knowledge. *Trends in Cognitive Science*, 5, 244-252.
- Tyler, L. K., Stamatakis, E. A., Bright, P., Acres, K., Abdallah, S., Rodd, J. M., & Moss, H. E. (2004). Processing objects at different levels of specificity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 351-362.
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., Heilman, K. M., Day, A., & Watson, R. T. (1987). Retrosplenial amnesia. *Brain*, 110, 1631-1646.
- Vandenberghe, R., Nobre, A. C., & Price, C. J. (2002). The response of left temporal cortex to sentences. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14, 550-560.
- Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R., Josephs, O., & Frackowiak, R. S. (1996). Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*, 383, 254-256.
- Vigneau, M., Beaucousin, V., Herve, P. Y., Duffau, H., Crivello, F., Houde, O., Mazoyer, B., & Tzourio-Mazoyer, N. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage*, 30, 1414-1432.
- Vikis-Freibergs, V. (1974). Fréquence d'usage des mots au Québec : étude psycholinguistique d'un échantillon de la région montréalaise. *Montréal: Les presses de l'Université de Montréal*.
- Visch-Brink, E. G., Bajema, I. M., & Van de Sandt-Koenderman, M. E. (1997). Lexical semantic therapy: BOX. *Aphasiology*, 11, 1057-1078.
- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A. I., Perani, D., Joannette Y., & Cappa S. F. (2007). Training-induced brain remapping in chronic aphasia: a pilot study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 21, 152-160.

- Vouloumanos, A., Kiehl, K. A., Werker, J. F., & Liddle, P. F. (2001). Detection of sounds in the auditory stream: event-related fMRI evidence for differential activation to speech and nonspeech. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13, 994-1005.
- Wagner, A. D., Koutstaal, W., Maril, A., Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (2000). Task-specific repetition priming in left inferior prefrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 1176-1184.
- Wagner, A. D., Pare-Blagoev, E. J., Clark, J., & Poldrack, R. A. (2001). Recovering meaning: left prefrontal cortex guides controlled semantic retrieval. *Neuron*, 3, 329-338.
- Warburton, E., Price, C. J., Swinburn, K., & Wise, R. J. S. (1999). Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66, 155-161.
- Warrington, E. K. (1984). Recognition Memory Test. Windsor: NFER-Nelson.
- Warrington, E. K., & McCarthy, R. (1983). Category specific access dysphasia. *Brain*, 106, 859-878.
- Warrington, E. K., & McCarthy, R. (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.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale – Revised (WMS- R)*. Suffolk: Thames Valley Test Company.
- Wechsler, D. (2000). *Echelle d'intelligence pour adultes*, 3ème édition. Paris: ECPA.
- Weiller, C., Isensee, C., Rijntjes, M., Huber, W., Muller, S., & Bier, D. (1995). Recovery from Wernicke's aphasia: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*, 37, 723-732.
- Weisberg, J., van Turenout, M., & Martin, A. (2007). A neural system for learning about object function. *Cerebral Cortex*, 17, 513-521.
- Whatmough, C., Chertkow, H., Murtha, S., & Hanratty, K. (2002). Dissociable brain regions process object meaning and object structure during picture naming. *Neuropsychologia*, 40, 174-186.

- Wierenga, C. E., Maher, L. M., Moore, A. B., White, K. D., McGregor, K., Soltysik, D. A., Peck, K. K., Gopinath, K. S., Singletary, F., Gonzalez-Rothi, L. L., Briggs, R. W., & Crosson, B. (2006). Neural substrates of syntactic mapping treatment: an fMRI study of two cases. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 132-146.
- Wildgruber, D., Ackermann, H., & Grodd, W. (2001). Differential contributions of motor cortex, basal ganglia, and cerebellum to speech motor control: effects of syllable repetition rate evaluated by fMRI. *NeuroImage*, 13, 101-109.
- Will, B., Galani, R., Kelche, C., & Rosenzweig, M. R. (2004). Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990–2002). *Progress in Neurobiology*, 72, 167-82.
- Willmes, K., & Poeck, K. (1993). To what extent can aphasic syndromes be localized? *Brain*, 116, 1527-1540.
- Wilson, B. A. (1987). *Rehabilitation of memory*. London: Guilford Press.
- Wilson, B. A., Baddeley, A., Evans, J., & Shiel, A. (1994). Errorless learning in the rehabilitation of memory-impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation*, 4, 307-326.
- Wilson, B. A., Wiedmann, K. D., Hadley, D. M., & Brooks, D. N. (1989). The relationship between visual memory function and lesions detected by magnetic resonance imaging after closed injury. *Neuropsychology*, 3, 255-265.
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F., & Heiss, W. D. (2005). Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 36, 1759-1763.
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacker, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F., & Heiss, W. D. (2007). The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia. A follow-up investigation. *Stroke* 38, 1286-1292.
- Wise, R. J. S., Scott, S. K., Blank, S. C., Mummery, C. J., Murphy, K., & Warburton, E. A. (2001). Separate neural subsystems within Wernicke's area. *Brain*, 124, 83-95.
- Xerry, C., & Zennou-Azogui, Y. (2003). Influence of the postlesion environment and chronic piracetam treatment on the organization of the somatotopic map in the rat primary somatosensory cortex after focal cortical injury. *Neuroscience*, 118, 161-177.

- Zahn, R., Drews, E., Specht, K., Kemeny, S., Reith, W., Willmes, K., Schwarz, M., & Huber, W. (2004). Recovery of semantic word processing in global aphasia: a functional MRI study. *Cognitive Brain Research*, 18, 322-336.
- Zahn, R., Huber, W., Drews, E., Specht, K., Kemeny, S., Reith, W., Willmes, K., & Schwarz, M. (2002). Recovery of semantic word processing in transcortical sensory aphasia: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurocase*, 8, 376-386.
- Zatorre, R. J., Evans, A. E., Meyer, E., & Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256, 846– 847.
- Zatorre, R. J., Meyer, E., Gjedde, A., & Evans, A. C. (1996). PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cerebral Cortex*, 6, 21-30.
- Zhang, J. X., Feng, C. M., Fox, P. T., Gao, J. H., & Hai Tan, L. (2004). Is left inferior frontal gyrus a general mechanism for selection ? *NeuroImage*, 23, 596-603.
- Zimmerman, P., & Fimm, B. (1994). Test d'évaluation de l'attention (TEA). French adaptation by North, P., Leclerc.